

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

На правах рукописи

ЕФИМОВА КСЕНИЯ АНДРЕЕВНА

**ДИНАМИКА КЛЕТОЧНЫХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
КРОВИ ТЕЛЯТ ПЕРВОГО МЕСЯЦА ЖИЗНИ
В НОРМЕ И ПРИ РАЗВИТИИ БРОНХОПНЕВМОНИИ**

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. Биохимические показатели крови телят	10
1.1.1. Показатели минерального обмена (кальций, магний, фосфор) у телят.....	11
1.1.2. Показатели углеводного (энергетического) обмена у телят	15
1.1.3. Белковый состав сыворотки крови телят	24
1.1.3.1. Ферменты сыворотки крови телят	26
1.1.3.2. Гаптоглобин	34
1.1.3.3. Иммуноглобулины	37
1.1.3.4. Показатели обмена белков	38
1.2. Возрастная динамика гематологических показателей у молодняка крупного рогатого скота.....	43
1.3. Транскрипционно активные ядрышкообразующие районы хромосом в лимфоцитах периферической крови	47
1.4. Микроядра в эритроцитах периферической крови.....	50
2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
2.1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	54
2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ.....	63
2.2.1. ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ТЕЛЯТ В ПЕРВЫЙ МЕСЯЦ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ	63
2.2.1.1. Показатели минерального обмена у телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии	63
2.2.1.2. Показатели углеводного (энергетического) обмена у телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии	69
2.2.1.3. Показатели белкового обмена у телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии.....	75
2.2.1.4. Изменения активности ферментов сыворотки крови у телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии	83

2.2.1.5. Концентрация в сыворотке крови и фенотипы гаптоглобина у телят первого месяца жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии.....	89
2.2.2. ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ТЕЛЯТ В ПЕРВЫЙ МЕСЯЦ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ	93
2.2.2.1. Изменения лейкоцитарной формулы крови у телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии.....	93
2.2.2.2. Изменения активности ядрышкообразующих районов в лимфоцитах периферической крови у телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии.....	99
2.2.2.3. Динамика показателей красной крови у телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии	101
2.2.2.4. Изменения уровня эритроцитов с микроядрами в периферической крови телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии	105
2.2.3. СВЯЗИ МЕЖДУ БИОХИМИЧЕСКИМИ И КЛЕТОЧНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КРОВИ У ТЕЛЯТ ПЕРВОГО МЕСЯЦА ЖИЗНИ В УСЛОВИЯХ НОРМЫ И ПРИ РАЗВИТИИ БРОНХОПНЕВМОНИИ	108
2.2.3.1. Факторы, определяющие становление белкового гомеостаза у телят в неонатальный период в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии	108
2.2.3.2. Фенотипы гаптоглобина как маркеры стабильности показателей клеточного иммунитета у телят в неонатальный период.....	116
2.2.4. БИОХИМИЧЕСКИЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ БРОНХОПНЕВМОНИИ У ТЕЛЯТ В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД	120
3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	127
4. ВЫВОДЫ.....	133
5. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	136
6. РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	136
7. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	137
8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы и степень ее разработанности

В условиях интенсификации молочного скотоводства для формирования высокопродуктивного поголовья особенно важен здоровый молодняк [Тузов И.Н., 2018; Криштофорова Б.В. и соавт., 2020; Vach A., 2011]. Известно, что статус здоровья крупного рогатого скота закладывается в неонатальном периоде [Шабунин С.В. и соавт., 2011; Баймишев Х.Б. и соавт., 2013]. В это время телята наиболее восприимчивы к воздействию неблагоприятных факторов и развитию заболеваний, поскольку их сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная, выделительная и другие системы должны одновременно адаптироваться к новым условиям существования и обеспечивать потребности растущего организма [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Лемещенко В.В., Криштофорова Б.В., 2018; Шкуратова И.А. и соавт., 2019]. Лабораторный скрининг состояния здоровья животных играет важную роль в диагностике заболеваний, оценке рисков их развития и прогнозировании исходов [Донник И.М., Шкуратова И.А., 2017; Белоусов А.И. и соавт., 2018]. При формировании системы референсных показателей для новорожденных телят необходимо учитывать не только их возрастную динамику [Nagy O. et al., 2014, Kirovski D., 2015, Ignătescu (Țîmpău) R.-M. et al., 2018], но и дифференцировать физиологические изменения, связанные с неонатальной адаптацией, от патологических, обусловленных воздействием инфекционных и неинфекционных факторов [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Шахов А.Г. и соавт., 2013].

В условиях промышленного выращивания крупного рогатого скота одним из наиболее распространенных заболеваний среди телят первого месяца жизни остается бронхопневмония [Никулина Н.Б., Аксенова В.М., 2012; Шабунин С.В. и соавт., 2015; Попов С.В. и соавт., 2020].

Породные особенности динамики клеточных и биохимических показателей крови у телят первого месяца жизни в условиях нормы изучены недостаточно [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Knowles T.G. et al., 2000; Mohri M. et al., 2007], и еще в меньшей степени – при развитии бронхопневмонии [Никулина Н.Б., Аксенова

В.М., 2012; Черницкий А.Е. и соавт., 2013; Kovačić M. et al., 2017]. Результаты исследований, выполненных в различных климатических и биогеохимических зонах, технологиях выращивания и на разных породах крупного рогатого скота не только существенно различаются, но и в ряде случаев противоречат друг другу [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Mohri M. et al., 2007; Kim Y.-M. et al., 2016].

Перечисленное подтверждает актуальность избранной темы для физиологии и ветеринарии.

Цель и задачи исследования

Целью работы было изучить динамику клеточных и биохимических показателей крови у телят красно-пестрой породы в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии.

На разрешение были поставлены следующие **задачи**:

1. У телят красно-пестрой породы выявить особенности изменений показателей минерального (кальций, фосфор, магний), углеводного (глюкоза, молочная и пировиноградная кислоты), белкового обмена (общий белок, общие иммуноглобулины, мочевины, креатинин) и активности ферментов (АсАТ, АлАТ, ГГТ, ЩФ) в сыворотке крови в течение первого месяца жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии.

2. Определить концентрацию гаптоглобина в сыворотке крови у телят в первый месяц жизни, установить фенотипы гаптоглобина и сравнить частоты их встречаемости в группах оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией особей.

3. Установить особенности изменений цитологических показателей крови (содержание эритроцитов, частота встречаемости эритроцитов с микроядрами, лейкоцитарная формула, активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах) у телят красно-пестрой породы в течение первого месяца жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии.

4. Среди исследованных показателей крови телят выявить наиболее информативные для прогнозирования и диагностики бронхопневмонии в первый месяц после рождения.

Научная новизна

Впервые в сравнительном аспекте описаны адаптивные изменения метаболизма и морфологической картины крови у телят красно-пестрой породы в неонатальном периоде в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии. Выявлены критические периоды становления белкового гомеостаза у новорожденных телят. Показано, что нарушения углеводного обмена и моноцитопения у новорожденных животных предрасполагают к развитию респираторных заболеваний. Впервые определены фенотипы гаптоглобина, частоты их встречаемости и паттерны изменений концентрации в сыворотке крови в группах телят красно-пестрой породы, устойчивых и предрасположенных к развитию бронхопневмонии в неонатальный период. Установлено влияние фенотипа гаптоглобина на характер изменений лейкоцитарной формулы крови телят в первый месяц после рождения. Впервые описаны паттерны изменений содержания эритроцитов с микроядрами и активности ядрышкообразующих районов в лимфоцитах периферической крови телят красно-пестрой породы в первый месяц их жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии. Выявлены новые маркеры, позволяющие проводить прогнозирование (с чувствительностью 71,4–100 % и специфичностью 52,2–73,9 %) и раннюю диагностику (с чувствительностью 80,7–100 % и специфичностью 47,8–69,6 %) бронхопневмонии у телят в неонатальный период.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследований расширяют современное представление о патогенезе бронхопневмонии и уточняют понятие «физиологической нормы» в неонатологии крупного рогатого скота. Получены дополнительные сведения о влиянии метаболических нарушений у новорожденных телят на формирование предрасположенности к развитию бронхопневмонии, позволяющие предложить новые подходы к их прогнозированию, профилактике и терапии. Определены лабораторные критерии для верификации диагноза «бронхопневмония» у телят в неонатальный период. Представленная в работе количественная оценка морфологических показателей крови, маркеров минерального, углеводного и белкового обмена у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц после

рождения имеет теоретическое значение для совершенствования системы референсных показателей крови крупного рогатого скота красно-пестрой породы и может использоваться при проведении диспансеризации. Экспериментальные данные о связи фенотипа гаптоглобина и заболеваемости новорожденных телят бронхопневмонией позволяют формировать группы риска, совершенствовать отбор и селекцию устойчивых к заболеванию особей.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследований является анализ научной литературы, который создает теоретические предпосылки для изучения динамики клеточных и биохимических показателей крови телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии. Экспериментальные данные получены с использованием клинических (общих и специальных), гематологических, биохимических, цитологических, цитогенетических и статистических (корреляционный, дисперсионный, факторный и ROC- анализ) методов исследований.

Научные положения, выносимые на защиту:

1. Паттерны изменений клеточных (содержание эритроцитов, частота встречаемости эритроцитов с микроядрами, лейкоцитарная формула, активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах) и биохимических показателей (минерального, углеводного, белкового обмена, концентрации гаптоглобина и активности ферментов сыворотки) крови у телят красно-пестрой породы в течение первого месяца жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии.

2. Фенотипы гаптоглобина у телят красно-пестрой породы, их связь с показателями лейкоцитарной формулы крови и заболеваемостью бронхопневмонией в неонатальный период.

3. Клеточные и биохимические показатели крови, наиболее информативные для прогнозирования и ранней диагностики бронхопневмонии у телят первого месяца жизни.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, основных положений и выводов диссертации обусловлены достаточным количеством животных, использованных в экспери-

менте, применением сертифицированного оборудования и реактивов, клинических и лабораторных методов исследований, адекватных поставленной цели и задачам, статистическим анализом результатов с использованием специализированных пакетов прикладных программ – Stadia 7.0 Professional (InCo, Россия) и MedCalc for Windows, version 17.5.3 (MedCalc Software, Бельгия).

Результаты исследований вошли в отчеты по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» за 2017–2020 гг. Основные положения диссертации были представлены на 8-м съезде Научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов России (23–26 мая 2019 г., г. Воронеж), Международной научно-производственной конференции «Инновационные решения в аграрной науке – взгляд в будущее» (28–29 мая 2019 г., п. Майский), Международной научно-практической конференции «Достижения в генетике, селекции и воспроизводстве сельскохозяйственных животных» (29–30 мая 2019 г., г. Санкт-Петербург – Пушкин), 70-й международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы науки в агропромышленном комплексе» (24 января 2019 г., п. Караваяево), ежегодных отчетных научных сессиях медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (2017–2020 гг., г. Воронеж).

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

Личный вклад соискателя

Анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, постановка эксперимента, все физиологические и клинические исследования, статистическая обработка полученных данных, подготовка научных статей по теме и

собственно рукописи диссертации выполнены непосредственно автором. Постановка цели и задач, выбор методологии и планирование исследований, интерпретация полученных результатов проводились совместно с научными руководителями, доктором биологических наук, профессором В.Н. Калаевым и доктором биологических наук А.Е. Черницким. Доля участия соискателя при выполнении работы составляет 85%.

Публикации результатов исследований

По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 2 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus («Veterinary World» – Q2, «Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences» – Q3), и 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для представления основных результатов диссертаций («Достижения науки и техники АПК», «Генетика и разведение животных»).

Структура и объем диссертации

Диссертация включает 170 страниц 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 276 источников, в том числе 143 зарубежных. Иллюстративный материал включает 45 рисунков и 13 таблиц.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Биохимические показатели крови телят

Кровь – единственная ткань, имеющая контакт со всеми системами органов. Состав крови – относительно постоянный признак, что обеспечивает сохранение породных и видовых особенностей животных [Кудрин А.Г., 2006]. Любое изменение, происходящее в организме, отражается на составе крови [Громыко Е.В., 2005; Кондрахин И.П., 2004]. Биохимические константы крови играют важную роль в реализации физиологических процессов в ходе онтогенеза [Громыко Е.В., 2005]. Знание референсных значений биохимических показателей крови позволяет оценивать состояние здоровья животных, выявлять повреждения органов и тканей при различных заболеваниях [Steinhardt M., Thielscher H.H., 2000в; Terosky T.L. et al., 1997]. Биохимические показатели крови молодняка крупного рогатого скота отличаются от таковых у взрослых животных. Их изменения в первые дни жизни отражают процессы адаптации к внеутробным условиям, созревание внутренних органов и метаболических путей. В литературе данные о нормальных значениях биохимических и цитологических показателей крови у телят в неонатальный период представлены недостаточно, результаты исследований разных авторов отличаются, некоторые не соответствуют современным технологиям выращивания и характеристикам высокопродуктивных животных [Hanschke G., Schulz C., 1982; Bouda J., Jagoš P., 1984; Steinhardt M. et al., 1993; Knowles, T.G. et al., 2000; Mohri M. et al., 2007]. Перечисленное обуславливает необходимость совершенствования системы референсных показателей для телят первого месяца жизни с учетом их породных особенностей, технологии выращивания и биогеохимических особенностей региона.

1.1.1. Показатели минерального обмена (кальций, магний, фосфор) у телят

В постнатальном онтогенезе из-за неодинаковой скорости развития отдельных органов и систем каждая фаза характеризуется определенным минеральным составом крови, отличным от такового в другие периоды [Скрипкин В.С. и соавт., 2018].

Кальций, фосфор, магний участвуют во многих биологических процессах в организме, оказывают существенное влияние на рост и развитие животных [Ахмедов Д.М., 2016].

Фосфор важен для нормального роста и минерализации костей. В скелете у взрослых животных сохраняется около 80 % всего фосфора в организме, и он может быть мобилизован при необходимости. Остальные 20 % фосфора находятся в мягких тканях и жидкостях организма. Фосфор – компонент ДНК и РНК, фосфолипидов, клеточных мембран. Фосфаты играют важную роль в регуляции осмотического и кислотно-щелочного баланса в организме. Фосфор принимает участие в энергетическом обмене и транспорте жирных кислот, синтезе аминокислот и белков, работе Na^+/K^+ -насоса [Underwood E.J., Suttle N.F., 2001]. Всасывание неорганического фосфора происходит в проксимальной части тонкого кишечника. Фосфор выделяется у коров с фекалиями и мочой, а также с молоком в период лактации. Концентрация фосфата в сыворотке выше у молодых животных, потому что гормон роста усиливает реабсорбцию фосфата в почках [Rosol T.J., Saper C.S., 1997]. В рубце фосфат работает в качестве буфера для жирных кислот и в качестве субстрата для микроорганизмов. У жвачных животных с дефицитом фосфора снижается микробный синтез белков в рубце. Фосфор важен для контроля аппетита и эффективного использования питательных веществ [Underwood E.J., Suttle N.F., 2001]. При уменьшении концентрации фосфата в сыворотке повышается активность щелочной фосфатазы (ЩФ). Дефицит фосфора у молодых животных вызывает потерю аппетита и замедление роста. У телят и ягнят с рахитом концентрация неорганического фосфата снижена на 30–50 % [Jazbec I., 1990]. Нормальная концентрация в плазме фосфата у телят должна составлять 1,3–1,9 ммоль/л и

1,0–1,5 ммоль/л – у взрослых животных [Underwood E.J., Suttle N.F., 2001]. Kraft W. и Durr U.M. (1999) указывали на несколько более высокие концентрации фосфата в сыворотке телят, а именно: в возрасте до 2 месяцев – 3,5 ммоль/л; от 2 до 6 месяцев – 2,5–3,1 ммоль/л и от 12 до 18 месяцев концентрации находятся на уровне взрослых животных (1,6–2,3 ммоль/л) [Kraft W., Durr U.M., 1999б]. Потребление молозива не влияет на концентрацию неорганического фосфата (iP) в сыворотке крови телят [Steinhardt M. et al., 1993]. Kurz M.M. и Willet L.B. (1991) обнаружили снижение концентрации iP в крови у телят в первые 24 часа после рождения [Kurz M.M., Willet L.B., 1991]. У подсосных телят было выявлено повышение концентрации iP в первые 14 дней, позже она оставалась стабильной, значения были все время выше, чем у взрослых животных [Egli C.P., Blum J.W., 1998]. В возрасте 60 дней концентрация iP в сыворотке телят составляла 2,6 ммоль/л [Steinhardt M., Thielscher H.H., 2000г].

Большая часть кальция (99 %) в организме накапливается в костях и зубах. Кальций важен для активации многочисленных ферментов и гормонов. Кальций участвует в процессах свертывания крови, проведении нервных импульсов и сокращениях мышц. В сыворотке крови приблизительно 55 % Ca находится в ионизированной форме, это биологически активный кальций. Доля ионизированного Ca^{2+} зависит от pH крови, при уменьшении pH доля ионизированного Ca^{2+} увеличивается. Часть Ca в сыворотке связана с альбуминами (40 %) и с органическими кислотами (5 %) [Jazbec I., 1990; Kraft W., Durr U.M., 1999б]. Большая часть Ca^{2+} всасывается в тонком кишечнике.

У новорожденных телят средняя концентрация Ca в сыворотке крови составляла $3,35 \pm 0,27$ ммоль/л. Шесть часов спустя после рождения уровень Ca снижается до $2,41 \pm 0,18$ ммоль/л, а в последующие дни и недели почти не изменяется [Bostedt H., Schramel P., 1982]. Kurz M.M., Willet L.B. (1991) наблюдали снижение концентрации Ca в первые 24 часа жизни телят [Kurz M.M., Willet L.B., 1991]. В первые два месяца жизни концентрация Ca составляла около 2,7 ммоль/л и не сильно колебалась. После 3 месяца жизни концентрация Ca начала снижаться и в возрасте 6 месяцев составила $2,53 \pm 0,10$ ммоль/л [Bouda J., Jagoš P., 1984].

Аналогичная динамика уровня Са была выявлена у телят, которых кормили заменителем молока, только у них была установлена немного более высокая концентрация Са в возрасте 5 дней ($3,02 \pm 0,2$ ммоль/л), а в возрасте от 15 дней до 2 месяцев – $2,8 \pm 0,1$ ммоль/л [Steinhardt M., Thielscher H.H., 2000d]. У подсосных телят симментальской породы было установлено снижение концентрации Са от рождения к 28-дневному возрасту ($2,6$ ммоль/л), в последующем концентрации практически не изменялась до 84 дня жизни животных [Egli C.P., Blum J.W., 1998]. Mohri M. et al. (2007) установили снижение концентрации Са в первые две недели жизни телят, позже концентрация Са постепенно увеличивалась [Mohri M. et al., 2007].

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 и участвует во многих клеточных 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 существуют 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 [McCoу J.H., Kenney M.A., 1992].

Кальций и магний определяют мышечный тонус и проведение нервных импульсов [Минченко Б.И., 1999].

Показано, что концентрация кальция и фосфора в сыворотке крови телок черно-пестрой породы и помесных животных разных генотипов в летний период несколько ниже, чем зимой. Это связано с изменением рациона молодняка и переходом на пастбищное содержание [Косилов В.И. и соавт., 2016]. У телок, полу-

ченных от высокопродуктивных коров, отмечают более высокий уровень магния в крови. В период стельности у высокопродуктивных коров отмечается повышение кальция и неорганического фосфора [Самбуров Н.В. и соавт., 2012].

У новорожденных телят может отмечаться более высокий уровень магния по сравнению со взрослыми животными [Черницкий А.Е. и соавт., 2013]. Данный факт объясняется гипоксией и ацидозом. У помесных животных, созданных на основе черно-пестрой и голштинской пород путем разведения «в себе» отмечают более высокие показатели кальция и фосфора в крови [Сивков А.И., 2006].

1.1.2. Показатели углеводного (энергетического) обмена у телят

В настоящее время считается, что нарушения энергетического обмена лежат в основе ряда необратимых патологических процессов, ведущих к нарушениям статуса здоровья и даже к гибели организма. Поэтому обязательным компонентом в терапии большинства заболеваний, сопровождающихся энергодефицитом, является компенсация или устранение дефицита энергетических ресурсов [Слепнева Л.В., Хмылова Г.А., 2013].

В отличие от моногастричных, из-за особенностей пищеварения жвачные животные обычно поглощают очень мало глюкозы из кормов. Однако именно ресурсы глюкозы у жвачных животных служат для поддержания продуктивных функций, таких как вынашивание беременности и лактация [Сафонов В.А. и соавт., 2020]. Уровень глюкозы в крови отражает полноценность кормления животных, что особенно важно на ранних этапах формирования организма.

Основным местом синтеза глюкозы у жвачных служит печень, но у овец от 10 до 15 % от общего количества глюкозы синтезируется в почках. При недоедании вклад почек в синтез глюкозы увеличивался до 25 %, так как повышается интенсивность вовлечения предшественников глюкозы в энергетический обмен. Так, например, на долю пропионата приходится до 76 % синтезированной в печени глюкозы. К предшественникам глюкозы помимо пропионата, относят глюкогенные аминокислоты, лактат, глицерин, изобутират и валерат [Reynolds С.К. et al., 1994].

Почти весь пропионат, абсорбированный через систему воротной вены, аккумулируется печенью и используется для синтеза глюкозы. При недоедании вклад в энергетический обмен предшественников глюкозы, получаемых с пищей, уменьшается, а относительный вклад собственных тканевых резервов лактата, глицерина и аминокислот увеличивается. Уровень синтеза глюкозы при этом снижается.

Синтез глюкозы из лактата происходит в цикле Кори, при этом осуществляется обмен углеводами между печенью и периферическими тканями, например,

мышечной или жировой (Рисунок 1). Вторым по значимости источником для синтеза глюкозы являются почти все аминокислоты. Аланин вносит наибольший потенциальный вклад как прекурсор глюкозы, он адсорбируется в печени в наибольшем количестве.

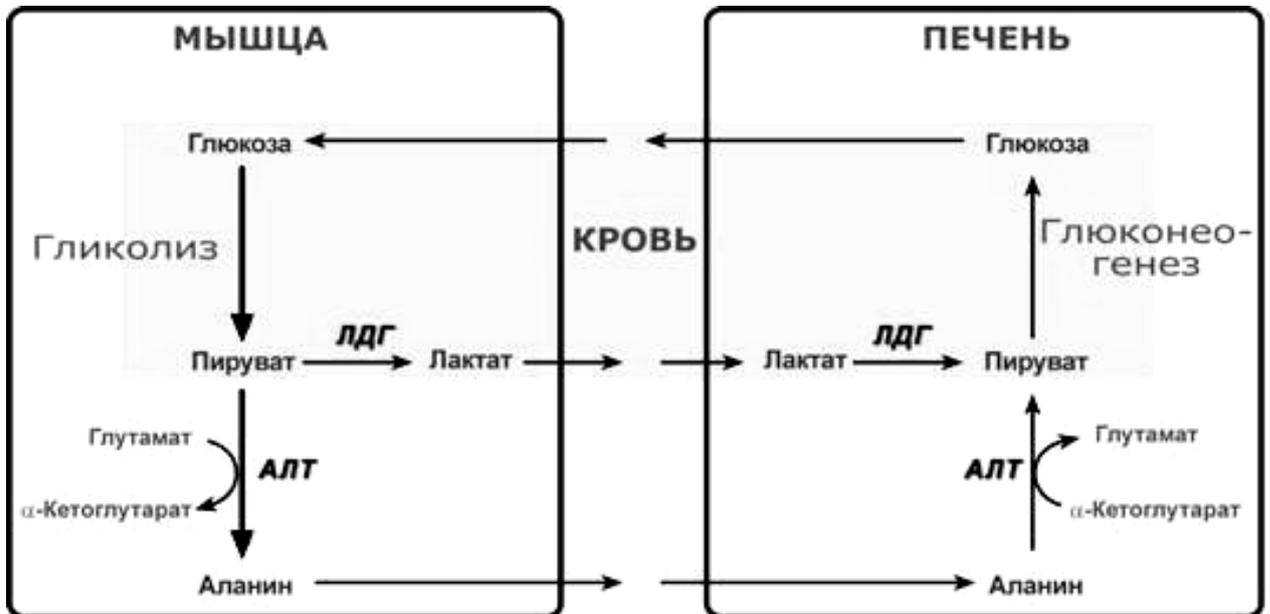


Рисунок. 1. Глюкозо-лактатный и глюкозо-аланиновый циклы

[по Тимин О.А., 2020].

В отличие от пропионата и аланина, скорость аккумуляции которых печенью, по-видимому, зависит от поступления с пищей, адсорбция лактата печенью чувствительна к уровню поступления других предшественников глюкозы. Таким образом, вклад лактата в баланс глюкозы в печени отражает энергетический статус организма. При нормальном уровне потребления пищи увеличивается содержание пропионата или аланина в крови и усиливается их аккумуляция в печени, но это часто сопровождается снижением аккумуляции лактата. Это увеличивает поступление лактата в периферические ткани, где его можно использовать для синтеза жиров и, следовательно, сохранения энергии в тканях. В периоды расходования энергии тканями аккумуляция лактата в печени увеличивается, частично вследствие увеличения потока лактата из периферических мышц и жировой ткани в печень [Reynolds С.К., 2005].

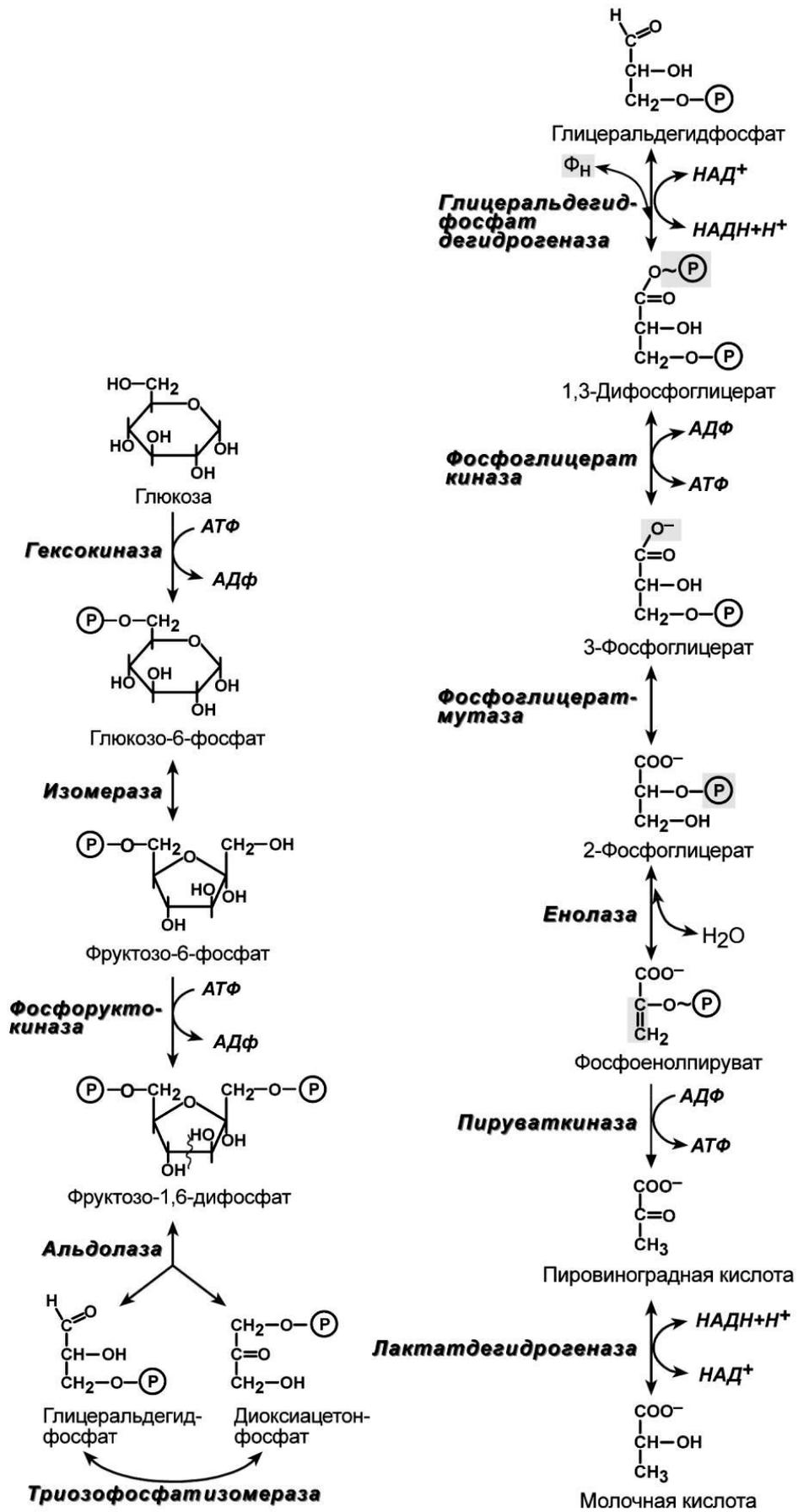


Рисунок 2. Анаэробный гликолиз [по Тимин О.А., 2020].

У жвачных животных углеводный обмен играет значительную роль в предопределении уровня и интенсивности других видов обмена. Некоторые ферменты связаны с процессом углеводного обмена. Низкое содержание глюкозы в крови может свидетельствовать об активизации энергетических процессов в организме и расходовании глюкозы как метаболита для синтеза гормонов щитовидной железы, контролирующих уровень инсулина в крови [Пронин В.В. и др., 2010]. У телят в молочный и послемолочный период концентрация глюкозы в плазме крови превышает физиологическую норму, однако по мере взросления животных уровень глюкозы снижается до нормальных значений [Джавадов А.К., Дармограй Е.Ю., 2007].

Пируват является конечным продуктом анаэробного этапа гликолиза (цикла Эмбдена–Мейергофа). Дальнейший ход процесса зависит от наличия кислорода в среде. При его достаточной концентрации пировиноградная кислота превращается в ацетил-кофермент А и поступает для дальнейших превращений в цикл Кребса. В анаэробных условиях пируват при участии лактатдегидрогеназы и никотинамидадениндинуклеотидфосфата окисляется до лактата (Рисунок 2).

Таким образом, анаэробный гликолиз выполняет роль внутриклеточного компенсаторного механизма образования энергии, который активируется при гипоксии и гипоксемии. В физиологических условиях соотношение лактат : пируват составляет 10 : 1 [Черницкий А.Е. и соавт., 2013].

Несмотря на то, что при анаэробном гликолизе синтезируется в 18 раз меньше АТФ, чем при полном окислении глюкозы в цикле Кребса, потенциальная скорость цикла Эмбдена–Мейергофа может обеспечить основные энергетические потребности организма. Активация лактатдегидрогеназного механизма поставки НАД для гликолиза приводит к истощению резервов гликогена и тканевому ацидозу вследствие накопления кислых продуктов. Избыточные концентрации лактата по механизму обратной связи тормозят последнюю реакцию гликолитического цикла [Слепнева Л.В., Хмылова Г.А., 2013].

L-лактат вырабатывается в цитозоле из пирувата при участии фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в ходе нормального процесса гликолиза в клетках. Ката-

лизируемая ЛДГ реакция является двунаправленной, но производство лактата в норме превышает производство пирувата примерно в 10 раз [Suetrong B., Keith R.W., 2016]. Большая часть лактата, поступающего в кровь из лактат-продуцирующих тканей, проникает через клеточные мембраны с помощью транспортеров монокарбоновых кислот и попадает в плазму и эритроциты. Последние поглощают лактат из плазмы посредством диффузии при участии транспортеров и анионитов и аккумулируют около 30 % всего лактата в крови. Как только кровь достигает ткани с низким содержанием лактата (в частности, печени и, в меньшей степени, почек), лактат поглощается данным органом. В условиях повышенной потребности в энергии другие ткани (например, мышцы) могут использовать лактат для получения энергии. L-лактат используется в печени и почках для глюконеогенеза и для производства энергии в цикле трикарбоновых кислот (после преобразования в пируват). Основными источниками L-лактата в физиологических условиях (например, при физической нагрузке) являются скелетные мышцы, кишечник, эритроциты, мозг и кожа, но другие ткани могут продуцировать L-лактат в патофизиологических условиях (например, при острой печеночной недостаточности печень может производить, а не потреблять лактат). Концентрация молочной кислоты в крови может повышаться (гиперлактатемия), не вызывая ацидоза (то есть без снижения рН или содержания бикарбонатов). Действительно, уровни лактата в крови повышаются после физической нагрузки, но это увеличение быстро компенсируется поглощением и включением в клеточный метаболизм, что предотвращает ацидоз. Если вырабатывается избыточное количество лактата, то бикарбонаты расходуются в избытке для компенсации ацидоза и ацидемии. К сожалению, уровни, отличающие гиперлактатемию от L-лактоацидоза, четко не определены в ветеринарии, хотя значение >5 ммоль/л использовалось в медицине [Mizock V.A., Falk J.L., 1992]. В некоторых условиях повышение содержания или постоянное высокое содержание L-лактата, несмотря на лечение, связано с неблагоприятным прогнозом исхода заболевания у собак [Holahan M.L. et al., 2010; Hall K.E. et al., 2014; Mooney E. et al., 2014] и лошадей [Johnston K. et al., 2007; Radcliffe M. et al., 2012; Viu J. et al., 2015].

Избыток лактата в крови возникает при следующих условиях:

1) тканевая гипоксия, или лактоацидоз типа А – возникает из-за снижения интенсивности аэробного гликолиза в результате гипоксии тканей (например, анемии, гиповолемии вследствие дегидратации), что приводит к накоплению пирувата в цитозоле, который затем превращается в лактат. Это часто приводит к лактоацидозу, если уровень лактата достаточно высок. Локальная тканевая гипоксия (из-за регионарных нарушений кровотока) приводит к повреждению митохондрий и анаэробному гликолизу. Если группы нормально функционирующих клеток не могут поглотить избыток лактата, вырабатываемый гипоксическими клетками, то он попадает в кровоток.

2) лактоацидоз типа В – возникает там, где происходит интенсивный аэробный гликолиз (с образованием большего количества пирувата), имеются нарушения способности митохондрий поглощать пируват (например, дефицит тиамина) или снижается потребление лактата тканями (например, при острой печеночной недостаточности). Аэробный гликолиз могут стимулировать несколько факторов, включая норадреналин и адреналин, которые активируют мышечную Na/K-АТФазу (вследствие чего существенно повышается расходование энергии). Интенсивный метаболизм или воспалительные цитокины также могут стимулировать гликолиз. При алкалозах также стимулируется гликолиз, усиливается синтез молочной кислоты для компенсации алкалиемии. Сепсис и травма – это два состояния, которые связаны как с лактоацидозом типа А, так и с лактоацидозом типа В [Suetrong B., Keith R.W., 2016; Kraut J.A., Madias N.E., 2014].

О D-лактатном ацидозе сообщалось у жвачных животных (особенно у крупного рогатого скота, а также у ягнят и телят), хотя он может возникать и у других травоядных животных [Lorenz I., 2009]. Это одна из форм лактацидоза типа В, потому что ацидоз не связан с тканевой гипоксией. D-лактатный ацидоз у телят был изучен I. Lorenz (2009). D-лактат является оптическим изомером L-лактата и вырабатывается бактериями в кишечном тракте. Существуют определенные кислотообразующие бактерии (например, лактобациллы), которые могут доминировать над нормальной микрофлорой при определенных условиях, например, при стресс-

се, синдроме короткой кишки у людей, при кормлении телят испорченным молоком или избытком углеводов. При избыточной продукции D-лактат всасывается в кровь и может вызывать энцефалопатию с дезориентацией, анорексией и депрессией. У коз это называется синдромом «непослушного ребенка» [Bleul U. et al., 2006]. По-видимому, D-лактатный ацидоз влияет на новорожденных жвачных животных больше, чем на взрослых, хотя у взрослых животных ацидоз может возникнуть вследствие избытка углеводов в рационе. Новорожденные жвачные, по-видимому, страдают от D-лактатного ацидоза, когда у них молоко поступает в сетку, а не в сычуг. Дисфункция может возникать при неонатальной диарее, болевом синдроме, принудительном вскармливании, хроническом стрессе, неправильном питании. Избыток углеводов в молоке сбраживается микрофлорой рубца в D-лактат, который затем абсорбируется. Изменения в составе микрофлоры кишечника при диарее могут также вызывать выработку D-лактата в толстой кишке без нарушения функции пищеварения в верхних отделах пищеварительной системы. Содержание D-лактата также может увеличиваться у животных вследствие дегидратации и сопровождаться указанными выше клиническими признаками и метаболическим ацидозом. Даже у обезвоженных животных с нарушениями микрофлоры кишечника или избыточной ферментацией углеводов (например, при диарее новорожденных у телят) D-лактат может вносить существенный вклад в ацидоз, даже если концентрация L-лактата одновременно увеличивается. Клинически значимым считается повышение концентрации D-лактата >3 ммоль/л [Lorenz I., 2004], хотя у 150 телят симментальской породы верхний предел составлял 3,96 ммоль/л [Lorenz I. et al., 2003].

У телят повышение уровня лактата может наблюдаться после перевозки на дальние расстояния [Todd S.E. et al., 2000], в результате деградации мышечного гликогена из-за стресса или истощения, что вызывает высвобождение катехоламинов и быстрый гликогенолиз и глюконеогенез [Chacon G. et al., 2005]. Уровень L-лактата у крупного рогатого скота повышается перед манифестацией вирусных инфекционных заболеваний [Aich P. et al., 2009]. Высокое содержание L-лактата связано с повышенным риском возникновения заболеваний, таких как смещенный

сычуг и заворот кишок, у разных видов животных [Johnston K. et al., 2007; Zacher L. A. et al., 2010; Boulay G. et al., 2014], и особенно у телят с диареей [Lorenz I., 2004; Lorenz I., 2009; Lorenz I., Vogt S., 2006]. Положительная корреляция ($r=0,55$) между ацидозом (определяется по L-лактату) и дегидратацией (определяется по гематокриту) была обнаружена у телят с диареей [Naylor J.M., 1987].

При бронхопневмонии, на фоне гипоксии и гипоксемии, обычно может развиваться лактоацидоз [Гончарова Т., 2018]. При неосложненной пневмонии только часть пирувата превращается в лактат, а часть, по-видимому, превращается обратно в глюкозу. При осложненной пневмонии весь пируват превращается в лактат, и происходит накопление последнего за счет смещения равновесия в сторону анаэробных процессов. Это свидетельствует о том, что при осложненной пневмонии доминирующим типом метаболизма является анаэробный гликолиз, приводящий к декомпенсации энергетического гомеостаза организма.

В описании связи между концентрацией лактата и показателями здоровья телят в различных исследованиях часто приводятся противоречивые результаты. Так, P. Aich и соавт. (2009) обнаружили, что выжившие телята имели значительно более высокие концентрации лактата до манифестации вирусной инфекции по сравнению с телятами, которые умерли [Aich P. et al., 2009]. Напротив, в исследовании J. Coghe и соавт. (2000) относительно высокий уровень лактата (> 4 ммоль/л) у телят с респираторной инфекцией был связан с повышенной вероятностью смертности в последующие 24 ч. [Coghe J. et al., 2000]. S. Buczinski и соавт. (2015) сообщали, что на каждую единицу увеличения лог-лактемии риск смерти от респираторных заболеваний у крупного рогатого скота увеличивался на 36,5 % [Buczinski S. et al., 2015]. В целом повышенные уровни лактата связаны с гипоксемией [Tyler J.W., Ramsey H., 1991] и / или эндотоксемией [Morris D. D. et al., 1986], что характеризует продолжающиеся эпизоды респираторного заболевания. Низкий уровень кислорода в легких снижает активность макрофагов, поэтому патогены могут усиленно размножаться. В результате животное может быть более подвержено действию патогенных микроорганизмов и развитию респираторных заболеваний [Guterbock W.M., 2014]. Таким образом, лактат можно считать био-

маркером для оценки развития воспалительного процесса при пневмонии и для прогнозирования вероятности гибели больных телят в течение ближайших 24 часов. Однако результаты довольно противоречивые и требуют дальнейшего исследования возможностей использования лактата в качестве биомаркера респираторных заболеваний у неонатальных телят. В то же время практическое применение этого биомаркера может быть очень целесообразным ввиду низкой стоимости и высокой скорости проведения анализа [Buczinski S. et al., 2015].

1.1.3. Белковый состав сыворотки крови телят

Период новорожденности у молодняка крупного рогатого скота сопровождается адаптацией всех систем организма к внеутробным условиям существования, интенсивным ростом и созреванием отдельных систем организма. В это время потребности в белке особенно велики. Белок – это важнейший пластический компонент обмена веществ, незаменимый источник биогенного азота, необходимый для роста, регенерации и обеспечения процессов иммунной защиты организма. Становление белкового гомеостаза требует мобилизации метаболического потенциала новорожденного [Herosimczyk A. et al., 2012; Tóthová C. et al., 2016] и сопровождается повышенной нагрузкой на системы синтеза белка. Срыв метаболической адаптации у новорожденных телят может приводить к развитию различных патологических состояний [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Kirovski D., 2015; Ignătescu (Tîmpău) R.-M. et al., 2018].

Поглощение белков, поступающих с пищей, которые расщепляются на аминокислоты, происходит в тонком кишечнике. Основным источником белков у жвачных животных является микробный синтез в рубце. В печени синтезируется большинство собственных белков организма, например, альбумины и некоторые глобулины, составляющие существенную долю белков плазмы. Альбумины обеспечивают 75 % осмотической активности плазмы, служат транспортными белками в обменных процессах; γ -глобулины (антитела) производятся клетками иммунной системы.

Глобулины с помощью электрофореза можно разделить на три фракции: α -фракция содержит белки острой фазы воспаления (гаптоглобин, сывороточный амилоид А, α_1 -антитрипсин, α_1 -кислый гликопротеин (орозомукоид), α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, церулоплазмин, аполипопротеин В); в β -фракции присутствуют белки системы комплемента (С3 и С4), трансферрин, С-реактивный белок; γ -фракция представлена иммуноглобулинами [Kaneko J.J. et al., 1997].

Белки острой фазы представлены разнообразными группами протеинов. Они синтезируются в печени в ответ на воспалительную реакцию, при этом их

концентрация не всегда возрастает при воспалении. В связи с этим среди белков острой фазы выделяют провоспалительные белки, содержание которых повышается при развитии воспалительного процесса более чем на 25 % (α_1 -кислый гликопротеин, церулоплазмин, фибриноген, гаптоглобин, сывороточный амилоид Р, С-реактивный белок, тенасцин, липополисахарид–связывающий белок, протеиназы и их ингибиторы) и противовоспалительные белки, концентрация которых в условиях воспаления снижается (альбумин, преальбумин, трансферрин, слезный липокалин, фибронектин, ретинолсвязывающий белок, кининоген, прекалликреин, ангиотензиноген и др.). Некоторые авторы [Назаров П.Г., Кузник Б.И., 2001; Максимова О. Г., 2007] дополнительно выделяют «нейтральные» белки острой фазы. К ним относят антитела (IgA, IgG, IgM) и α_2 -макроглобулин.

1.1.3.1. Ферменты сыворотки крови телят

Ферментный статус крови отличается у разных видов животных, что обусловлено генетически детерминированными особенностями метаболизма. В селекционно-племенной работе с крупным рогатым скотом особое внимание уделяют трансаминазам (аспартатаминотрансферазе (АсАТ) и аланинаминотрансферазе (АлАТ)), фосфатазам (щелочной (ЩФ) и кислой (КФ)) и другим энзимам [Кудрин А.Г., 2006].

Наследуемость характеристик ферментов сыворотки крови зависит в высокой степени от генетического потенциала родителей и породной принадлежности животных. У крупного рогатого скота ферменты сыворотки крови наследуются как полигенный признак по промежуточному типу. Так, коэффициент наследуемости для аспартатаминотрансферазы выше у мясного скота, а аланинаминотрансферазы – у молочного. У животных молочного направления генетическое разнообразие аспартатаминотрансфераз определяется, главным образом, влиянием матери, а аланинаминотрансфераз – отца. Подбор родителей по тесту на уровень содержания в крови АсАТ, АлАТ оказывает существенное влияние на характер продуктивности потомства [Смирнов О.К., 1976].

Трансаминазы – это ферменты класса трансфераз, катализирующие в организме животных обратимые реакции трансаминирования, протекающие в основном в мышцах и печени, так что в крови у животных эти ферменты находятся транзитом. При их участии осуществляется перенос аминокислоты на кетокислоту с образованием новых кето- и аминокислоты. Коферментами аминотрансаминаз являются пиридоксальфосфат и пиридоксаминофосфат – производные витамина В₆.

Наиболее высокой концентрацией в сыворотке крови и большей каталитической активностью характеризуются аланинаминотрансфераза (КФ 2.7.1.2) и аспартатаминотрансфераза (КФ 2.6.1.2).

Аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза осуществляют реакции непрямого дезаминирования (Рисунок 3).

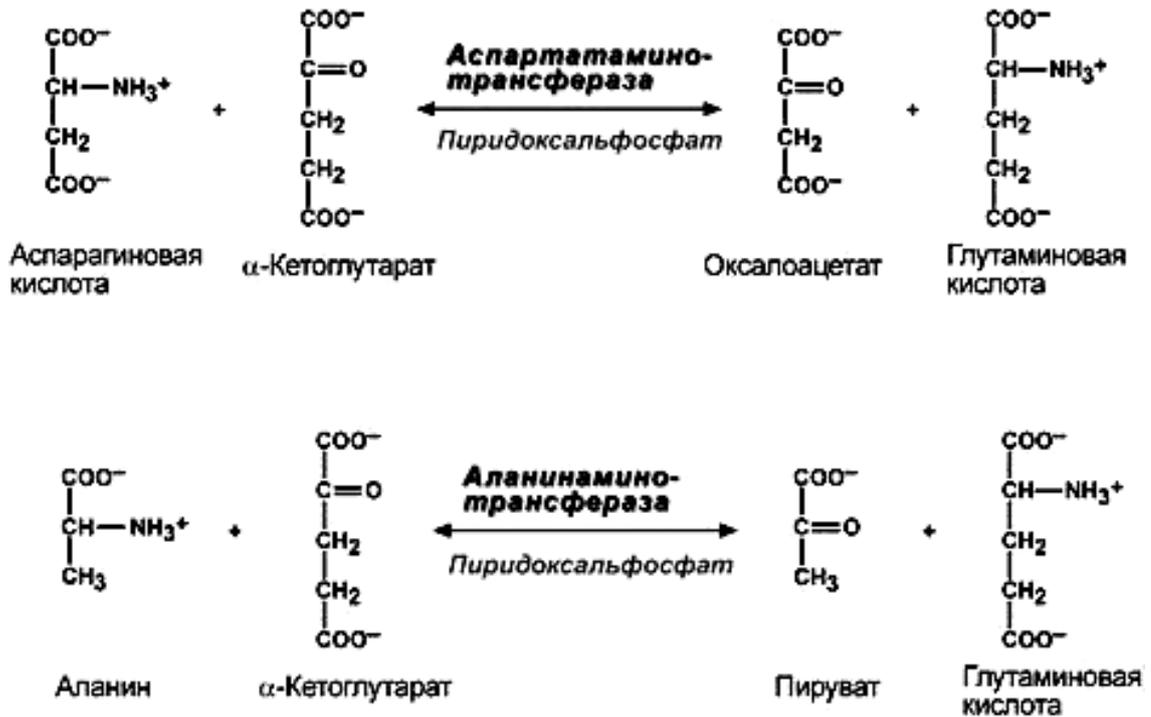


Рисунок 3. Схема реакций переаминирования, катализируемых аминотрансферазами [по Тимин О.А., 2020].

Суть процесса заключается в переносе аминогруппы аминокислоты на акцептор (α-кетоглутаровая кислота) и последующем прямом дезаминировании полученной аминокислоты [Кондрахин И.П., 2004; Кухта В.К. и соавт., 2008]. Уровень АсАТ является одной из характеристик состояния миокарда [Кудрин А.Г., 2006].

Помимо упомянутых реакций переаминирования, АсАТ и АлАТ участвуют в синтезе мочевины.

По данным В.И. Волгина и А.С. Бибиковой (1980), коэффициенты изменчивости АлАТ у молодняка колеблются в диапазоне от 18,9 до 26,9 %, АсАТ – от 21,2 до 34,4 %. У взрослых животных вариабельность активности этих ферментов находится в пределах 24,3–29,7 % [Волгин В.И., Бибикова А.С., 1980]. Установлено, что уровень активности указанных ферментов и показатели их изменчиво-

сти носят четко выраженную породную специфику [Щербатый З.Е., 1982; Папин Н.Е., 1983; Зайдов Ф.А. и соавт., 1986; Переверзев Д.Б., Мещеряков Р.К., 1998].

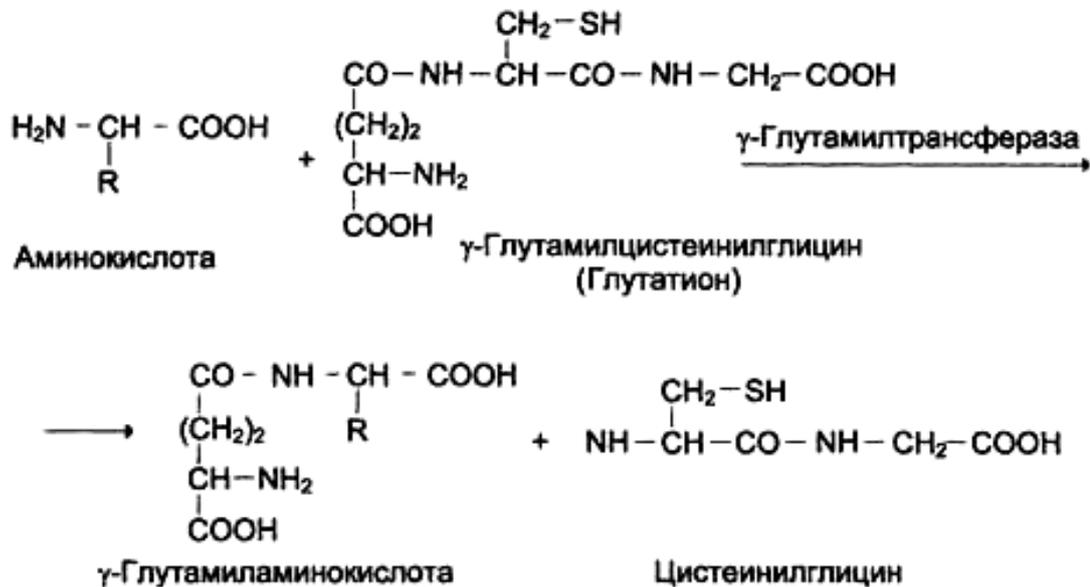


Рисунок 4. Схема реакции переноса γ -глутаилового остатка γ -глутамилового пептида на аминокислоту, катализируемая ГГТ [по Тимин О.А., 2020].

Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) (КФ 2.3.2.2) – фермент, принимающий участие в обмене аминокислот, катализирует перенос γ -глутаилового остатка с γ -глутамилового пептида на аминокислоту, другой пептид или, при гидролизе, на воду (Рисунок 4).

Максимальная концентрация ГГТ отмечена в почечных, печеночных мембранах, клетках поджелудочной железы, в небольшой концентрации фермент содержится в других органах. В нормальном состоянии ГГТ локализована в клеточной мембране, которая разрушается при поражении органа, высвобождая фермент в кровь.

Фосфатазы широко распространены в организме и регулируют уровень фосфата в организме. Процессы фосфорилирования – дефосфорилирования на всех этапах обмена нуклеиновых кислот, белков, липидов, углеводов осуществляются при посредстве этих ферментов.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) катализирует гидролиз моноэфиров фосфорной кислоты (Рисунок 5). Фермент принимает участие в регуляции проницаемости мембран, кальций – фосфорного, магний – фосфорного и других видов минерального обмена, жирового и белкового обменов. Щелочная фосфатаза регулирует ресорбцию липидов и сахаров в тонком кишечнике, глюкозы – в нефронах [Кудрин А.Г., 2006].

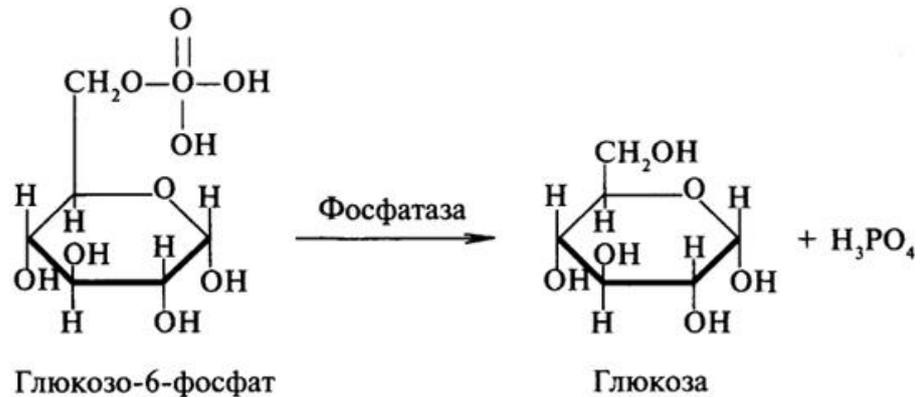


Рисунок 5. Схема реакции отщепления неорганического фосфора от органических фосфорных соединений, катализируемая фосфатазой [по Проскурина И.К., 2012].

Изоферментный спектр, частота обнаружения и активность изоформ фосфатазы зависят от возраста, физиологического состояния и состояния обмена веществ в организме животных. Т.Е. Григорьева и соавт. (1991) показали, что у крупного рогатого скота обнаруживается от 1 до 3 изоферментов щелочной фосфатазы [Григорьева Т.Е. и соавт., 1991].

Л.А. Валгэ (1971), Л.В. Бурлаченко (1979) и Г.Г. Денисенко (1980) рекомендуют использовать показатели активности щелочной фосфатазы для ранней диагностики нарушений минерально-витаминного обмена у животных [Валгэ Л.А., 1971; Бурлаченко Л.В., 1979; Денисенко Г.Г., 1980].

Относительно возрастной динамики изменения активности ферментов единого мнения к настоящему времени не сформировалось. Считается, что у молодняка в первый месяц после рождения уровень активности трансаминаз суще-

ственно не изменяется [Мишанин Ю.Ф., Мишанин М.Ю., 1995]. Наиболее низкая активность АлАТ отмечались у телят в возрасте 1 суток, после чего происходило возрастание активности фермента в возрасте 14 суток по сравнению с новорожденными животными. Активность АсАТ, наоборот, на 14 сутки была ниже по сравнению с таковой у телят в возрасте 1 суток. Минимальный уровень активности указанных ферментов отмечался в 2-месячном возрасте. После первого приема молозива активность АсАТ в сыворотке крови увеличилась с 23 до 38 ед/л в возрасте 3 часов, что, скорее всего, связано с активацией ферментов в кишечнике теленка в результате потребления молозива [Kurz M.M., Willet L.V., 1991]. Однако, Н.М. Hammon и J.W. Blum (1998) установили, что у телят, которые получали только заменитель молока вместо молозива, активность АсАТ увеличивалась на второй день после рождения, поэтому они считают, что другие факторы влияют на активность ферментов [Hammon Н.М., Blum J.W., 1998]. Активность АсАТ у телят снижалась после первой недели, и от 42 к 84 дню жизни она медленно увеличивалась [Egli С.Р., Blum J.W., 1998]. М. Mohri и соавт. (2007) наблюдали повышение активности АСТ у телят с 14 до 84 дня жизни [Mohri M. et al., 2007]. Качество обращения с животными и транспортировка не оказывали влияния на активность АсАТ. Активность аминотрансфераз у молодняка с возрастом повышается и достигает максимума в 6–12 месяцев [Забалуев Г.И., 1991; Богачева И.Н., Монастырев А.М., 1996; Переверзев Д.Б., Мещеряков Р.К., 1998], по данным Г.Н. Зеленова (1983) – в 15 месяцев [Зеленов Г.Н., 1983]. По данным других авторов, максимальная активность АсАТ установлена у молодняка в возрасте 3-х месяцев, а АлАТ – 4-х месяцев [Курылева Н.И., Морозов Н.Н., 1982; Заидов Ф.А. и соавт., 1986; Баранова В.С. и соавт., 1989, 1989а]. После окончания интенсивного роста мышечной массы активность аминотрансфераз у животных постепенно снижается.

Наибольшие значения активности щелочной фосфатазы были выявлены в группах животных в возрасте 1 и 30 суток после рождения [Кочуева Н.А., 2015]. В сыворотке молодых быстрорастущих животных преобладает костный изофермент ЩФ, у более старых животных, которые растут медленнее, его активность снижа-

ется [Kaneko J.J. et al., 1997]. В сыворотке активность ЩФ у молодых животных выше, чем у взрослых, и уменьшается с возрастом. После первой выпойки молозива сывороточная активность ЩФ увеличивалась с 235 ед/л до 364 ед/л в возрасте 3 часов, что, скорее всего, связано с активацией ферментов в кишечнике теленка из-за потребления молозива [Kurz M.M., Willet L.B., 1991]. Активность ЩФ была высокой у телят после рождения, затем она снижалась и оставалась стабильной до 60 дней жизни, позже – несколько уменьшилась [Knowles T. G. et al., 2000]. У телят в возрасте до 6 месяцев активность ЩФ может достигать 1800 ед/л, у молодняка крупного рогатого скота до 3 лет она снижается до 500 ед/л [Kraft W., Dürr U.M., 1999]. У взрослых животных активность ЩФ может увеличиваться при повышенной активности остеобластов. Активность ЩФ повышена при острых и хронических заболеваниях печени (особенно холестатических гепатопатиях) и при заболеваниях костной системы (рахит, периостит). Активность фосфатазы до 6-месячного [Мкртчян Э.И., 1983] или даже до 12-месячного возраста [Чапайкина З.И., Кондратьева В.П., 1984; Лосева Т.В., 1989] у животных нарастает, а затем стабилизируется. В исследованиях В.М. Севастьяновой и Т.В. Лосевой (1978) показано, что у нетелей она была значительно ниже, чем у телят [Севастьянова В.М., Лосева Т.В., 1987].

Наибольшая активность ГГТ наблюдается в эпителии желчных протоков и в почках. Повышенная сывороточная активность ГГТ обычно связана с холестазом и повреждением желчных протоков. Очень высокая активность ГГТ также зарегистрирована в молозиве крупного рогатого скота, овец и коз. Н.М. Hammon and J.W. Blum (1998) установили, что в молозиве у коров активность ГГТ составила 22,43 ед/л [Hammon Н.М., Blum J.W. 1998]. После приема молозива фермент всасывается через стенки кишечника, следовательно, активность ГГТ сильно увеличивается в этот период, что может быть использовано для косвенной оценки снабжения молозивом [Bostedt H., 1983]. Активность ГГТ у новорожденных телят составляла 10–31 ед/л, после приема молозива повышалась до 370–5000 ед/л, затем постепенно снижалась до 20-дневного возраста, после – стабилизировалась [Braun J. P. et al., 1982]. У телят, которые получали только молоко или заменитель

молока вместо молозива, активность ГГТ не увеличивалась [Boediker R., 1991]. В первую неделю жизни активность ГГТ была высокой, позже она быстро снижалась [Egli C.P., Blum J.W., 1998; Knowles T. G. et al., 2000]. Активность ГГТ ниже 100 ед/л в возрасте 2 дней указывает на недостаточное снабжение молозивом или нарушение всасывания колостральных иммуноглобулинов [Klee W., 1985]. J.W. Tyler и соавт. (1999) утверждают, что активность ГГТ выше 50 ед/л в сыворотке телят указывает на достаточное количество поступающего молозива, L.J. Perino и соавт. (1993) установили в качестве верхней границы нормы активность ГГТ в 200 ед/л [Perino L.J. et al., 1993; Tyler J.W. et al., 1999b].

Анализ корреляций между активностью отдельных ферментов крови [Mazumder M.K., Mazumder A., 1988], выполненный на животных, происходящих от скрещивания различных пород, показал низкую силу связей ($-0,01 - +0,12$). Были установлены отрицательные связи между активностями трансаминаз и кислой фосфатазы, щелочной фосфатазы и амилазы и положительные – между кислой и щелочной фосфатазами [Tripathi V.B., Studies S.S., 1987]. Содержание гемоглобина, количество эритроцитов, уровень общего белка и щелочной резерв крови у телят с высокоактивными трансаминазами были выше, чем у животных с низкоактивными трансаминазами [Козлова А.Е., 1985]. Активность фосфатаз в сыворотке крови у животных повышается при избытке белка и жира в рационе [Эйдригевич Е.В., Раевская В.В., 1978], а при голодании – понижается. На активность ферментов влияет наличие в пище цинка, марганца, кобальта, меди и других микроэлементов, которые могут служить кофакторами для них. При полноценном кормлении молочного скота дополнительные добавки кормов не сказываются на активности аминотрансфераз [Смирнов О.К., Пасечник А.П., 1972]. В условиях голодания у животных повышается уровень трансаминаз в крови.

Было обнаружено, что АсАТ и щелочную фосфатазу можно применять и в качестве диагностического теста при оценке молочного скота на устойчивость к маститу [Солдатов А.П. и соавт., 1991]. Для диагностики стресс-синдрома в качестве дополнительных тестов рекомендуется использовать уровень активности

лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и аспаратаминотрансферазы [Никитченко И.Н. и соавт., 1987].

1.1.3.2. Гаптоглобин

Гаптоглобин (Hr) – гликопротеид, входящий в состав α_2 -глобулиновой фракции белков сыворотки крови, был открыт в 1938 г. М. Polonovski и М. Jajle [Бейсембаева Р.У., 1984]. Hr связывает гемоглобин, который высвобождается из эритроцитов при внутрисосудистом гемолизе и таким образом создает резервы белка и железа в организме и защищает почки от повреждения свободным гемоглобином. Гаптоглобин и его комплексы с гемоглобином участвуют в контроле местных воспалительных процессов. Hr способен проявлять пероксидазную активность, инактивировать катепсин В и регулировать активность и пролиферацию лейкоцитов в очаге воспаления [Абаев Ю.К., 2007]. Связываясь с гемоглобином, гаптоглобин предотвращает запуск каскада реакций пероксидного окисления липидов и образования гидроксильных радикалов в участках воспаления. Гаптоглобин ингибирует циклоксигеназу и липооксигеназу, тормозя биосинтез простагландинов. По мнению С.Г. Нехаева и Ю.И. Григорьева (2009), гаптоглобин оказывает противовоспалительное действие, защищая ткани от повреждающего действия избытка протеиназ [Нехаев С.Г., Григорьев Ю.И. 2009]. Гаптоглобин проявляет бактериостатические свойства при инфекциях, вызываемых железозависимыми бактериями (например, *Escherichia coli*), что связано с возможной конкуренцией между Hr и бактериями за железо [Алексеев Н.А., 2004]. Данный белок служит биомаркером острого воспаления.

Гаптоглобин обнаруживается у позвоночных животных в виде различных изоформ, различающихся по молекулярной массе и гемоглобинсвязывающей способности. Так, в 1946 г. М.-F. Jayly и О. Judas, обнаружили у человека две молекулярные формы гаптоглобина. У многих видов животных найдено только по одному изотипу этого гликопротеида: у лошади, собаки, крысы и кролика описаны варианты гаптоглобина, подобные Hr1-1 человека [Бейсембаева Р.У., 1984]. У свиней обнаружено 8 фенотипов гаптоглобина, но исследован только один, наиболее часто встречающийся. У серебристо-черных и красных лисиц и цыплят найдено по 2, у рыб – 3 варианта гаптоглобина [Бейсембаева Р.У., 1984]. У чело-

века обнаружено 16 подтипов гаптоглобина; локус гена гаптоглобина является полиморфным, с двумя кодоминантными аллелями (Hr 1 и Hr 2), которые формируют три различных фенотипа – Hr1-1, Hr2-1 и Hr2-2. У крупного рогатого скота обнаружено 3 основных фенотипа гаптоглобина – Hr1-1; Hr2-2; Hr2-1 [Ключникова М.Ф. и соавт., 2004].

Молекула гаптоглобина крупного рогатого скота состоит из различных комбинаций мономеров с молекулярной массой α цепи 16–23 кДа, β цепи 35–40 кДа. Также были обнаружены полимерные ассоциаты гаптоглобина с альбумином с молекулярной массой до 1000 кДа.

Полиморфизм гаптоглобина обусловлен входящими в его состав α -субъединицами и степенью полимеризации гетеродимеров $\alpha\beta$ [Kurosky A. et al., 1980; Maeda N., 1991]. Молекула Hr1-1 ($\alpha1\beta$)₂ состоит из 2 субъединиц подтипа $\alpha1$ (молекулярная масса около 9 кДа) и 2 субъединиц β , при электрофорезе данный фенотип белка у человека мигрирует одной достаточно быстроидущей фракцией (Рисунок 6). Циклические макромолекулы гаптоглобина типа Hr2-2 ($\alpha2\beta$)_n включают до 6 субъединиц подтипа $\alpha2$ (молекулярная масса около 16 кДа) и 6 субъединиц β ; на электрофореграммах выявляется до 9 зон белка с низкой электрофоретической подвижностью. В состав линейных полимеров Hr2-1 ($\alpha1\beta$)₂+($\alpha2\beta$)_n входят субъединицы α обоих подтипов и субъединицы β [Langlois M.R., 1996; Gast M.-C. W. et al., 2008].

В медицинской генетике особое внимание уделяется вопросу связи фенотипа белка с предрасположенностью к каким-либо заболеваниям [Vitalis Z. et al., 2011; Wobeto W.P.A. et al., 2008]. Возможность четкого определения фенотипов, их постоянство в течение жизни и известный характер наследования стали основанием для использования этого гликопротеида в качестве генетического маркера.

При анализе фенотипов церулоплазмينا и гаптоглобина у крупного рогатого скота было показано, что животные с фенотипом СрВВ–Hr2-2 обладают повышенной жизнеспособностью и длительным сроком хозяйственного использования, животные с фенотипом СрАА–Hr1-1 – пониженной жизнеспособностью и

коротким сроком хозяйственного использования; животные с другими фенотипами церулоплазмينا и гаптоглобина занимают промежуточное положение.

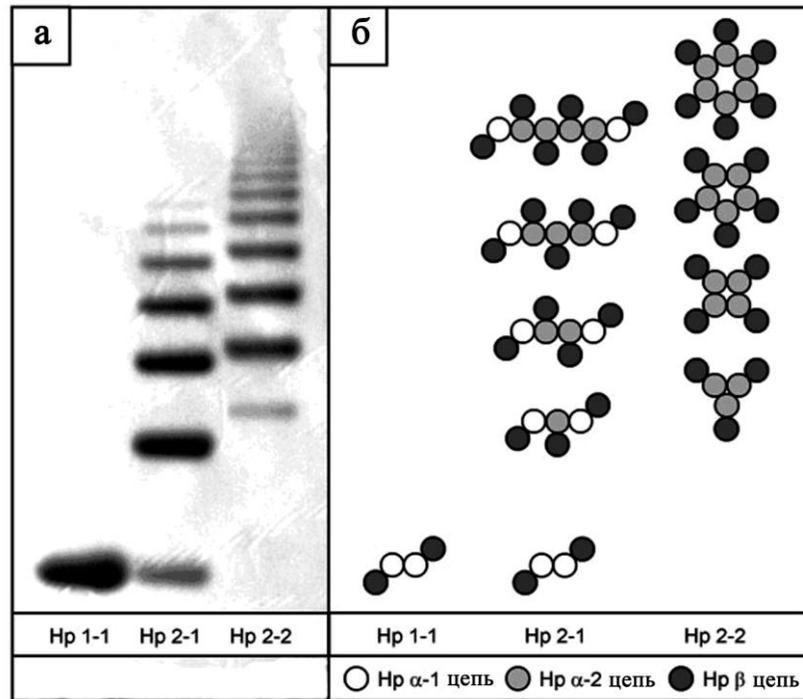


Рисунок 6. Определение фенотипов гаптоглобина с помощью одномерного электрофореза в полиакриламидном геле [по Yoshino K. et al., 1992; Petersen H.H. et al., 2004]. Обозначения: а - электрофореграммы гаптоглобинов Hр1-1, Hр2-1 и Hр2-2; б - структура молекул гаптоглобина фенотипов Hр1-1, Hр2-1 и Hр2-2.

Коровы с фенотипом Hр2-2 обладают наследственной устойчивостью к образованию кист яичников, а с фенотипами Hр1-1 и Hр2-1 – наследственно предрасположены к данной патологии [Ключникова Н.Ф. и соавт., 2004].

1.1.3.3. Иммуноглобулины

Особое место среди белков организма занимают антитела (иммуноглобулины). У жвачных животных десмохориальная плацента не позволяет иммуноглобулинам матери поступать в кровь эмбриона [Воронин Е. С. и соавт, 2002; Таранович А., 2010]. Кровь новорожденного теленка до первой выпойки молозива практически не содержит антител, единственным источником иммуноглобулинов является молозиво [Ярилин А.А., 1999, Малашко В.В. и соавт., 2010]. Материнские иммуноглобулины создают основу пассивного (колострального) иммунитета [Корякина Л.П., 2015]. К началу 2 месяца жизни начинается продукция собственных антител. Повышение концентрации иммуноглобулинов происходит при остром воспалении, паразитарных и аутоиммунных заболеваниях, лейкозе, хроническом гепатите, снижение – при хронических инфекциях, нефротическом синдроме [Кондрахин И.П., 2004].

Измерение концентрации общего белка (ОБ), содержания альбумина и γ -глобулинов имеет важное значение в оценке состояния здоровья и диагностике заболеваний у животных.

1.1.3.4. Показатели обмена белков

Концентрация общего белка (ОБ) и соотношение «альбумин / γ -глобулины» изменяется с возрастом. Обычно телята имеют более низкую концентрацию ОБ (50-70 г/л), чем взрослые животные (60-80 г/л) [Kraft W., Dürr U.M., 1999]. Беременность, лактация, характер питания и воспалительные процессы могут влиять на концентрацию ОБ в крови [Kaneko J.J. et al., 1997]. У телят после рождения концентрация ОБ практически в половину ниже, чем у коров (45,8 г/л); после приема молозива концентрация белка увеличивается (54,5 г/л), но все же остается ниже, чем у взрослых особей. Многочисленные исследования обнаружили корреляцию между концентрацией общего белка и иммуноглобулинов в сыворотке крови телят. Измерение концентрации ОБ в 1-ю неделю жизни можно использовать в качестве косвенного показателя обеспечения телят молозивом [Tyler H. et al., 1996; Tyler J. W. et al., 1998]. Концентрация альбумина снижалась после выпойки молозива (27,5 г/л) и находилась приблизительно на нижней границе нормы для взрослого крупного рогатого скота [Steinhardt M., Thielscher H.H., 1993; Kurz M.M., Willet L.B., 1991]. У телят, которые получали молозиво, была выявлена более высокая концентрация ОБ, чем у особей, получавших только заменитель молока, что связано с поглощением иммуноглобулинов из молозива в первом случае [Muri C. et al., 2005]. На концентрацию ОБ и альбумина в крови влияет питание телят и функциональное состояние печени, поскольку альбумин синтезируется преимущественно в печени животных [Steinhardt M., Thielscher H.H., 2000в]. Гипоальбуминемия у новорожденных может быть следствием повреждения печени или катаболизма белка при диарее [Jazbec I., 1990]. У телят в возрасте 8...15 недель статистически значимые различия концентрации альбумина были установлены, когда они получали питание с различным количеством белков [Hugi D. et al., 1997]. Н.М. Hammon и соавт. (2002) сравнили телят, которые получили ограниченное и неограниченное количество молока в возрасте до 28 дней, и установили, что концентрация альбумина у животных, которых кормили неограниченным количеством молока, была значительно меньше [Hammon H. M. et al., 2002]. По-

ниженная концентрация альбумина у здоровых животных может быть следствием недостаточного снабжения незаменимыми аминокислотами [Whitaker D.A., 1997]. У телят от 5- до 40-дневного возраста концентрация ОБ незначительно снижалась, но после 60 дня жизни снова увеличилась и составила 55,7 г/л. Концентрация альбумина постепенно увеличивалась с 5 до 60-дневного возраста относительно показателей 80-дневного возраста [Steinhardt M., Thielscher H.H., 2000г; Knowles T.G. et al., 2000]. У подсосных телят от рождения до двухмесячного возраста было обнаружено постепенное увеличение концентрации ОБ и альбумина в крови [Steinhardt M., Thielscher H.H., 2000б].

Гипопротеинемия у жвачных животных наблюдается при недостаточности питания, наличии инфекционных, воспалительных и онкологических заболеваний, нарушениях рубцового пищеварения, функции печени, почек, кишечника. Гиперпротеинемия может быть вызвана избыточной потерей жидкости и сгущением крови (при обильной рвоте, поносе или хроническом нефрите), патологиями печени; при острых и хронических инфекционных заболеваниях она возникает из-за усиленной продукции иммуноглобулинов [Кондрахин И.П., 2004]. И.Н. Тузов (2018) показал, что наибольшее содержание общего белка и его фракций в сыворотке крови наблюдалось у телят, принимавших повышенную норму суточной выпойки молока в молочный период [Тузов И.Н., 2018]. Этот показатель также может зависеть от используемых в рационе животных добавок. Так, пробиотические [Анисова Н.И., Овчинников А.А., 2012; Ожередова Н.А., Васильев Н.В., 2017; Эленшлегер А.А., Хэ А.А, 2012] и селеносодержащие [Жеребилов Н.И., 2012] препараты оказывают благотворное влияние на общий белок крови, стимулируя его синтез.

Повышение общей концентрации общего белка (ОБ) и альбумина в плазме является показателем, отражающим обезвоживание животного [Swanson J., Morrow-Tesch J., 2001]. ОБ также является важным показателем поступления колостральных белков у новорожденных [Wilson L. et al., 1994]. Показатели содержания ОБ могут быть информативны для прогнозирования смертности в первые недели после транспортировки [Wilson L. et al., 2000]. J.M. Naylor и соавт. (1977)

наблюдали значительно более низкую смертность в первые 5 недель у телят с ОБ > 6,1 г/дл [Naylor J.M. et al., 1977]. D.E. Rea и соавт. (1996) сообщили, что у телят с ОБ <4,5 г/дл был более высокий риск смертности в первые недели после поступления на ферму [Rea D.E. et al., 1996]. В других исследованиях, напротив, было показано, что ОБ не может считаться надежным показателем заболеваемости и смертности у телят [Wilson L. et al., 1994; Boulay G. et al., 2015]. Таким образом, изменения содержания ОБ трудно однозначно интерпретировать с точки зрения рисков для здоровья новорожденных. Высокие уровни ОБ могут указывать как на высокий уровень усвоения колостральных белков у телят, что является положительным признаком, так и на дегидратацию, которая является отрицательным признаком.

В исследовании Д.М. Ахмедова (2016) установлено, что общий белок крови – устойчивый показатель у бычков таджикского типа черно-пестрой породы, молодняка местной черно-пестрой породы и бычков внутрипородного типа швицезебувидного скота [Ахмедов Д.М., 2016]. Несмотря на сезонные изменения, качество кормления, породность, данный показатель оставался на высоком уровне, что свидетельствует об активной работе регуляторной системы, поддерживающей концентрацию белка в плазме крови на нужном физиологическом уровне. У телок черно-пестрой породы были отмечены колебания концентрации общего белка в зависимости от сезона: в летний период наблюдалось ее повышение по сравнению с зимним, причем, в отличие от помесных животных, телки черно-пестрой породы имели минимальные показатели исследуемого параметра [Косилов В.И., 2016].

Установлены различия в содержании общего белка у коров разных генеалогических линий. Линия Вис Бэк Айдиал по сравнению с линией Рефлекшн Соверинга имела более высокие показатели общего белка [Воробьева Н.В., 2011]. У взрослых коров черно-пестрой породы снижение общего белка в сыворотке крови и мочевины в период лактации может быть связано с расходом аминокислот на синтез белков в молочной железе [Котович И.В., Позывайло О.П., 2015]. В условиях Якутии показано, что у бычков герефордской породы по сравнению с телочками наблюдалась более высокая концентрация общего белка и некоторые

различия по содержанию γ -глобулиновой фракции в 6- и 9-месячном возрасте [Алексеева Н.М., 2016]. Телята голштинской породы превосходили телят чернопестрой породы по содержанию общего белка и альбуминов в сыворотке крови [Абилева Г.У., 2012].

Мочевина у телят первого месяца жизни синтезируется, главным образом, в печени из аммиака – продукта распада белковых веществ. Выделение мочевины в основном происходит через почки. Концентрация мочевины в крови возрастает при избыточном потреблении белка, кровотечениях, лихорадке, травмах, нарушениях работы почек. Снижение содержания мочевины происходит при нарушении синтетической функции печени, а также при дефиците белка в пище [Васильева Е.А., 2000].

Концентрация мочевины в крови зависит от питания и работы почек [Jazbec I., 1990; Kraft W., Dürr U.M., 1999]. Повышенная концентрация мочевины в сыворотке крови телят указывает на повышенный катаболизм белков и появляется при длительной диарее [Jazbec I., 1990]. Потребление молозива не влияло на концентрацию мочевины [Steinhardt M. et al., 1993]. У телят концентрация мочевины снижалась с рождения до 60-дневного возраста, когда она составляла 2,7 ммоль/л [Steinhardt M., Thielscher H.H., 2000]. T.G. Knowles и соавт. (2000) наблюдали увеличение концентрации мочевины с 40 до 80 дня жизни телят [Knowles T.G. et al., 2000]. G. Hanschke и C. Schulz (1982) отмечали более высокую концентрацию мочевины у телят в возрасте 31–60 дней в субтропическом климате, где она составляла 5,14 ммоль/л [Hanschke G., Schulz C., 1982]. У телят с диареей в возрасте 4–15 дней средняя концентрация мочевины (7,98 ммоль/л) в плазме вдвое превышала ее уровень у здоровых особей того же возраста (3,89 ммоль/л) [Maach L. et al., 1992]. Авторы считают, что измерение концентрации мочевины может быть полезно для оценки тяжести дегидратации и нарушений кислотно-щелочного баланса у телят. D. Hugi и соавт. (1997) установили связь между количеством белка в корме и концентрацией мочевины в сыворотке у молодняка в возрасте от 8 до 15 недель [Hugi D. et al., 1997].

Креатинин образуется в результате обменных процессов в мышечной ткани и выводится из организма почками. В отличие от мочевины, его концентрация в крови не зависит от количества поступающего с кормом белка. Индивидуальные различия у разных животных объясняются развитием мышечной массы. Гиперкреатининемия отмечается при кишечной непроходимости, атрофии печени, компенсаторной гиперазотемии, обусловленной уменьшением содержания осмотически активных ионов хлора, декомпенсации деятельности сердечно-сосудистой системы, пневмонии, лихорадочных состояниях. Увеличение концентрации креатинина в крови пропорционально степени тяжести нарушения фильтрационной способности почек. Снижение уровня креатинина в плазме (сыворотке) крови может быть связано уменьшением мышечной массы и наблюдается при беременности.

Диагностически это важно для оценки функционального состояния клубочковой системы почек, но заметное увеличение концентрации креатинина происходит только при ее серьезном повреждении [Kraft W., Dürr U.M., 1999]. У телят после рождения установлена очень высокая сывороточная концентрация креатинина (256 ± 106 мкмоль/л), показатель нормализовался к 4 дню жизни (108 ± 28 мкмоль/л) [Klee W., 1985]. Подобное наблюдали L. Maach и соавт. [Maach L. et al., 1991], после 15 дня у телят отмечалось повышение концентрации креатинина, которое продолжалось до 60-дневного возраста, когда показатель устанавливался на уровне $146,7 \pm 23,9$ мкмоль/л. В исследовании M. Mohri и соавт. (2007) концентрация креатинина у голштинских телят, напротив, снижалась с 1-суточного до 70-дневного возраста [Mohri M. et al., 2007].

1.2. Возрастная динамика гематологических показателей у молодняка крупного рогатого скота

Продолжительность жизни эритроцита у крупного рогатого скота составляет 160 дней. Обнаружено, что количество эритроцитов в крови у новорожденных телят ниже, чем у взрослых животных, что указывает на интенсивные процессы регенерации (большее количество ретикулоцитов) после рождения [Kraft W., 1999a].

Согласно результатам исследований гематологических показателей у телят, их значения заметно меняются с возрастом [Klinkon M. et al., 2000; Steinhardt M., Thielscher H.H., 2000a; 2000b; Brun-Hansen H.C. et al., 2006; Moosavian H.R. et al., 2010; Mohri M. et al., 2010]. Сразу после рождения количество эритроцитов, концентрация гемоглобина и гематокрит у телят довольно высоки; эти показатели снижаются в первые дни жизни, что может быть связано с приемом молозива и увеличением объема плазмы крови [Harvey J.W., 1997]. Снижению их также способствуют интенсивный распад эритроцитов в первые дни после рождения и более короткая продолжительность жизни эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин [Harvey J.W., 1997]. Результаты, полученные M.M. Kurz и L.B. Willet (1991), согласуются с этими воззрениями. Авторы изучали динамику изменений количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и гематокрит у телят в 1–6 дни после отела и выявили постоянное снижение показателей. Концентрация Hb составляла 93 г/л, гематокрит – 27,2 %, количество эритроцитов – $7,1 \times 10^{12}$ кл/л [Kurz M.M., Willet L.B., 1991]. Время первого выпаивания молозива не влияло на динамику этих переменных. Подобная динамика в течение 5 суток после рождения была отмечена также С. Mugi и соавт. (2005) у телят симментальской и голштинской породы. У телят фризской породы были установлены более низкие значения: концентрация Hb – 66 г/л, гематокрит – 24%, количество эритроцитов $7,8 \times 10^{12}$ кл/л [Scheidegger H.R., 1973; Kurz M.M., Willet L.B., 1991; Egli C.P., Blum J.W., 1998]. M. Mohri и соавт. (2007) наблюдали снижение гематокрита и концен-

трации Hb у телят с рождения до 28 дневного возраста. М. Heidarpour Vami и соавт. (2008) обнаружили, что в возрасте 28 дней у телят с дефицитом железа наблюдались более низкие концентрации гемоглобина и гематокрит, чем у телят, которые получали инъекции железа. У телят самые высокие значения некоторых переменных были установлены сразу после рождения (эритроциты – $9,35 \times 10^{12}$ кл/л, Hb – 128,6 г/л, Htcr – 41 %, MCV – 43,2 мкм³, лейкоциты – $13,99 \times 10^9$ кл/л) [Heidarpour M.V. et al., 2008]. Значения их снижались через 48 часов после рождения, и затем повышались к 3-недельному возрасту, за исключением объема эритроцитов (MCV), которое продолжало уменьшаться [Adams R. et al., 1992]. Более высокие значения количества эритроцитов, концентрации Hb и гематокрита – это реакция организма теленка на внутриутробную гипоксию [Steinhardt M. et al., 1993]. Снижение ряда гематологических показателей в первую неделю после рождения телят связано также с уменьшением количества эритроцитов, которые содержат фетальный Hb, и постепенно заменяются эритроцитами меньшего объема, содержащими гемоглобин взрослых животных [Scheidegger H.R., 1973; Harvey J.W., 1997]. Меньший MCV компенсируется бóльшим числом эритроцитов для сохранения необходимого нормального газообмена количества гемоглобина [Brun-Hansen H.C. et al., 2006].

У растущих телят система кормления и выращивания оказывает существенное влияние на значения гематологических показателей [Reese W.O., Hotchkiss D.K., 1987; Scheidegger H.R., 1973]. Влияние режима кормления становится более очевидным после 5-й недели, когда потребление сухого корма увеличивается. В этот период уровни гемоглобина, эритроцитов и гематокрит достоверно повышаются. У телят, которых кормили преимущественно молоком, значения этих показателей уменьшались, животные страдали анемией. У телят, питающихся исключительно заменителем молока, количество эритроцитов уменьшалось с рождения до 15 недель, достигая $3,96 \pm 0,66 \times 10^{12}$ кл/л. Аналогичная динамика наблюдалась для концентрации Hb, которая составляла $76,5 \pm 12,8$ г/л в возрасте 15 недель, и гематокрита, который снижался с $41,40 \pm 5,86$ % в 1-ю неделю жизни до $26,82 \pm 5,03$ % к 15-й неделе [Jazbec I. et al., 1973].

Иммунная система играет важную роль в поддержании гомеостаза новорожденного. После рождения для противодействия патогенам у животных должна быть сформирована эффективная система иммунобиологической защиты. У особей со сниженным иммунобиологическим статусом не полностью реализуются генетически заложенные возможности защиты на ранних этапах постнатального развития. Поэтому целенаправленное выявление отстающих звеньев иммунологической реакции, позволит максимально реализовать индивидуальные резервы организма и разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий [Агарков А.В. и соавт., 2019].

Количество лейкоцитов в крови телят выше по сравнению со взрослыми животными и более изменчиво, чем значения других гематологических показателей. Разные виды лейкоцитов имеют различную продолжительность жизни, поэтому их количество может быстро меняться, и кровь служит только транспортной средой для переноса клеток от места происхождения до места реализации их функций [Kraft W., Durr U.M., 1999]. Количество лейкоцитов обычно увеличивается при стрессе и воспалительных заболеваниях. Показано [Greatorex J.S., 1954], что количество лейкоцитов в периферической крови телят возрастало с рождения до 10 недель, затем колебалось и к годовалому возрасту достигало показателей, характерных для взрослых животных – $6,5\text{--}11,5 \times 10^9$ кл/л. T.L. Terosky и соавт. (1997) наблюдали колебания числа лейкоцитов в период от рождения до возраста 18 месяцев в диапазоне нормальных значений для взрослых особей [Terosky T.L. et al., 1997]. У телят, питающихся исключительно заменителем молока, количество лейкоцитов уменьшилось после 1-й недели ($10,42 \pm 2,29 \times 10^9$ кл/л) и составляло $7,30 \pm 1,21 \times 10^9$ кл/л в возрасте 21 недели [Jazbec I. et al., 1973].

Количество тромбоцитов у телят составляло около 400×10^9 кл/л в первые три дня жизни, затем оно быстро увеличивалось до 900×10^9 кл/л в возрасте 10 дней и достигало 1100×10^9 кл/л к 1-месячному возрасту [Knowles T.G. et al., 2000]. В исследованиях, проведенных на телятах норвежской красной породы, наблюдалось увеличение числа тромбоцитов до 2-недельного возраста, когда оно составляло 987×10^9 кл/л, затем до возраста 27–29 недель – медленно снижалось, дости-

гая 518×10^9 кл/л [Brun-Hansen H.C. et al., 2006]. У телят симментальской породы количество тромбоцитов быстро увеличивалось с 1-го по 7-й день жизни, и до 84 дней оно практически не изменялось [Egli C.P., Blum J.W., 1998]. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют, что число тромбоцитов в крови телят быстро увеличивается в первые дни жизни; данные о динамике изменения их числа в более поздние сроки существенно различаются.

Заключения отдельных исследователей о характере возрастной динамики гематологических показателей у телят различаются [Jain N.C., 1986; Knowles T.G. et al., 2000], что связано с особенностями породы и технологии выращивания животных. Наиболее заметные различия наблюдаются между особями, которых кормят молоком, заменителем молока и сеном, и животными, получающими преимущественно (или исключительно) молоко.

Различия в значениях гематологических показателей частично зависят от использования различных методов анализа. В более старых исследованиях подсчет клеток крови проводили вручную в камере Горяева, гематокрит оценивали с помощью центрифугирования микрогематокритных пробирок, а концентрацию гемоглобина измеряли фотометрически [Greatorex J.C., 1954; Hanschke G., Schulz C., 1982]. В более поздних работах количество клеток крови подсчитывали с помощью автоматических счетчиков разных производителей, а объемную долю эритроцитов по-прежнему оценивали методом микрогематокрита [Scheidegger H.R., 1973; Terosky T.L., 1997; Steinhardt M., Thielscher H.H., 2000a; 2000b; Reese W.O., Hotchkiss D.K., 1987]. В большинстве современных исследований, опубликованных в последние годы, гематологические показатели измеряли исключительно с помощью автоматических анализаторов [Egli C.P., Blum J.W., 1998; Muri C. et al., 2005; Klinkon M., 2000; Mohri M. et al., 2007, Heidarpour Vami M. et al., 2008].

1.3. Транскрипционно активные ядрышкообразующие районы хромосом в лимфоцитах периферической крови

Известно, что ответственными за синтез белка в соматических клетках являются ядрышки, обеспечивающие продукцию рРНК и формирование рибосом [Трухачев В.И. и соавт., 2019; Warner J.R., 1990; Bachellerie J.-P. et al., 1995; Shaw P.J., Jordan E.G., 1995; Maden B.E., Hughes J.M., 1997; Scheer U., Hock R., 1999; Weinstein L.B., Steitz J.A., 1999]. Ядрышкообразующими районами (ЯОР), или ядрышковыми организаторами, называют локусы хромосом, в которых сосредоточены кластеры рибосомных генов, участвующие в формировании ядрышка. Число активных ядрышковых организаторов коррелирует с содержанием зрелой рРНК в клетке [Cooper G.M., 2000]. Их количество и размеры характеризуют синтез рибосомальной РНК и позволяют оценить белоксинтетическую функцию клетки [Трухачев В.И. и соавт., 2016; Сидельников А.И. и соавт., 2016]. Процесс формирования ядрышек находится под контролем комплекса факторов и реагирует на различные стимулы, такие как активность синтетических систем, наличие ресурсов для биосинтеза, воздействие инфекционных агентов, изменения кислотно-основного равновесия и т.д. [Jastrzebski K. et al., 2007; Iadevaia V. et al., 2014; Mitchell N.C. et al., 2015; Farley-Barnes K.I. et al., 2018].

Выявление ядрышкообразующих районов в лимфоцитах периферической крови представляет большой интерес, поскольку позволяет оценивать физиологическое состояние организма при некоторых заболеваниях, а также влияние факторов различной этиологии на наследственность и хозяйственно-полезные признаки сельскохозяйственных животных [Бутеева С.К., 2014; Жиденова А.Н., 2011; Кленовицкий П.М. и соавт., 2015].

У крупного рогатого скота ЯОР находятся на хромосомах 2, 3, 4, 11, 28-й пар; таким образом, число ядрышек в клетке в норме не должно превышать 10 шт. Среди сельскохозяйственных животных наиболее хорошо изучены ядрышковые организаторы у свиней и овец. В.И. Трухачев и соавт. (2019) показали, что количество единиц аргентофильных ядрышковых организаторов в ядрах лимфоцитов

новорожденных ягнят составляет от 1 до 4 [Trukhachev V. et al., 2019]. В исследованиях Э.Д. Павлова и соавт. (2008) было установлено, что изменение активности ядрышек в лимфоцитах периферической крови овец отражает интенсивность иммунного ответа и не связано с процессом биосинтеза белков, обеспечивающих увеличение массы тела, поскольку не наблюдалось корреляции между активностью ядрышек и массой тела животных [Павлов Э.Д. и соавт., 2008]. Не выявлено достоверных различий по частоте встречаемости клеток с активными ядрышками у овец разных пород.

Е.В. Трубниковой и соавт. (2015) на свиньях белой крупной породы установлено, что районы ядрышковых организаторов у них локализованы в двух парах хромосом – 8-й и 10-й. Также авторами получены данные о нормальном уровне функциональной активности рибосомных генов. Показано, что ядрышковая активность в лимфоцитах периферической крови свиней позволяет судить об изменении у животных процессов биосинтеза белка, роста тканей и наращивании мышечной массы [Трубникова Е.В. и соавт., 2015].

С.К. Бутеевой (2014) также установлено, что повышенная активность ядрышкообразующих районов хромосом в лимфоцитах у свиней чаще всего сопряжена с синтезом белка, необходимым для реализации продуктивности животных, а также для адаптации к новым условиям обитания [Бутеева С.К., 2014].

Количество ЯОР у нутрий находится в пределах от одного до двух, при этом две зоны ЯОР встречается намного реже [Данников С.П., Квочко А.Н., 2019].

Число работ по ядрышковым характеристикам крупного рогатого скота невелико. В исследовании А.Н. Жиденовой (2011) показано, что существуют различия между активностью ядрышкообразующих районов у коров и быков-производителей [Жиденова Н.А., 2011]. Повышение индекса ядрышкообразующих районов в лимфоцитах у коров может свидетельствовать об отрицательном влиянии различных факторов, в том числе, при заболеваниях [Логинов С.И. и соавт., 2004].

Таким образом, анализ ядрышковой активности позволяет судить об уровне синтеза белка в клетках, что важно при оценке роста и развития молодняка. На

основании характеристик ядрышковой активности можно судить о полноценности кормления, физиологическом состоянии и развитии заболеваний у телят, что имеет важное научное и практическое значение.

1.4. Микроядра в эритроцитах периферической крови

Микроядра как особые структуры были известны еще со времен Бовери, открывшего и описавшего явление диминуции хроматина [Satzinger H., 2008].

Микроядра в эритроцитах (или тельца Жолли) – внутриклеточные образования ядерной природы, образующиеся вследствие неправильного прохождения процесса митоза или энуклеации части поврежденного генетического материала, размерами от 0,5 до 3,5 мкм. Микроядра окрашиваются азур-эозином в темно-синий и фиолетовый цвета. Форма – идеально круглая, реже овальная, иногда кольцевая. Почти всегда в эритроцитах обнаруживается только по одному микроядру, расположенному эксцентрично или в центре клетки, реже встречается два и более микроядер в одном эритроците [Ильинских Н.Н. и соавт., 2011].

При проведении цитогенетических исследований выделяют 4 типа микроядер:

1) мелкие микроядра (1/40 размера основного ядра), находящиеся на небольшом удалении от основного ядра и образованные обособившимся фрагментом хромосомы;

2) средние микроядра (1/15 – 1/10 размера основного ядра), состоящие из множества мелких или 1–2 крупных фрагментов, «потерянных» хромосомами;

3) микроядра, представляющие собой конгломерат мелких образований (от 2 до 10 штук) размером от 1/40 до 1/10 ядра;

4) крупное микроядро (до 1/4 основного ядра), состоящее из 1–3 целых хромосом и/или из большого количества фрагментов разных хромосом [Колмакова Т.С. и соавт., 2013].

Микроядра больших размеров образуются при отставании отдельных хромосом в метафазе и в анафазе. Зачастую данный процесс приводит к появлению клеток с несбалансированной совокупностью признаков полного набора хромосом, что ведет к развитию мутаций и наследственным изменениям, при которых число хромосом в клетках некратно основному набору. Мелкие микроядра появ-

ляются преимущественно при структурных нарушениях хромосом [Башлыкова Л.А., 2012].

Эритроциты с тельцами Жолли относятся к группе незрелых клеток, которые выходят на периферию в результате компенсаторных изменений эритропоэза или нарушения созревания клеток эритроидного ряда в красном костном мозге. Появление эритроцитов с микроядрами, других регенеративных форм этих клеток ядерной (нормобласты и мегалобласты, эритроциты с кольцами Кабо, азурофильной зернистостью, азурофильной штриховатостью) и цитоплазматической природы (полихроматофильные эритроциты с базофильной зернистостью, ретикулоциты), наблюдается при тяжелых формах анемии, при отравлении свинцом и фенилгидразином, лейкозах, а также после спленэктомии и при болезни Якша-Гайема [Басыйров А.М., 2006].

Первое упоминание термина «микроядерный тест» появилось в работах W. Schmid в начале 1970-х годов. Было показано, что микроядра в полихроматофильных эритроцитах можно использовать как простой и надежный метод идентификации хромосомных нарушений [Schmid W., 1975].

У животных в качестве объекта для микроядерного теста чаще всего используют эритроциты. Показано, что при воздействии генотоксикантов в малых дозах образуются эритроциты с микроядрами, но не изменяется возрастной состав популяции циркулирующих клеток; при действии больших доз существенно уменьшается доля юных форм красных клеток крови. Трудность в интерпретации результатов микроядерного теста в эритроцитах связана с тем, что «выталкивание» ядра из эритробласти и задержка в нем небольших фрагментов ядра является нормальным процессом для этого типа клеток. Поэтому частота встречаемости полихроматофильных эритроцитов с микроядрами может оказаться существенно выше, чем нормохроматофильных [Ковалева О.А., 2008], хотя в проанализированных источниках таких сведений нет.

У человека, крупного рогатого скота и коз при проведении микроядерного теста в эритроцитах выявлены сходные по характеру и силе ответа реакции на облучение одними и теми же дозами радиации. Поэтому предполагается, что круп-

ный и мелкий рогатый скот могут служить эффективными биоиндикаторными видами при оценке генотоксичности окружающей среды. Сельскохозяйственные виды животных контактируют с теми же факторами среды, что и человек, одновременно являясь источником продовольственных ресурсов [Крюков В.И. и соавт., 2013].

Кроме экзогенных генотоксинов, на количество эритроцитов с микроядрами могут влиять генотипические особенности животных, что нужно учитывать при использовании сельскохозяйственных видов в качестве биоиндикаторов.

Причиной генетических нарушений у сельскохозяйственных животных могут быть различные факторы: загрязнение среды обитания химическими веществами, воздействие антропогенных физических факторов, биологические мутагены, использование генномодифицированных кормов [Кленовицкий П.М. и соавт., 2015].

Существуют заметные межпородные различия по частоте встречаемости микроядер в эритроцитах при воздействии ионизирующего излучения [Глазко Т.Т. и соавт., 2007]. В клетках крови у молочного скота черно-пестрой породы, подвергшегося низкодозовому ионизирующему излучению, по сравнению с коровами мясной породы саперс наблюдалась повышенная нестабильность хромосомного аппарата. У голштинизированного молочного скота также выявлена сезонная динамика изменения уровня клеток с микроядрами в периферической крови. Обнаружено, что частота встречаемости клеток с микроядрами возрастает у межвидовых гибридов.

Было показано, что частота эритроцитов с микроядрами у 2-месячных телят выше, чем у половозрелых животных родительской популяции. Вероятно, это обусловлено относительной незрелостью клеточных компонентов иммунной системы, отвечающих за элиминацию эритроцитов с микроядрами. В одинаковых возрастных группах и условиях окружающей среды частота встречаемости эритроцитов с микроядрами у межвидовых гибридов была в 2-3 раза выше, чем у родителей [Глазко Т.Т. и соавт., 2013; Потириди Ю.В., 2015]. В зоне рискованного животноводства (при интенсивном давлении естественного отбора) стабильность

генетического аппарата животных выше, чем у представителей тех же видов, обитающих в более благоприятных условиях.

Таким образом, микроядерный тест достаточно широко применяется для генетического мониторинга особей. Изучению микроядер посвящено множество исследований, но некоторые важные проблемы до сих пор остаются не решенными. 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. В связи с этим исследование стабильности генетического материала телят первого месяца жизни в норме и при развитии бронхопневмонии представляет теоретический и практический интерес.

Суммируя результаты обзора литературы, можно сделать следующее заключение. Контрольные значения различных показателей крови хорошо известны для взрослого крупного рогатого скота, для телят первого месяца жизни данных значительно меньше. Величины биохимических и цитологических показателей крови у новорожденных телят заметно изменяются с возрастом из-за потребления молозива, короткого срока жизни эритроцитов и быстрой замены фетального гемоглобина на взрослый. У растущего молодняка технология выращивания также оказывает значительное влияние на показатели крови. Воздействие характера кормления становится более очевидным после 5-й недели, когда возрастает потребление растительных кормов. Различия в опубликованных данных объясняются и тем, что образцы крови получают у животных в разных биогеохимических зонах, а биологический материал анализируют различными методами.

Таким образом, для правильной интерпретации результатов лабораторных исследований крови животных следует ориентироваться на референсные значения, установленные для здоровых особей, с учетом их породы, возраста, биогеохимических условий и технологии выращивания, а также использованных методов анализа.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проводили на телятах красно-пестрой породы Воронежского типа в производственных условиях ООО «Воронежпищепродукт» Новоусманского района Воронежской области РФ. Случайным образом было отобрано 30 новорожденных (15 бычков и 15 телочек), полученных от коров с продуктивностью 6129...9855 кг, без выраженной акушерской и экстрагенитальной патологии, в мае-июне 2016 г.

Новорожденные животные содержались в профилактории, по 5-6 голов в клетке в течение 10...20 дней. Затем их переводили в групповые клетки телятника (по 5-8 голов в каждой), где они находились до 2-х месяцев.

В течение первых 10 дней жизни телята получали молозиво (затем молоко) 3 раза в день в количестве, эквивалентном 1/10, а с 11-го дня – 1/5 массы тела животного. С 10-12-го дня животных приучали к сену, с 18-20-го дня – к концентрированным кормам.

В течение 1-го месяца за животными вели ежедневное клиническое наблюдение с оценкой ректальной температуры (ветеринарный термометр «Тор Темп» Albert Kerbl GmbH, Германия), частоты сердечных сокращений и дыхательных движений, состояния кожи и видимых слизистых оболочек, обращали внимание на изменения поведения, аппетит, наличие кашля, одышки, хрипов, носовых истечений, выделений из глаз, консистенцию, цвет и запах фекалий, болезненность трахеи, межреберных промежутков, области пупка и брюшной стенки при пальпации, сроки мумификации культи пуповины [Шабунин С.В. и соавт., 2011; Ковалев С.П. и соавт., 2021]. При диагностике респираторных заболеваний у телят традиционную схему исследований [Никулина Н.Б., Аксенова В.М., 2012; Черницкий А.Е. и соавт., 2013; Ковалев С.П. и соавт., 2021] дополняли клинической оценкой по Wisconsin respiratory scoring chart[®] в баллах [McGuirk S.M., Peek S.F., 2014] в нашей модификации [Черницкий А.Е. и соавт., 2021]; поражение легких

выявляли по результатам торакальной аускультации (стетоскоп «Littmann® Master Classic II» 3М, США) и ультрасонографии с помощью сканера «Easi-Scan-3» (BCF Technology Ltd., Великобритания) с линейным датчиком 4,5-8,5 МГц [Ollivett T.L., Buczinski S., 2016].

Образцы венозной крови у телят получали в возрасте 1, 7, 14 и 28 суток, в утренние часы до кормления, путем пункции яремной вены, в стерильные вакуумные пробирки с ЭДТА-На и без антикоагулянта. После свертывания в течение 1 часа при комнатной температуре образцы крови без антикоагулянта центрифугировали (центрифуга UC-1612, ULAB, Китай) при $4000 \times g$ в течение 10 минут при комнатной температуре, сыворотки отбирали и хранили при $-20^{\circ} C$ до проведения исследований.

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

Ретроспективно телят разделили на 2 группы: оставшиеся здоровыми ($n=23$) и заболевшие бронхопневмонией ($n=7$). У последних на 3...14 сутки после рождения наблюдали симптомы поражения органов дыхания, к 28-м суткам диагностировали бронхопневмонию.

При разгарае бронхопневмонии у телят регистрировали кашель с выбросом мокроты, двустороннее серозно-катаральное носовое истечение, смешанную одышку, влажные хрипы, повышенную чувствительность межреберных промежутков при пальпации, тахикардию, тахипноэ, гипертермию, снижение или отсутствие аппетита, поражение легких по данным торакальной ультрасонографии оценивалось в 3 балла и более [Ollivett T.L., Buczinski S., 2016]; при бактериологическом исследовании из носовых смывов выделяли стрептококки группы D, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* тип O 126. Больных животных лечили по схеме, принятой в хозяйстве: «Тилоколин-АФ» (ЗАО НПП «Агрофарм», Россия) ежедневно внутримышечно в дозе 0,05 мл/кг в течение 5 дней; «Тривит®» (ЗАО «Мосагроген», Россия) дважды, в 1-й и 5-й дни лечения, внутримышечно в дозе 2 мл/гол; новокаиновая блокада грудных внутренних нервов и симпатических стволов [Шакуров М.Ш. и соавт., 2007]

0,5%-ным раствором новокаина в дозе 0,3 мл/кг в 1-й, 4-й и 7-й дни лечения. За время наблюдения среди опытных телят не было случаев падежа, но по данным ветеринарной отчетности в хозяйстве она составляла 23 %. Как правило, падеж от бронхопневмонии регистрировали среди телят старшего возраста, в 1,5-2 месяца.

Лабораторные исследования проводили в Научно-исследовательском центре клинической фармакологии и терапии, качества и безопасности сырья и продукции ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» и на кафедре генетики, цитологии и биоинженерии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет».

Содержание неорганического фосфора в сыворотке крови телят исследовали на биохимическом анализаторе Hitachi-902 (Roche Diagnostics, Япония). Метод определения основан на реакции неорганического фосфора с ванадат-молибденовым реактивом, с характерным лимонно-желтым окрашиванием раствора, интенсивность которого пропорциональна содержанию неорганического фосфора в образце [Кондрахин И.П., 2004].

Концентрацию кальция и магния в сыворотке крови определяли с помощью ионоселективных электродов на анализаторе Olympus-400 (Beckman Coulter, США).

Содержание глюкозы в сыворотке крови исследовали на биохимическом анализаторе Hitachi-902 (Roche Diagnostics, Япония).

Концентрацию молочной кислоты (лактата) в крови определяли по реакции с параоксидифенилом [Меньшиков В.В. и соавт., 1987]. К 0,5 мл цельной крови последовательно добавляли 0,5 мл 0,5 н раствора едкого натра (20 г едкого натра растворяли в 1 л дистиллированной воды) и 1,0 мл дистиллированной воды. Компоненты тщательно перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 15 мин. Затем в пробирку приливали 0,5 мл 10 % раствора сернокислого цинка (96 г сернокислого цинка растворяли в 1 л дистиллированной воды), содержимое тщательно перемешивали (до образования гомогенной смеси) и оставляли на 30 мин, после чего центрифугировали при 4000 об./мин в течение 10 мин (центрифуга УС-

1612, ULAB, Китай). Это опытная проба. Стандартную пробу готовили, как описано выше, но вместо цельной крови брали 0,5 мл стандартного раствора молочной кислоты 5 ммоль/л (0,564 г лактата натрия растворяли в 1 л дистиллированной воды). Контрольную пробу получали смешиванием 0,5 мл 0,5 н раствора едкого натра, 1,5 мл дистиллированной воды и 0,5 мл 10 % раствора сернокислого цинка. После центрифугирования ставили цветную реакцию (окрашивание в фиолетовый цвет): из опытной пробы отбирали 0,05 мл белкового супернатанта, последовательно добавляли 0,05 мл медно-фосфорного реактива (смесь из 3 г медного купороса и 9 мл ортофосфорной кислоты) и 2,5 мл концентрированной серной кислоты. Содержимое пробирки энергично встряхивали и через 3 мин ставили на кипящую водяную баню на 3 мин, затем еще 3 мин охлаждали в ледяной воде. Добавляли 1 каплю 1,5 % раствора параоксидифенила в диметилформамиде (15 г параоксидифенила растворяли в 1 мл диметилформамида), встряхивали и оставляли при комнатной температуре на 10 мин. После этого нагревали на кипящей водяной бане в течение 90 секунд, затем охлаждали. Аналогично цветную реакцию ставили для стандартной и контрольной проб. Измерение оптической плотности опытной пробы проводили против контрольной при длине волны 565 нм (UV-1700, Shimadzu, Япония). Концентрацию молочной кислоты рассчитывали по формуле (1):

$$C = 5 \cdot (E_{\text{оп.}}/E_{\text{ст.}}) \quad (1),$$

где C – концентрация молочной кислоты в опытной пробе, ммоль/л;

5 – концентрация молочной кислоты в стандартной пробе, ммоль/л;

$E_{\text{оп.}}$ – экстинция опытной пробы;

$E_{\text{ст.}}$ – экстинция стандартной пробы.

Концентрацию пировиноградной кислоты в крови определяли по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином [Бабаскин П.М., 1976]. Принцип метода основан на том, что в щелочной среде пировиноградная кислота образует с 2,4-динитрофенилгидразином окрашенные гидразоны. К 0,5 мл цельной крови последовательно добавляли 0,5 мл 0,5 н раствора едкого натра (20 г едкого натра растворяли в 1 л дистиллированной воды) и 1,0 мл дистиллированной воды. Компо-

ненты тщательно перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 15 мин. Затем в пробирку приливали 0,5 мл 10 % раствора сернокислого цинка, содержимое тщательно перемешивали (до образования гомогенной смеси) и оставляли на 30 мин, после чего центрифугировали при 4000 об./мин в течение 10 мин (центрифуга UC-1612, ULAB, Китай). При правильной постановке реакции супернатант был прозрачным. Это опытная проба. Стандартную пробу готовили, как описано выше, но вместо цельной крови брали 0,5 мл стандартного раствора пирувата натрия 100 мкмоль/л. Контрольную пробу получали смешиванием 0,5 мл 0,5 н раствора едкого натра, 1,5 мл дистиллированной воды и 0,5 мл 10 % раствора сернокислого цинка. После центрифугирования ставили цветную реакцию: из опытной пробы отбирали 0,5 мл белкового супернатанта, добавляли 0,1 мл 0,15 % раствора 2,4-динитрофенилгидразина (150 мг 2,4-динитрофенилгидразина растворяли при нагревании в 10 мл концентрированной соляной кислоты и доводили дистиллированной водой до объема 100 мл), перемешивали и выдерживали при комнатной температуре 20 мин. Затем вносили в пробирку 0,25 мл 15 % раствора едкого натра (15 г едкого натра растворяли в 85 мл дистиллированной воды) и оставляли еще на 5 мин. Аналогично цветную реакцию ставили для стандартной и контрольной проб. Измерение оптической плотности опытной пробы проводили против контрольной при длине волны 530 нм (UV-1700, Shimadzu, Япония). Концентрацию пировиноградной кислоты рассчитывали по формуле (2):

$$C = 100 \cdot (E_{\text{оп.}}/E_{\text{ст.}}) \quad (2),$$

где C – концентрация пировиноградной кислоты в опытной пробе, мкмоль/л;

100 – концентрация пировиноградной кислоты в стандарте, мкмоль/л;

$E_{\text{оп.}}$ – экстинция опытной пробы;

$E_{\text{ст.}}$ – экстинция стандартной пробы.

Концентрацию общего белка в сыворотке крови исследовали рефрактометрически (HRMT18 A.KRÜSS Optronic, Германия).

Концентрацию иммуноглобулинов определяли по реакции осаждения сульфатом цинка [McEvan A.D. et al., 1970] на спектрофотометре UV-1700 (Shimadzu, Япония).

Активность гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови исследовали на биохимическом анализаторе Hitachi-902 (Roche Diagnostics, Япония).

Концентрацию гаптоглобина в сыворотке крови телят определяли риваноловым методом по образованию комплекса гаптоглобин-гемоглобин (Hr-Hb) при добавлении гемоглобина [Меньшиков В.В и соавт., 1987]. 0,2 мл водного раствора гемоглобина с концентрацией 0,5 % и 0,3 мл воды добавляли к 0,5 мл негемолизированной сыворотки; в контроле сыворотку заменяли равным объемом воды. Использовали лиофилизированный порошок лошадиного гемоглобина (Sigma-Aldrich, США). После перемешивания в течение 10 мин доливали 2,0 мл 3 % водного раствора риванола. В течение 5 мин образовывался желтый осадок, который отделяли центрифугированием в течение 5 мин с использованием микроцентрифуги SM-50 (Elmi, Латвия) при 20000 g. После осаждения к образцам добавляли 10 % раствор сульфата аммония $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ и оставляли на 1 час.

Стандартный раствор готовили путем добавления к 2,8 мл дистиллированной воды 0,2 мл 0,5 % раствора гемоглобина и 0,2 мл 10 % $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Оптическую плотность образцов измеряли при 520 нм (спектрофотометр UV-1700, Shimadzu, Япония).

Расчет концентрации гаптоглобина проводили по формуле (3):

$$X = ((E_{\text{std}} - (E_{\text{exp}} - E_{\text{cont}})) \times 2000 \times 0,003) / E_{\text{std}} \quad (3),$$

где X – содержание гаптоглобина в сыворотке крови, г / л;

E_{exp} – оптическая плотность экспериментального образца;

E_{cont} – оптическая плотность контрольного образца;

E_{std} – оптическая плотность стандартного образца;

2000 – коэффициент для пересчета на 1 л сыворотки;

0,003 – содержание гемоглобина в стандартном образце, г / л.

Для определения фенотипов Нр проводили электрофорез образцов сыворотки крови телят в пластинах 7,5 % ПААГ по стандартной методике [Маурер Г., 1971] при 4 °С с последующим выявлением зон пероксидазной активности [Землянухина О.А. и соавт., 2017]. Перед исследованием 0,075 мл сыворотки крови смешивали с 0,025 мл глицерина в качестве противоконвекционного реагента. Окрашивающую смесь готовили по методу Рафикова путем смешивания 1,0 г о-дианизидина, 2,5 мл ледяной уксусной кислоты, 0,2 мл перекиси водорода и 50 мл воды [Божко Г.Х. и соавт., 1983]. После появления оранжевых полос на пластинах геля реакцию останавливали добавлением 15 % уксусной кислоты с последующим промыванием водой. Окрашенный гель имел красно-коричневый фон с синими полосами гаптоглобина. Гели высушивали на стеклянных пластинках в растворе спирт: глицерин (1: 1) и хранили в темноте.

Концентрацию креатинина и мочевины определяли на биохимическом анализаторе Hitachi – 902 (Roche Diagnostics, Япония).

Измерение содержания креатинина в сыворотке крови основано на взаимодействии его с пикриновой кислотой в щелочной среде с образованием окрашенных соединений (метод Лоппера). Интенсивность окраски пропорциональна концентрации креатинина в образце [Кондрахин И.П., 2004].

Мочевина реагирует с диацетилмонооксимом, в присутствии тиосемикарбазида и трехвалентного железа, с образованием окрашенных продуктов реакции [Меньшиков В.В. и соавт., 1987].

Определение содержания эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, проводили на анализаторе Micros-60 (Horiba ABX, Франция).

Лейкоцитарную формулу рассчитывали стандартным методом после окрашивания мазков крови по Романовскому-Гимза. На предметное стекло наносили каплю крови и делали мазок. Полученные препараты фиксировали в 96 % этиловом спирте 20 минут, сушили, окрашивали азур-эозином по Романовскому-Гимза 5 минут, после чего краситель смывали дистиллированной водой. Препарат подсушивали на воздухе, наносили иммерсионное масло. Препараты просматривали на микроскопе Laboval-4 (Carl Zeiss Jena GmbH, Германия) при увеличении

100×1,5×10. На каждом препарате анализировали не менее 200 клеток и вычисляли их процентное соотношение [Theml H. et al., 2004].

При исследовании эритроцитов с микроядрами в препаратах крови, окрашенных по Романовскому-Гимза, просматривали не менее 3000 клеток (микроскоп Laboval-4, Carl Zeiss Jena GmbH, Германия; увеличение 100×1,5×10) и вычисляли частоту встречаемости эритроцитов с микроядрами как отношение числа клеток с микроядрами к общему числу проанализированных клеток (%).

Транскрипционно активные ядрышкообразующие районы хромосом в интерфазных ядрах лимфоцитов окрашивали по методу W. Howell и D. Black [Howell W., Black D., 1980]. Препараты импрегнировали 50 % раствором азотнокислого серебра в течение 20 минут при комнатной температуре в темноте и в течение 5 минут в термостате при температуре 37°C. Затем образцы докрасивали по Романовскому-Гимза для морфологической идентификации клеток [Трухачев В.И. и соавт., 2015]. Образцы анализировали на микроскопе Laboval-4 (Carl Zeiss Jena GmbH, Германия) при увеличении 100×1,5×10. Просматривали не менее 100 лимфоцитов на каждом препарате. Среднее число ядрышек на клетку определяли как отношение общего числа ядрышек к числу просмотренных клеток в препарате.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием пакетов статистических программ STADIA 7.0 (InCo, Россия), STATISTICA 8.0 (StatSoft. Inc., США), MedCalc for Windows, version 17.5.3 (MedCalc Software, Ostend, Бельгия).

Характер распределения большей части исследованных показателей отличался от нормального (по критериям Колмогорова, ω^2 , χ^2), поэтому сравнение медиан выборок осуществляли с использованием критерия Вилкоксона (для выявления различий между здоровыми и больными животными одного возраста) и критерия Вилкоксона для парных данных (для выявления возрастной динамики в каждой группе) [Калаева Е.А. и соавт., 2016]. Результаты представляли в формате «среднее ± стандартное отклонение» ($M \pm s_x$), также приводили медианы показателей (Me).

Коэффициент вариации (C_v , %) рассчитывали как отношение стандартного отклонения к среднему.

Для выявления предикторов бронхопневмонии у телят использовали ROC-анализ [DeLong E.R. et al., 1988]. Анализировали следующие параметры ROC-кривой: AUC (area under curve) – площадь под кривой (характеризует диагностическую ценность показателя: 0,9 – 1,0 – отличная; 0,8 – 0,9 – очень хорошая; 0,7 – 0,8 – хорошая, 0,6 – 0,7 – средняя, 0,6 и меньше – неудовлетворительная), чувствительность (%) и специфичность (%), критические значения («cut-off point»).

Факторный анализ проводили согласно рекомендациям А.П. Кулаичева [Кулаичев А.П., 2013; Кулаичев А.П., 2016]. Связи между переменными выявляли с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Наиболее значимые (общие) факторы выделяли на основании анализа графика «каменистая осыпь».

Нулевую гипотезу при применении всех методов статистической обработки отвергали при $P < 0,05$, при использовании множественных сравнений вводили поправку Бонферрони ($P < 0,008$).

2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ

В настоящем разделе изложены результаты исследований, опубликованные в научных статьях совместно с О.А. Землянухиной (2018, 2019), Н.Н. Кавериним (2017, 2018, 2019), В.Н. Калаевым (2017, 2018, 2019, 2020), Е.А. Калаевой (2018, 2019, 2020), В.А. Сафоновым (2019, 2020, 2021) и А.Е. Черницким (2017, 2018, 2019, 2020, 2021), содержащие уточненные, расширенные и новые сведения. Соавторы не возражают против использования совместно изданных материалов.

2.2.1. ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ТЕЛЯТ В ПЕРВЫЙ МЕСЯЦ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

2.2.1.1. Показатели минерального обмена у телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии

Проанализирована динамика содержания неорганического фосфора, кальция и магния в сыворотке крови у телят в течение первого месяца их жизни (Таблица 1). У животных, оставшихся здоровыми в течение 1-го месяца жизни, содержание неорганического фосфора в сыворотке крови в 1-е сутки составило $2,41 \pm 0,47$ ммоль/л, у особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией – $2,38 \pm 0,85$ ммоль/л, что несколько превышало референсные значения, установленные для данной породы и возраста ($1,78$ – $2,24$ ммоль/л) [Кондрахин И.П., 2004]. К 7-м суткам концентрация неорганического фосфора в сыворотке крови телят обеих групп достоверно повышалась и составляла $2,96 \pm 0,43$ и $2,96 \pm 0,25$ ммоль/л у оставшихся здоровыми и впоследствии заболевших бронхопневмонией животных, соответственно. На 14...28 сутки у телят обеих групп показатель оставался выше значений, зафиксированных в 1-е сутки жизни, и возрастной нормы (Рисунок б). У здоровых особей стабильно высокий уровень неорганического фосфора в сыворотке крови сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. У жи-

вотных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, изменения показателя носили волнообразный характер: на 7-е и 28-е сутки после рождения концентрация неорганического фосфора в сыворотке крови была достоверно выше, чем в 1-е и 14-е сутки. Статистически значимые различия между группами сравнения наблюдались на 7-е сутки жизни (Таблица 1).

Таблица 1 – Содержание макроэлементов в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни

Макроэлементы	Группы телят	
	Оставшиеся здоровыми (M±s _x ; Me)	Заболевшие бронхопневмонией (M±s _x ; Me)
1-е сутки		
Фосфор (P), ммоль/л	2,41±0,47; Me=2,48	2,38±0,85; Me=2,72
Кальций (Ca), ммоль/л	3,07±0,32; Me=2,98	3,08±0,26; Me=2,98
Магний (Mg), ммоль/л	0,94±0,03; Me=0,94	0,94±0,02; Me=0,95
Ca / Mg	3,3±0,3; 1; Me=3,3	3,3±0,3; 1; Me=3,1
7-е сутки		
Фосфор (P), ммоль/л	2,96±0,43; Me=2,94*	2,96±0,25; Me=3,03* ⁺
Кальций (Ca), ммоль/л	3,12±0,27; Me=3,09	3,41±0,47; Me=3,36*
Магний (Mg), ммоль/л	0,92±0,05; Me=0,94	0,94±0,03; Me=0,94
Ca / Mg	3,4±0,2; 1; Me=3,3	3,6±0,5; 1; Me=3,5*
14-е сутки		
Фосфор (P), ммоль/л	2,86±0,56; Me=2,82*	3,16±0,79; Me=2,94
Кальций (Ca), ммоль/л	3,14±0,31; Me=3,10	3,22±0,41; Me=3,10
Магний (Mg), ммоль/л	0,86±0,07; Me=0,87*	0,89±0,08; Me=0,90
Ca / Mg	3,7±0,2; 1; Me=3,7*	3,6±0,2; 1; Me=3,5*
28-е сутки		
Фосфор (P), ммоль/л	2,99±0,39; Me=2,97*	3,09±0,28; Me=3,10*
Кальций (Ca), ммоль/л	3,10±0,27; Me=3,11	3,05±0,20; Me=3,08
Магний (Mg), ммоль/л	0,89±0,05; Me=0,89*	0,86±0,04; Me=0,81*
Ca / Mg	3,5±0,3; 1; Me=3,5	3,6±0,2; 1; Me=3,5*

Примечание: M – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны (P<0,008 с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения), ⁺ – различия с другой группой телят того же возраста достоверны (P<0,05).

Концентрация кальция в сыворотке крови у телят обеих групп в течение всего периода наблюдения не выходила за пределы нормы, установленной для данной породы и возраста (1,81–3,41 ммоль/л) [Черницкий А.Е. и соавт., 2013].

У телят, оставшихся здоровыми, содержание кальция в сыворотке крови существенно не изменялось в течение всего периода наблюдения (Таблица 1), в то время как у животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, на 7-е сутки возрастало до $3,41 \pm 0,47$ ммоль/л (Рисунок 7). При этом достоверных различий между группами сравнения по уровню кальция в сыворотке крови не выявлено.

Концентрация магния в сыворотке крови у телят 1-суточного возраста составила $0,94 \pm 0,03$ и $0,94 \pm 0,02$ ммоль/л в группе оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией особей, соответственно, что соответствовало возрастной норме (0,79–0,95 ммоль/л) [Черницкий А.Е. и соавт., 2013].

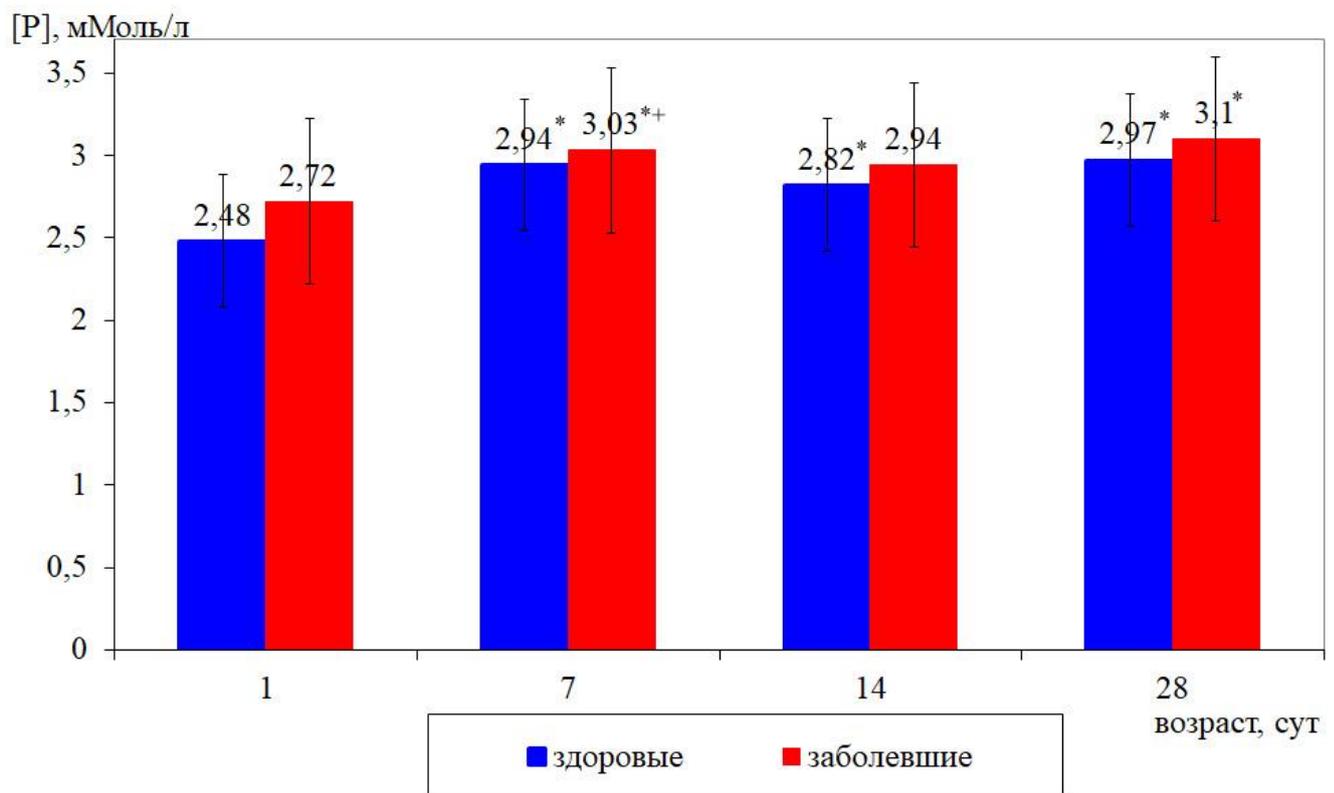


Рисунок 6. Содержание неорганического фосфора в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения); + – различия с другой группой телят того же возраста достоверны ($P < 0,05$).

У животных, заболевших бронхопневмонией, концентрация магния в сыворотке крови снижалась и к 28-м суткам жизни составляла $0,86 \pm 0,04$ ммоль/л, что было достоверно ниже по сравнению с уровнем у здоровых телят того же возраста. Однако за пределы референсных значений, установленных для данной породы и возраста [Черницкий А.Е., 2020], исследуемый показатель не выходил на протяжении всего периода наблюдения (Рисунок 8).

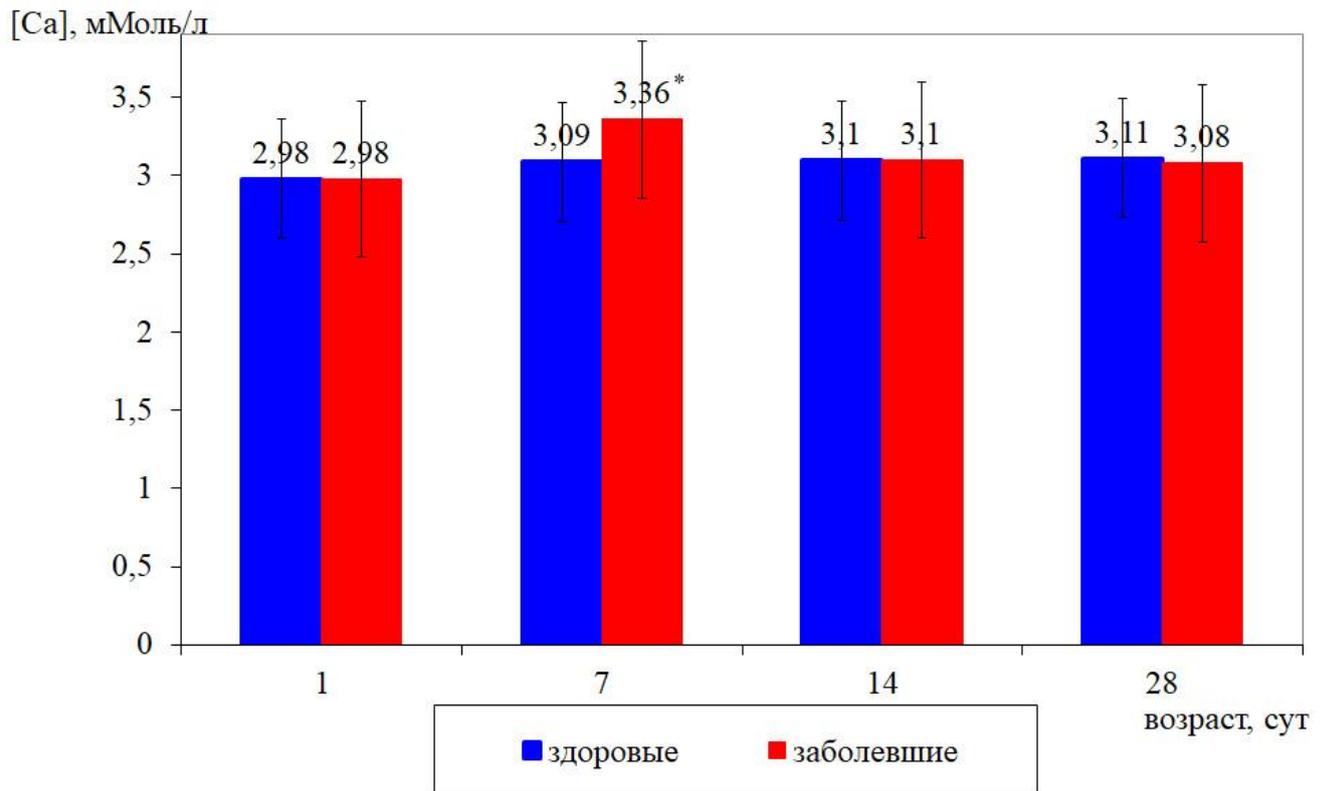


Рисунок 7. Содержание кальция в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

Определение соотношения кальция и магния в сыворотке крови новорожденных телят имеет важное диагностическое значение: уровень 2,9: 1 и выше свидетельствует об их нормальном морфофункциональном развитии [Алехин Ю.Н. соавт., 2014]. Другие авторы приводят более высокие значения данного показателя в качестве нормы, указывая, что телята со значениями кальций-магниевого соотношения в сыворотке крови через 24 часа после рождения менее 3,5: 1 заболе-

вают респираторными болезнями в течение первых полутора месяцев жизни в 80,0–93,5 % случаев [Черницкий А.Е. и соавт., 2013; Черницкий А.Е., 2020]. В нашем исследовании кальций-магниевое соотношение в сыворотке крови в группе телят, оставшихся здоровыми на протяжении всего периода наблюдения, в 1-е сутки составило 3,3: 1, в группе особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией – 3,1: 1. У здоровых телят отмечалось повышение кальций-магниевого соотношения в сыворотке крови на 14-е сутки до $3,7 \pm 0,2$: 1 с последующим снижением до $3,5 \pm 0,3$: 1 к 28-м суткам жизни. У животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, данный показатель повышался к 7-м суткам до $3,6 \pm 0,5$ и не снижался на протяжении всего периода наблюдения. Достоверных различий по кальций-магниевому соотношению в сыворотке крови между группами сравнения для особей одного возраста не выявлено.

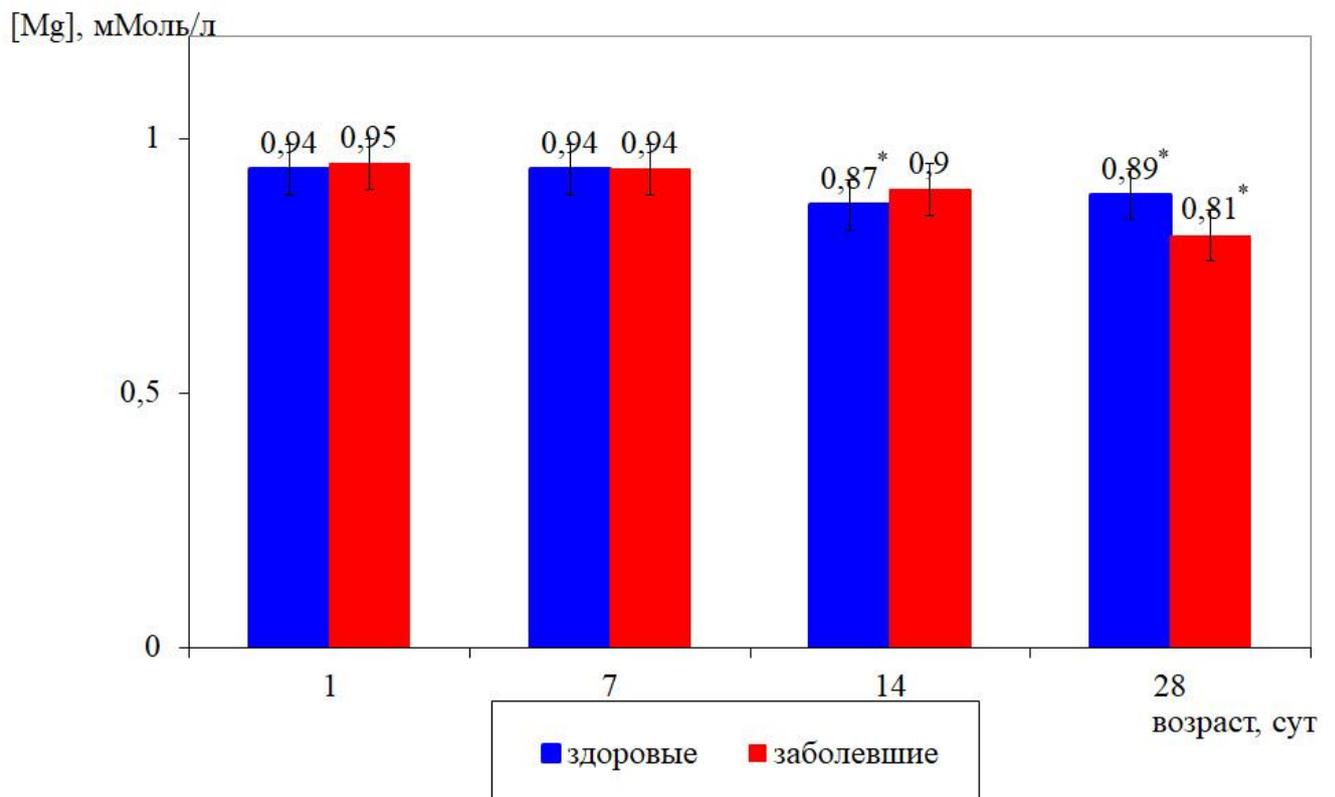


Рисунок 8. Содержание магния в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

Таким образом, у телят обеих групп, начиная с 7-х суток, наблюдалась гиперфосфатемия. Содержание кальция и магния в сыворотке крови не выходило за пределы референсных значений, установленных для данной породы и возраста. Уровень кальция в сыворотке крови у здоровых животных существенно не изменялся на протяжении всего периода наблюдения. У особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией, отмечался незначительный его подъем на 7-е сутки жизни, однако выхода за пределы референсных значений не происходило, в дальнейшем (14...28-е сутки) показатель снижался до уровня, зарегистрированного в 1-суточном возрасте. Уровень магния в сыворотке крови у телят с возрастом снижался, более интенсивно – у животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией: к 28-м суткам у них он был достоверно ниже, чем в группе здоровых особей. Снижение уровня магния приводило к повышению кальций-магниевого соотношения в сыворотке крови телят. Динамика изменений данного показателя у здоровых животных носила волнообразный, у особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией – нарастающий характер.

2.2.1.2. Показатели углеводного (энергетического) обмена у телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии

Содержание глюкозы в крови у телят, оставшихся здоровыми на протяжении всего периода наблюдения, в 1-е сутки составило $4,11 \pm 0,71$ ммоль/л, что соответствовало норме, установленной для данной породы и возраста (4,0–5,8 ммоль/л) [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Черницкий А.Е. и соавт., 2013]. У животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, данный показатель в 1-е сутки жизни оказался ниже нормы – $3,58 \pm 0,81$ ммоль/л. У здоровых особей концентрация глюкозы в крови с возрастом непрерывно снижалась, достигая к 14-м суткам нижней границы рефересного интервала, а к 28-м суткам – $2,93 \pm 0,43$ ммоль/л (Рисунок 9).

[Glc], ммоль/л

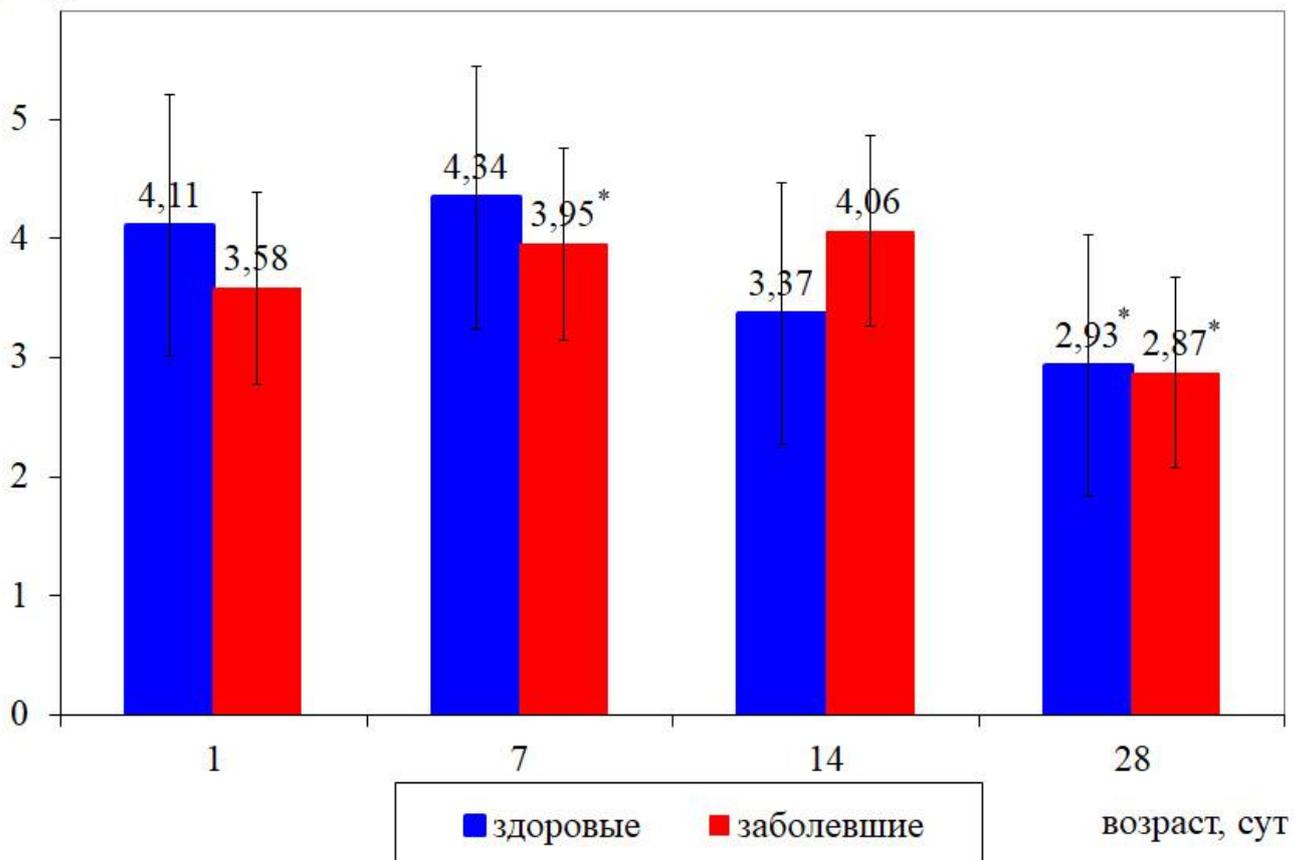


Рисунок 9. Содержание глюкозы в крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

У телят, впоследствии заболевших бронхопневмонией, анализируемый показатель с возрастом изменялся волнообразно: на 7-е сутки снижался до $3,95 \pm 0,69$ ммоль/л, на 14-е сутки – вновь возрастал до $4,06 \pm 1,71$ ммоль/л, а на 28-е сутки, в разгар болезни – опускался до $2,87 \pm 0,54$ ммоль/л. При этом в течение всего периода наблюдения концентрация глюкозы в их крови оставалась ниже нормы, установленной для данной породы и возраста [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Черницкий А.Е. и соавт., 2013]. Достоверных различий между группами телят по содержанию глюкозы в крови на 1...28-е сутки жизни не выявлено (Таблица 2). Полученные данные согласуются с результатами более ранних исследований [Черницкий А.Е., 2020].

Снижение уровня глюкозы в крови у телят в неонатальный период может указывать на ее быстрое расходование для обеспечения потребностей растущего организма в энергии. Кроме того, переход от моногастрического к полигастрическому типу пищеварения у телят сопровождается физиологичным снижением концентрации глюкозы в крови, особенно заметным к 1-месячному возрасту [Галочкина В.П., 2008], что и отмечалось в нашем исследовании.

Пировиноградная (пируват) и молочная (лактат) кислоты относятся к наиболее важным в диагностическом отношении метаболитам глюкозы, поскольку они позволяют оценивать интенсивность энергетического обмена, а также эффективность аэробного и анаэробного этапов гликолиза у животных.

Концентрация пирувата в крови у телят, оставшихся здоровыми в течение всего периода наблюдения, в 1-е сутки после рождения составила $221,9 \pm 48,4$ мкмоль/л, у животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией была достоверно выше – $239,6 \pm 24,0$ мкмоль/л (Рисунок 10). В обеих группах концентрация пирувата в крови телят превышала норму, установленную для данной породы и возраста (90–130 мкмоль/л) [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Черницкий А.Е. и соавт., 2013].

С 7-х по 28-е сутки жизни содержание пирувата в крови здоровых животных существенно не изменялось и оставалось выше референсных значений (Рисунок 10). Возрастная динамика изменений концентрации пирувата в крови у забо-

левших бронхопневмонией телят отличалась: к 14-м суткам показатель достоверно снижался, достигая $146,4 \pm 94,4$ мкмоль/л, затем к 28-м суткам, при разгаре болезни, вновь возрастал до уровня, зарегистрированного в 1-е сутки жизни ($223,3 \pm 33,8$ мкмоль/л). Различия по концентрации пирувата в крови между группами телят на 7...28-е сутки не были статистически достоверными (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели углеводного обмена в крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни

Показатели	Группы телят	
	Оставшиеся здоровыми ($M \pm s_x$; Me)	Заболевшие бронхопневмонией ($M \pm s_x$; Me)
1-е сутки		
Пируват, мкмоль/л	$221,9 \pm 48,4$; Me=215,0	$239,6 \pm 24,0$; Me=225,0 ⁺
Глюкоза, ммоль/л	$4,11 \pm 0,71$; Me=4,14	$3,58 \pm 0,81$; Me=3,93
Лактат, ммоль/л	$0,73 \pm 0,18$; Me=0,75	$0,71 \pm 0,09$; Me=0,70
Лактат / Пируват	$3,4 \pm 1,0$; 1; Me=3,1	$3,0 \pm 0,6$; 1; Me=2,9
7-е сутки		
Пируват, мкмоль/л	$174,3 \pm 87,5$; Me=151,0	$171,4 \pm 96,9$; Me=178,0
Глюкоза, ммоль/л	$4,34 \pm 1,21$; Me=4,58	$3,95 \pm 0,69$; Me=3,94*
Лактат, ммоль/л	$0,60 \pm 0,16$; Me=0,55*	$0,58 \pm 0,08$; Me=0,60*
Лактат / Пируват	$4,7 \pm 3,4$; 1; Me=3,5	$5,3 \pm 4,7$; 1; Me=3,1
14-е сутки		
Пируват, мкмоль/л	$196,1 \pm 105,7$; Me=186,0	$146,4 \pm 94,8$; Me=135,0*
Глюкоза, ммоль/л	$3,37 \pm 1,13$; Me=3,45	$4,06 \pm 1,71$; Me=4,23
Лактат, ммоль/л	$0,64 \pm 0,21$; Me=0,55	$0,70 \pm 0,28$; Me=0,65
Лактат / Пируват	$5,9 \pm 6,9$; 1; Me=3,0	$6,5 \pm 3,9$; 1; Me=4,7*
28-е сутки		
Пируват, мкмоль/л	$192,5 \pm 72,6$; Me=192,0	$223,3 \pm 33,8$; Me=224,0
Глюкоза, ммоль/л	$2,93 \pm 0,43$; Me=2,94*	$2,87 \pm 0,54$; Me=2,76*
Лактат, ммоль/л	$0,72 \pm 0,14$; Me=0,70	$0,72 \pm 0,15$; Me=0,70
Лактат / Пируват	$5,9 \pm 7,4$; 1; Me=3,4	$3,1 \pm 0,9$; 1; Me=3,3

Примечание: M – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения), ⁺ – различия с другой группой телят того же возраста достоверны ($P < 0,05$).

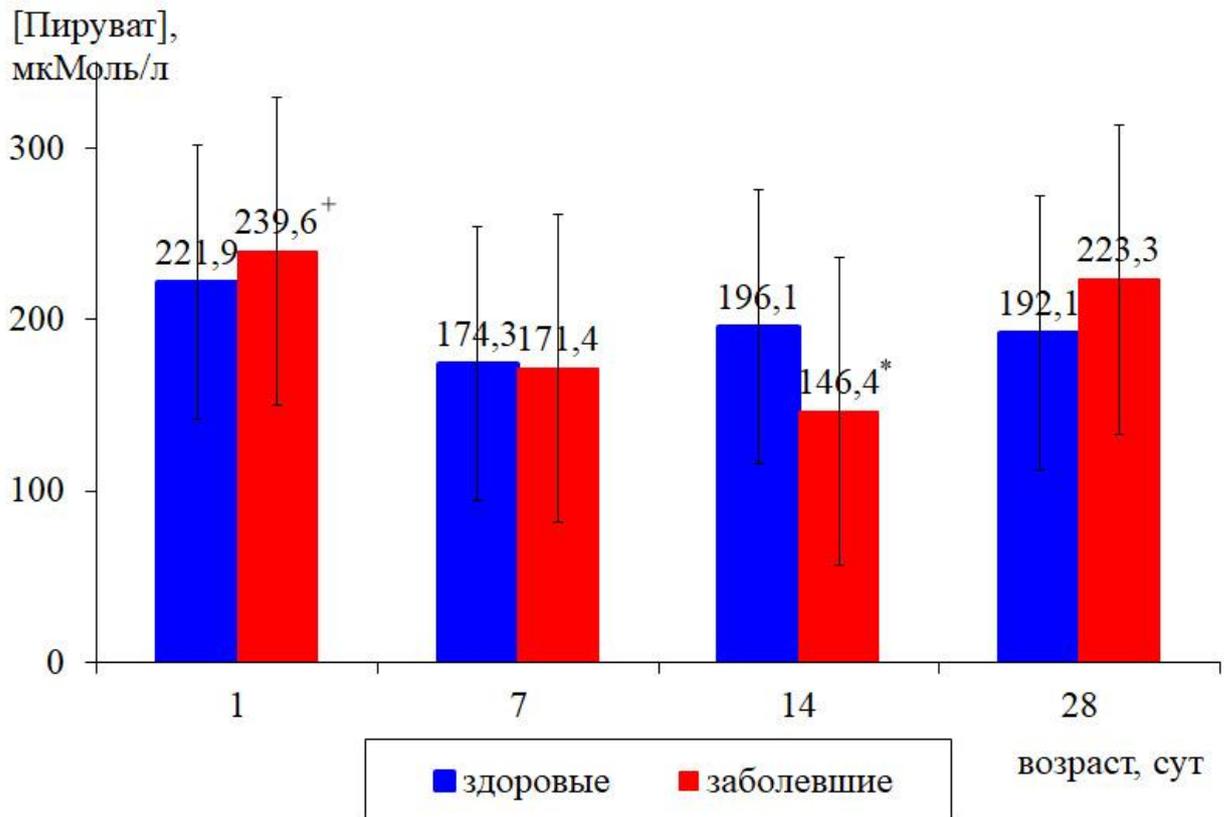


Рисунок 10. Содержание пирувата в крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения); ⁺ – различия с другой группой телят того же возраста достоверны ($P < 0,05$).

Содержание лактата в крови телят в 1-е сутки жизни было ниже установленной нормы (1,1–1,7 ммоль/л) [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Черницкий А.Е. и соавт., 2013] и существенно не различалось между группами (Таблица 2). К 7-м суткам по сравнению с предыдущим сроком исследования она достоверно снижалась в обеих группах телят (Рисунок 11). На 14-е и 28-е сутки жизни концентрация лактата в крови животных обеих групп восстановилось до уровня, зарегистрированного в 1-е сутки после рождения, но по-прежнему оставалась ниже физиологических значений (0,8–1,5 ммоль/л) [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Черницкий А.Е. и соавт., 2013]. Достоверных различий по содержанию лактата в крови между группами телят на 7...28-е сутки не выявлено (Таблица 2).

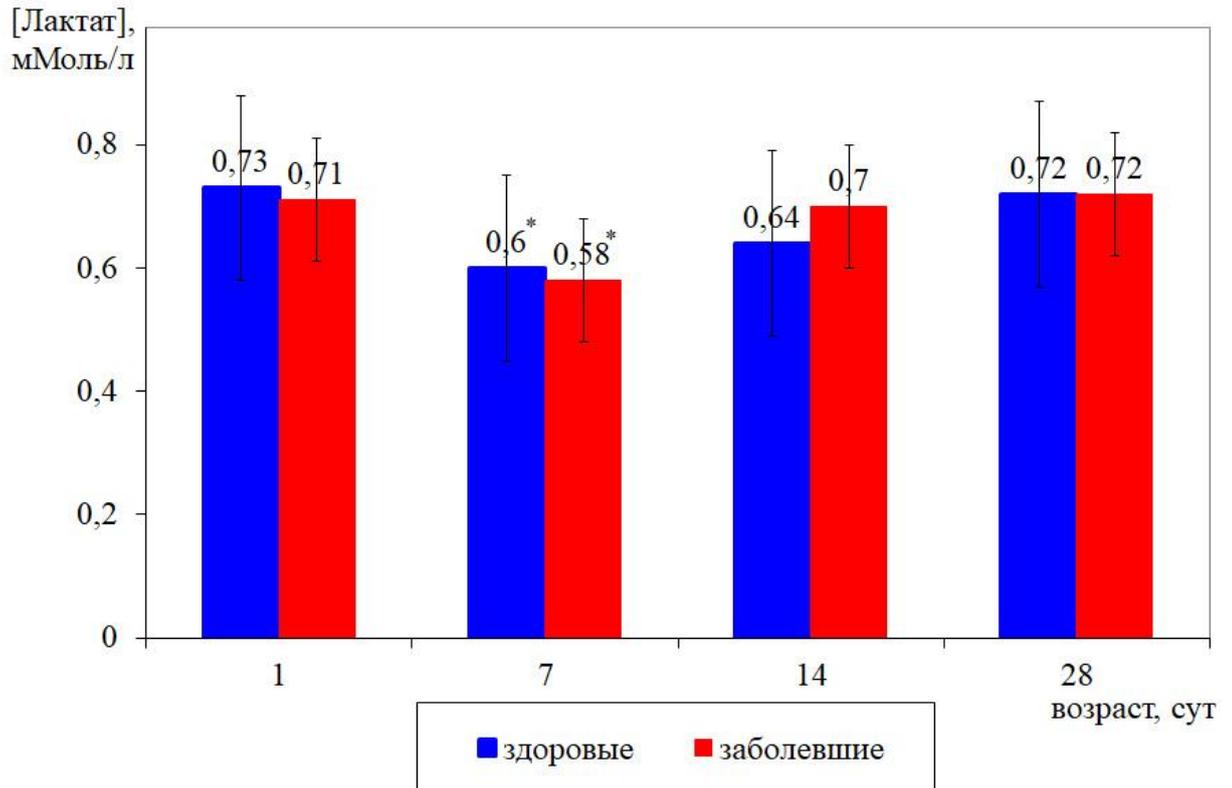


Рисунок 11. Содержание лактата в в крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

Соотношение «лактат: пируват», при норме 10: 1 [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Черницкий А.Е. и соавт., 2013] у телят первого месяца жизни, в эксперименте варьировалось у здоровых животных от 3,1: 1 в 1-е сутки до 3,4: 1 на 28-е сутки. У особей, оставшихся здоровыми, достоверных изменений данного показателя с возрастом не отмечалось. У телят, впоследствии заболевших бронхопневмонией, соотношение «лактат: пируват» в крови повышалось с 2,9: 1 в 1-суточном возрасте до 4,7: 1 на 14-е сутки жизни. Различия между группами сравнения животных одного возраста не были статистически достоверными (Таблица 2).

Таким образом, у телят в течение первого месяца жизни при снижении концентрации глюкозы в крови наблюдалось повышенное содержание в крови пирувата и пониженное лактата. Соотношение «лактат: пируват» в крови опускалось ниже нормы. Следовательно, можно предполагать, что у телят в эксперименте

нарушалось сопряжение анаэробного и аэробного этапов катаболизма глюкозы, что сопровождалось накоплением избыточных концентраций пирувата в крови.

Это может происходить из-за дефицита ферментов, объединяющих путь Эмбдена-Мейергофа и цикл Кребса, вследствие нарушения транспорта пирувата, при гипоксии, гипоксемии и ряде других причин.

2.2.1.3. Показатели белкового обмена у телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии

Концентрация общего белка (ОБ) в сыворотке крови телят в 1-е сутки жизни находилась в пределах нормы (Таблица 3) и достоверно не различалась между группами (Рисунок 12). На 7-е сутки показатель существенно не изменялся, а на 14-е сутки – достоверно снижался, достигая $58,7 \pm 1,4$ и $54,3 \pm 1,8$ г/л у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией животных, соответственно. К 28-му дню содержание ОБ в сыворотке крови у здоровых телят оставалось ниже исходных значений ($58,4 \pm 0,9$ г/л), а у животных, заболевших бронхопневмонией, восстановилось до уровня 1-х суток ($57,1 \pm 0,7$ г/л). Так, у здоровых телят концентрация ОБ в сыворотке крови в течение первого месяца жизни снижалась. У животных, заболевших бронхопневмонией, возрастная динамика изменений данного показателя имела волнообразный характер (Рисунок 12). В течение всего периода наблюдения значения концентрации ОБ в сыворотке крови у телят обеих групп не выходили за пределы возрастной нормы [Кондрахин И.П., 2004; Кацы Г.Д., Ладыш Е.И., 2012; Баймишев Х.Б. и соавт., 2013; Сазонов А.А., 2015] (Таблица 3).

С возрастом концентрация креатинина в сыворотке крови у телят обеих групп снижалась, достигая минимальных значений к 28-м суткам жизни (Рисунок 13), однако, за пределы референсных значений [Кацы Г.Д., Ладыш Е.И., 2012; Баймишев Х.Б. и соавт., 2013; Сазонов А.А., 2015] не выходила. У больных животных к 28-м суткам показатель был достоверно ниже, чем у здоровых особей (Таблица 3). Содержание мочевины в сыворотке крови у телят обеих групп в 1-е сутки жизни находилось в пределах нормы [Кацы Г.Д., Ладыш Е.И., 2012; Баймишев Х.Б. и соавт., 2013; Сазонов А.А., 2015] (Таблица 3). У здоровых животных показатель заметно снижался ($3,0 \pm 1,4$ ммоль/л) к 7-м суткам, и не восстанавливался до нормальных значений к 28-м дню жизни (Рисунок 14). У новорожденных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, концентрация мочевины в сыворотке крови на протяжении всего периода наблюдения существенно не изменя-

лась. На 28-е сутки данный показатель у больных животных был достоверно выше, чем у здоровых особей (Таблица 3).

Таблица 3 – Динамика показателей белкового обмена в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни

Возраст, сутки	Референсные значения [Кондрахин И.П., 2004; Кацы Г.Д., Ладыш Е.И., 2012; Баймишев Х.Б. и соавт., 2013; Сазонов А.А., 2015]	Группы телят	
		Оставшиеся здоровыми ($M \pm s_x$; Me)	Заболевшие бронхопневмонией ($M \pm s_x$; Me)
Общий белок, г/л			
1-е	50,0 – 67,0	61,6 ± 2,0; Me = 60,2	58,6 ± 3,0; Me = 60,2
7-е	54,0 – 69,0	60,1 ± 1,6; Me = 59,7	55,1 ± 2,0; Me = 57,3
14-е	50,0 – 71,0	58,7 ± 1,4; Me = 58,5*	54,3 ± 1,8; Me = 55,0*
28-е	50,7 – 67,7	58,4 ± 0,9; Me = 57,3*	57,1 ± 0,7; Me = 56,8
Креатинин, мкмоль/л			
1-е	67 – 177	125,1 ± 31,0; Me = 114,0	149,0 ± 37,8; Me = 129,0
7-е	67 – 177	103,8 ± 17,5; Me = 102,0*	109,9 ± 15,9; Me = 105,0*
14-е	67 – 177	107,0 ± 22,5; Me = 103,0*	100,6 ± 18,4; Me = 106,0*
28-е	67 – 177	97,9 ± 12,8; Me = 99,0*	84,71 ± 7,0; Me = 86,0* ⁺
Мочевина, ммоль/л			
1-е	1,3 – 5,0	3,9 ± 1,2; Me = 4,0	4,8 ± 1,5; Me = 4,1
7-е	4,4 – 7,3	3,0 ± 1,4; Me = 2,5*	3,9 ± 1,8; Me = 3,2
14-е	4,7-8,0	3,1±0,9; Me=2,9*	3,8±1,8; Me=3,0
28-е	4,2 – 6,8	3,4 ± 1,1; Me = 3,3*	4,2 ± 1,1; Me = 4,2 ⁺

Примечание: M – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения), ⁺ – различия с другой группой телят того же возраста достоверны ($P < 0,05$).

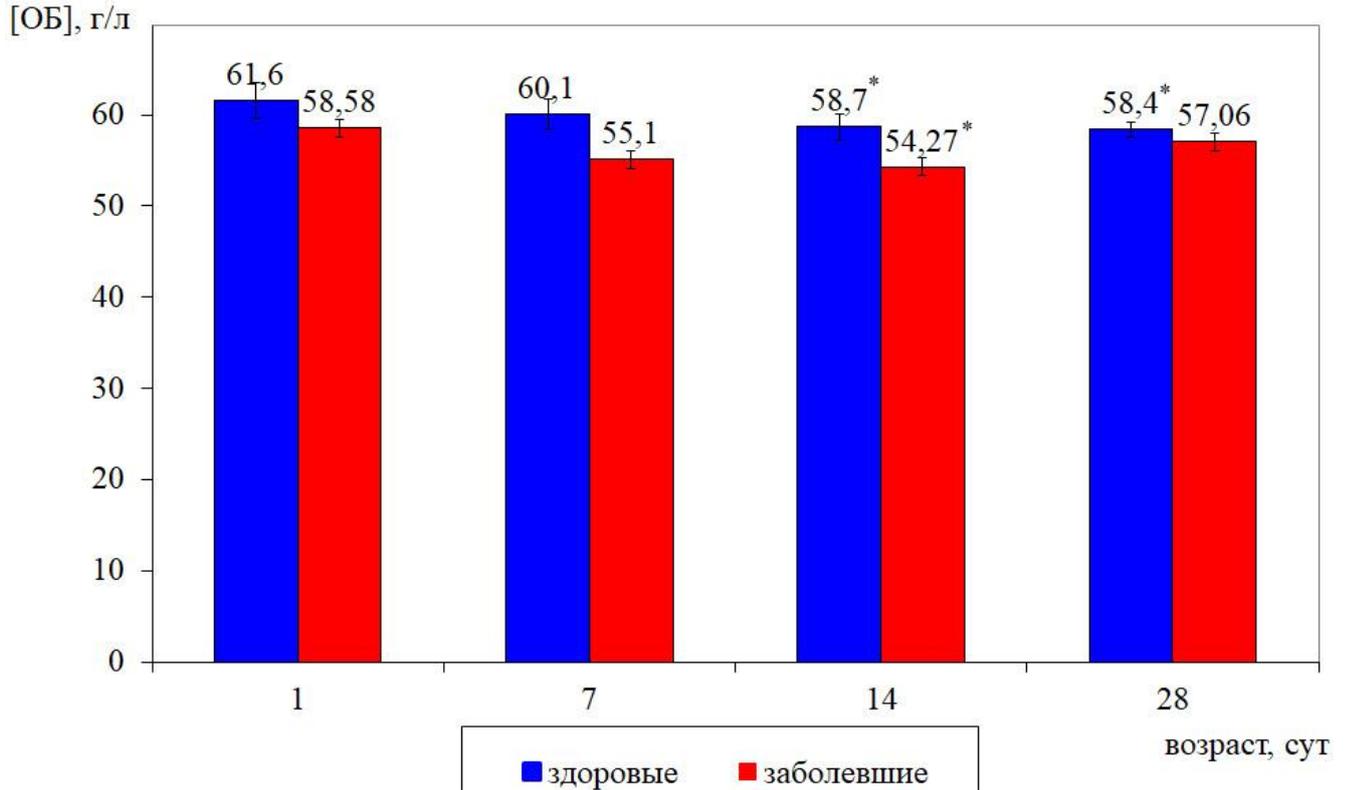


Рисунок 12. Изменения концентрации общего белка в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

Таким образом, у здоровых телят в эксперименте содержание общего белка в сыворотке крови с 1-х по 7-е сутки существенно не изменялось, а к 14...28-м суткам – снижалось. Подобные возрастные изменения содержания ОБ в сыворотке крови здоровых телят были описаны и другими авторами [Piccione G. et al., 2009; Villarroel A. et al., 2013; Tóthová C. et al., 2016]. У телят, заболевших бронхопневмонией, минимальная концентрация ОБ выявлена на 14-е сутки, к 28-м суткам, при разгаре болезни, показатель повышался до уровня 1-х суток. Аналогично результатам исследований А. Villarroel и соавт. (2013), мы не обнаружили достоверных различий по концентрации ОБ в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят.

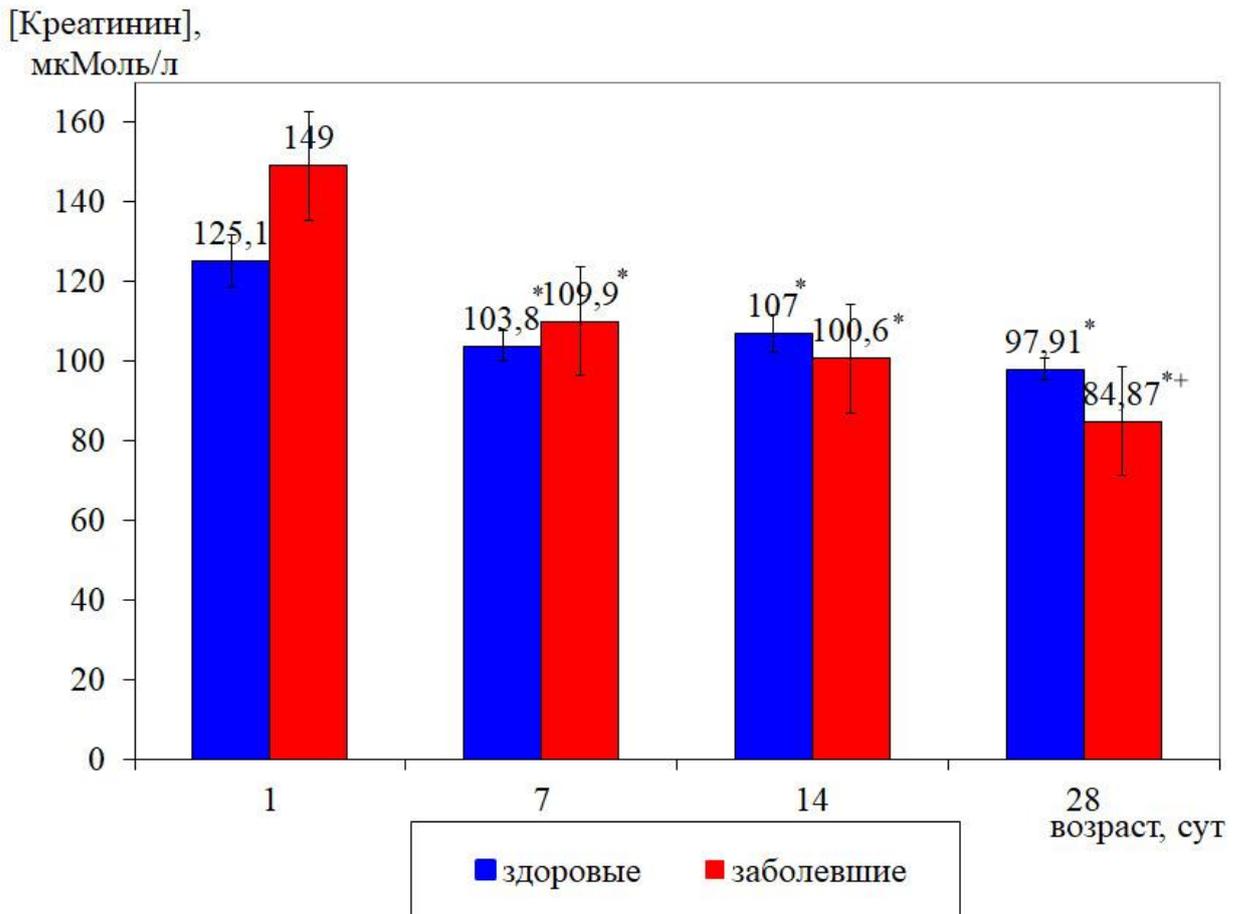


Рисунок 13. Изменения концентрации креатинина в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения);
+ – различия с другой группой телят того же возраста достоверны ($P < 0,05$).

У животных обеих групп в эксперименте мы наблюдали снижение концентрации креатинина в сыворотке крови с 1-х по 28-е сутки жизни. Подобная возрастная динамика показателя у здоровых телят была описана и другими авторами [Kurz M.M., Willett L.B., 1991; Steinhardt M., Thielscher H.H., 1999]. При бронхопневмонии двигательная активность животных снижалась, замедлялся прирост мышечной массы, вследствие чего уменьшалась и концентрация креатинина в сыворотке их крови: к 28-м суткам жизни она была достоверно ниже, чем у здоровых особей.

Нами также выявлено снижение уровня мочевины в сыворотке крови у здоровых телят с 1-х по 28-е сутки жизни. При развитии бронхопневмонии у живот-

ных уровень мочевины в сыворотке крови не изменялся, даже при снижении содержания общего белка, очевидно, вследствие эндогенной интоксикации.

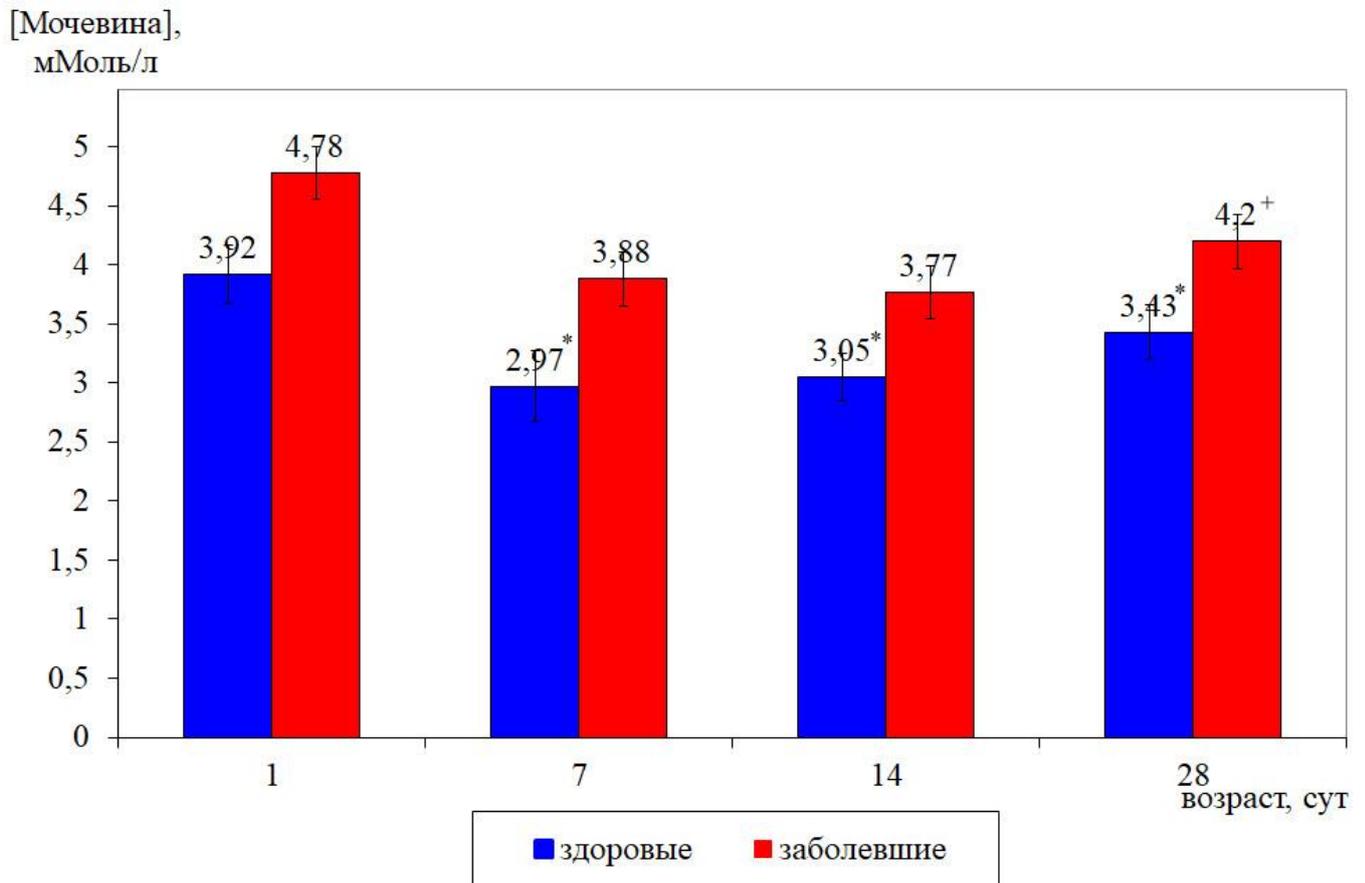


Рисунок 14. Изменения концентрации мочевины в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения); ⁺ – различия с другой группой телят того же возраста достоверны ($P < 0,05$).

Принципиальных различий в характере белкового обмена между оставшимися здоровыми и заболевшими бронхопневмонией телятами в течение первого месяца жизни не выявлено. У заболевших животных наблюдаемые изменения показателей белкового обмена являлись следствием, а не причиной бронхопневмонии, поэтому не могли использоваться в качестве предикторов заболевания [Windeyer M. C. et al., 2014].

Иммунные глобулины (антитела) занимают особое место среди белков. У жвачных животных десмохориальная плацента в норме не позволяет материнским

антителам поступать в кровь плода, поэтому у новорожденных до первой выпойки молозива кровь практически не содержит антител [Tóthová C. et al., 2016].

Таблица 4 – Содержание общих иммуноглобулинов в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни

Возраст, сутки	Общие иммуноглобулины, г/л		
	Референсные значения [Кондрахин И.П., 2004; Кацы Г.Д., Ладыш Е.И., 2012; Баймишев Х.Б. и соавт., 2013; Сазонов А.А., 2015]	Группы телят	
		Оставшиеся здоровыми (M±s _x ; Me)	Заболевшие бронхопневмонией (M±s _x ; Me)
1-е	11,4 – 25,8	18,1 ± 1,3; Me = 18,0	16,7 ± 2,12; Me = 17,2
7-е	6,5 – 22,3	18,7 ± 1,3; Me = 19,7	19,4 ± 2,0; Me = 19,1
14-е	4,4 – 21,2	20,5 ± 1,5; Me = 20,9	16,5 ± 2,5; Me = 15,5
28-е	4,6 – 10,7	25,0 ± 0,8; Me = 25,7*	23,6 ± 1,5; Me = 23,0*

Примечание: M – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны (P<0,008 с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения), + – различия с другой группой телят того же возраста достоверны (P<0,05).

Через 24 часа после рождения уровень общих иммуноглобулинов в сыворотке крови у телят, оставшихся здоровыми в первый месяц жизни, составил 18,0 г/л, у особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией – 17,2 г/л (Таблица 6).

Считается, что к 10...14-м суткам жизни у телят происходит физиологическое снижение уровня γ-глобулинов в сыворотке крови [Кондрахин И.П., 2004], что отражает «угасание» их колостральной защиты, однако в эксперименте у животных обеих групп уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови в 14-му дню существенно не изменялся (Таблица 6). К 28-м суткам у телят, очевидно, включился синтез собственных антител, вследствие чего концентрация общих иммуноглобулинов в сыворотке их крови возрасла до 25,0±0,8 г/л у здоровых и 23,6±1,5 г/л у заболевших бронхопневмонией особей, и превысила референсные значения [Черницкий А.Е. и соавт., 2013].

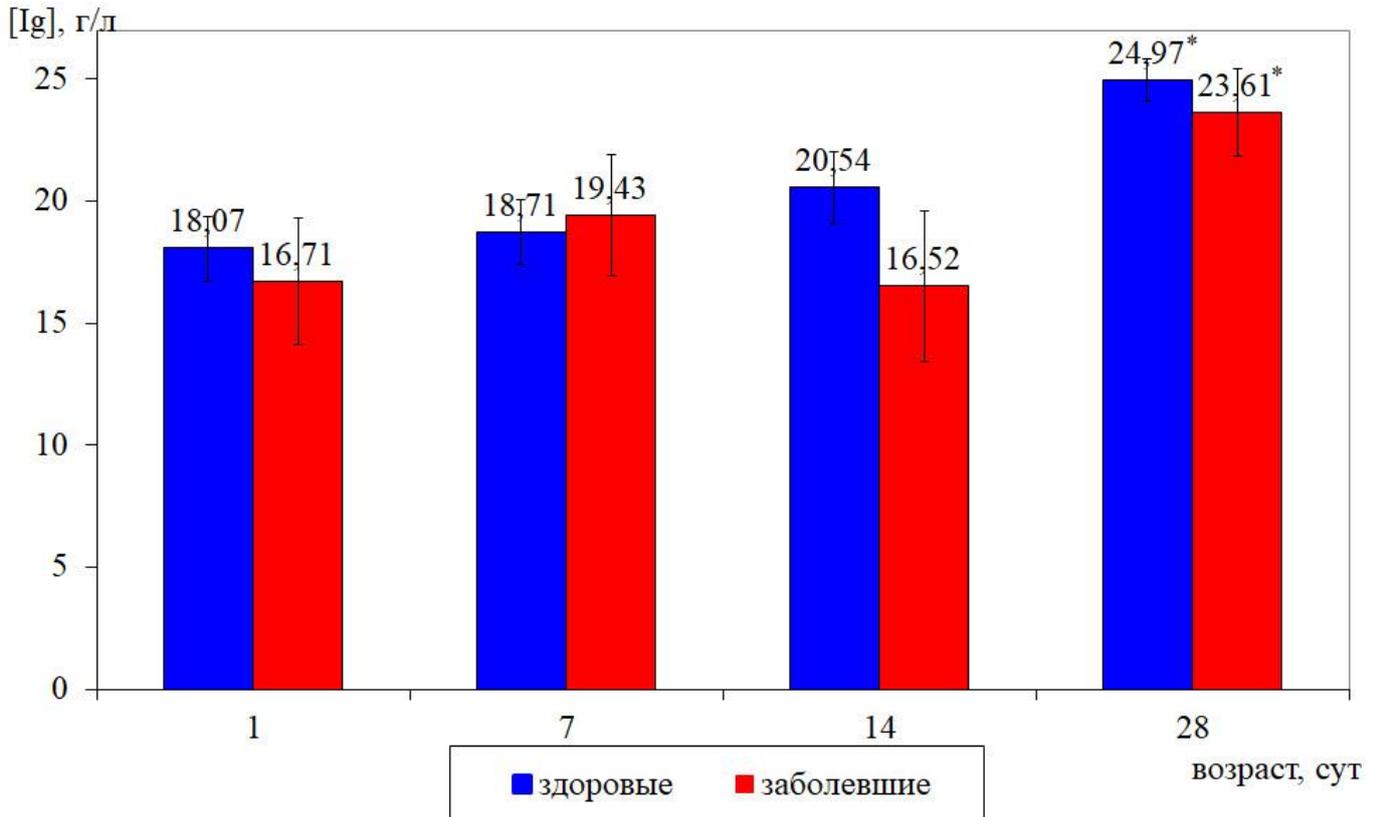


Рисунок 15. Изменения концентрации общих иммуноглобулинов в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

Имеющиеся в литературе сведения о возрастных изменениях уровня общих иммуноглобулинов в сыворотке крови телят носят противоречивый характер. Так, A. Villarreal и соавт. (2013) и С. Tóthová и соавт. (2016) отмечали снижение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови телят в течение первого месяца жизни, а G. Piccione и соавт. (2009) обнаружили уменьшение их содержания с 1-го до 15-й дни, с последующим ростом к 20-му дню жизни [Piccione G. et al., 2009; Villarreal A. et al., 2013; Tóthová C. et al., 2016]. Нами выявлено повышение содержания общих иммуноглобулинов в сыворотке крови в течение первого месяца жизни у животных обеих групп. У здоровых особей на 7...14-е сутки отмечалась тенденция к росту показателя, а достоверное его повышение происходило на 28-е сутки жизни. У животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, к 14-м суткам отмечалась тенденция к снижению концентрации общих иммуноглобули-

нов в сыворотке крови, но к 28-м суткам, при разгаре болезни, показатель восстанавливался до уровня здоровых животных, вероятно, за счет активации синтеза антител. Наблюдаемое в эксперименте снижение концентрации общего белка в сыворотке крови телят на 14-е сутки (Рисунок 12), вероятно, связано с деградацией колостральных антител [Mohri M. et al., 2007, Piccione G. et al., 2009, Tóthová S. et al., 2016] и сывороточного альбумина, время полужизни которого составляет 14...16 суток [Tóthová S. et al., 2016]. Повышение же общего белка у заболевших телят на 28-е сутки (по сравнению с предыдущим сроком исследования) мы связываем с увеличением продукции антител.

2.2.1.4. Изменения активности ферментов сыворотки крови у телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии

Результаты исследований активности ферментов (АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ) в сыворотке крови телят представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Активность ферментов в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни

Показатель	Группы телят	
	Оставшиеся здоровыми ($M \pm s_x$; Me)	Заболевшие бронхопневмонией ($M \pm s_x$; Me)
1-е сутки		
АлАТ, Ед/л	15,4±6,9; Me=13,4	14,1±7,1; Me=12,9
АсАТ, Ед/л	72,8±16,1; Me=72,4	73,3±31,1; Me=66,5
АсАТ/АлАТ	5,3±1,8; Me=5,5	5,3±0,9; Me=5,1
ГГТ, Ед/л	524,8±327,2; Me=457,5	472,3±231,7; Me=516,5
ЩФ, Ед/л	400,7±275,4; Me=353,0	386,3±128,5; Me=422,0
7-е сутки		
АлАТ, Ед/л	12,9±5,3; Me=12,1	15,7±5,6; Me=14,4
АсАТ, Ед/л	37,6±10,0; Me=35,8*	38,7±12,8; Me=40,4*
АсАТ/АлАТ	3,3±1,4; Me=2,9*	2,6±1,1; Me=2,3*
ГГТ, Ед/л	90,7±63,4; Me=78,8*	63,8±26,1; Me=60,9*
ЩФ, Ед/л	316,8±125,5; Me=302,0	251,1±84,4; Me=223,0*
14-е сутки		
АлАТ, Ед/л	14,3±8,4; Me=12,3	15,9±8,3; Me=14,4
АсАТ, Ед/л	39,1±10,5; Me=38,0*	35,6±8,2; Me=34,3*
АсАТ/АлАТ	3,4±1,6; Me=2,7*	2,7±1,2; Me=2,4*
ГГТ, Ед/л	41,35±29,3; Me=35,7*	28,7±9,9; Me=28,8*
ЩФ, Ед/л	252,8±106,2; Me=225,0	223,6±80,6; Me=215,0*
28-е сутки		
АлАТ, Ед/л	12,4±5,1; Me=10,9	15,4±5,4; Me=14,0
АсАТ, Ед/л	47,64±12,0; Me=49,4*	51,7±9,5; Me=49,5*
АсАТ/АлАТ	4,5±1,9; Me=4,0	3,6±0,9; Me=4,1*
ГГТ, Ед/л	21,0±9,5; Me=19,0*	18,8±2,7; Me=19,0*
ЩФ, Ед/л	291,5±115,4; Me=275,0	261,7±131,6; Me=283,0

Примечание: М – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

Из Таблицы 5 видно, что активность АЛАТ в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и впоследствии заболевших бронхопневмонией телят через 24 часа после рождения соответствовала норме (10–25 Ед/л) [Кондрахин И.П., 2004; Рецкий М.И. и соавт., 2010; Шабунин С.В. и соавт., 2011] и не различалась между группами. С возрастом активность АЛАТ в сыворотке крови животных существенно не изменялась, на 7...28-е сутки жизни достоверных различий по активности фермента между группами сравнения не выявлено (Таблица 5, Рисунок 16).

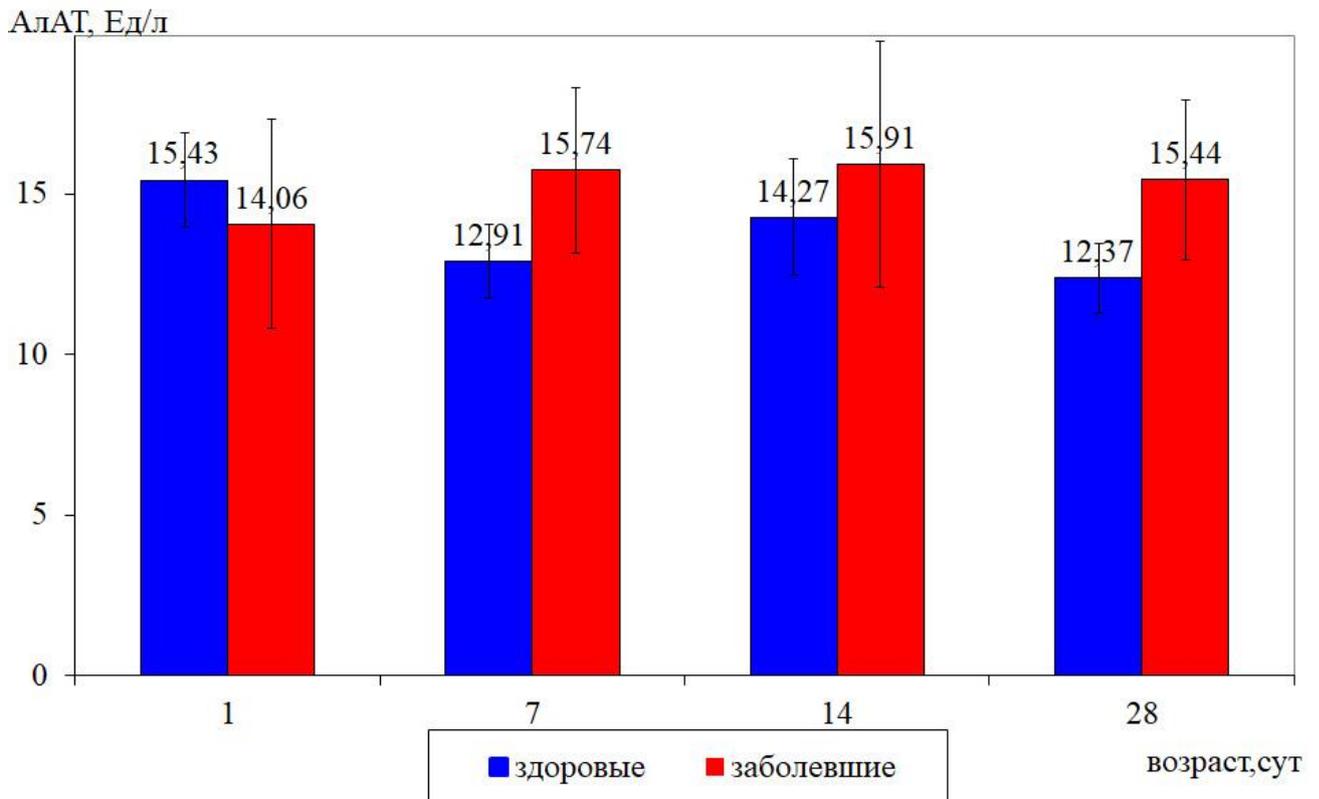


Рисунок 16. Изменения активности АЛАТ в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни.

Наибольшая активность АсАТ в сыворотке крови у телят обеих групп отмечалась в 1-е сутки жизни: у оставшихся здоровыми она составила $72,8 \pm 16,1$ Ед/л, у впоследствии заболевших бронхопневмонией – $73,3 \pm 31,1$ Ед/л, что соответствовало норме, установленной для данной породы и возраста (21,6–86,4 Ед/л) [Кондрахин И.П., 2004; Рецкий М.И. и соавт., 2010; Шабунин С.В. и соавт., 2011].

С возрастом, независимо от статуса здоровья животных, активность АсАТ в сыворотке крови снижалась (Рисунок 17). На 7...28-е сутки жизни достоверных различий по активности фермента в сыворотке крови между группами телят не выявлено (Таблица 5).

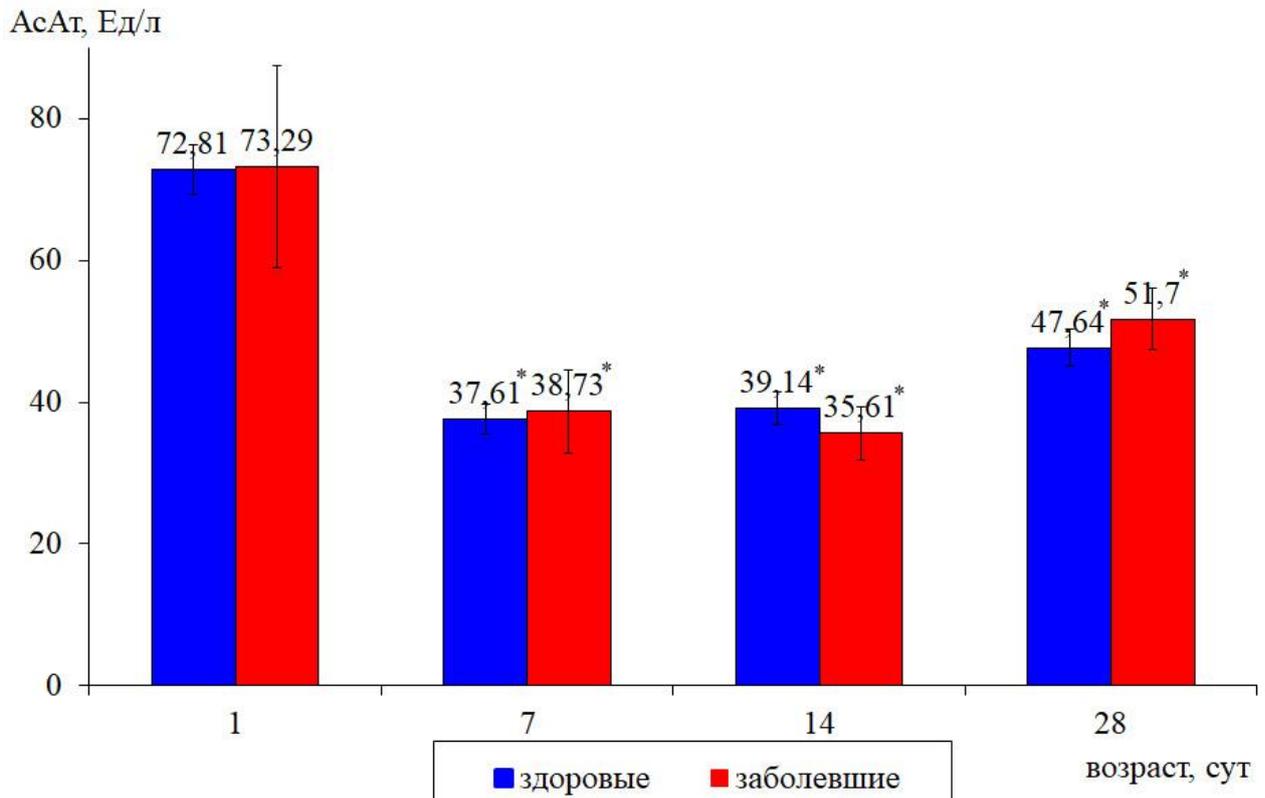


Рисунок 17. Изменения активности АсАТ в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

Средние значения коэффициента де Ритиса (соотношение АсАТ/АлАТ) у телят обеих групп в 1-е сутки жизни составили 5,3 ед. На 7...14-е сутки показатель снижался в обеих группах (Таблица 5), на 28-е сутки у здоровых животных он возрастал до $4,5 \pm 1,9$ ед, а у особей, заболевших бронхопневмонией – оставался без существенных изменений ($3,6 \pm 0,9$ ед). Однако, достоверных различий по коэффициенту де Ритиса между группами телят в течение первого месяца жизни не выявлено.

В 1-е сутки после рождения у телят обеих групп наблюдались довольно высокие значения активности ГГТ в сыворотке крови (Таблица 5). Считается, что активность ГГТ в сыворотке крови у новорожденных достаточно вариабельна и стабилизируется в течение первого месяца жизни [Кондрахин И.П., 2004]. Действительно, уже к 7-м суткам активность фермента достоверно снижалась в обеих группах животных (Рисунок 18), и к 28-м суткам не превышала установленной нормы (< 25 Ед/л) [Кондрахин И.П., 2004; Шабунин С.В. и соавт., 2011].

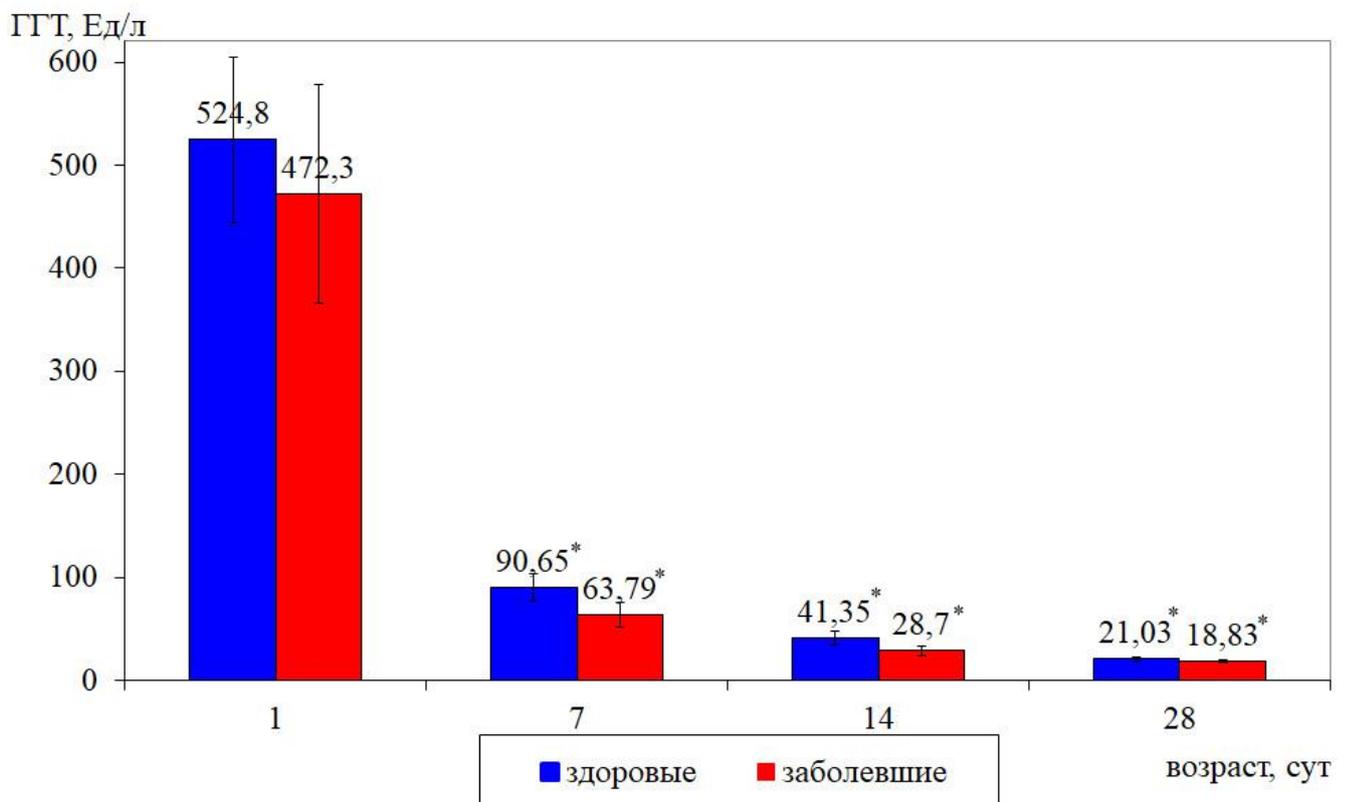


Рисунок 18. Изменения активности ГГТ в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

Вероятно, повышенная активность фермента в сыворотке крови новорожденных телят была связана с заменой фетального гемоглобина эритроцитов на взрослый, что сопровождалось дополнительной нагрузкой на ферментные системы печени. Достоверных различий по активности ГГТ между группами живот-

ных, оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией, в течение первого месяца жизни не выявлено.

Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови у новорожденных телят в норме варьирует от 150 до 300 Ед/л [Кондрахин И.П., 2004]. В эксперименте у здоровых животных активность фермента в 1-е сутки жизни составила $400,7 \pm 275,4$ Ед/л, у особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией – $386,3 \pm 128,8$ Ед/л, что превышало референсные значения [Кондрахин И.П., 2004].

К 7-м суткам активность ЩФ в сыворотке крови телят снижалась в обеих группах (Таблица 5, Рисунок 19), достигая физиологических значений [Кондрахин И.П., 2004; Шабунин С.В. и соавт., 2011], и на 14-е сутки оставалась на том же уровне.

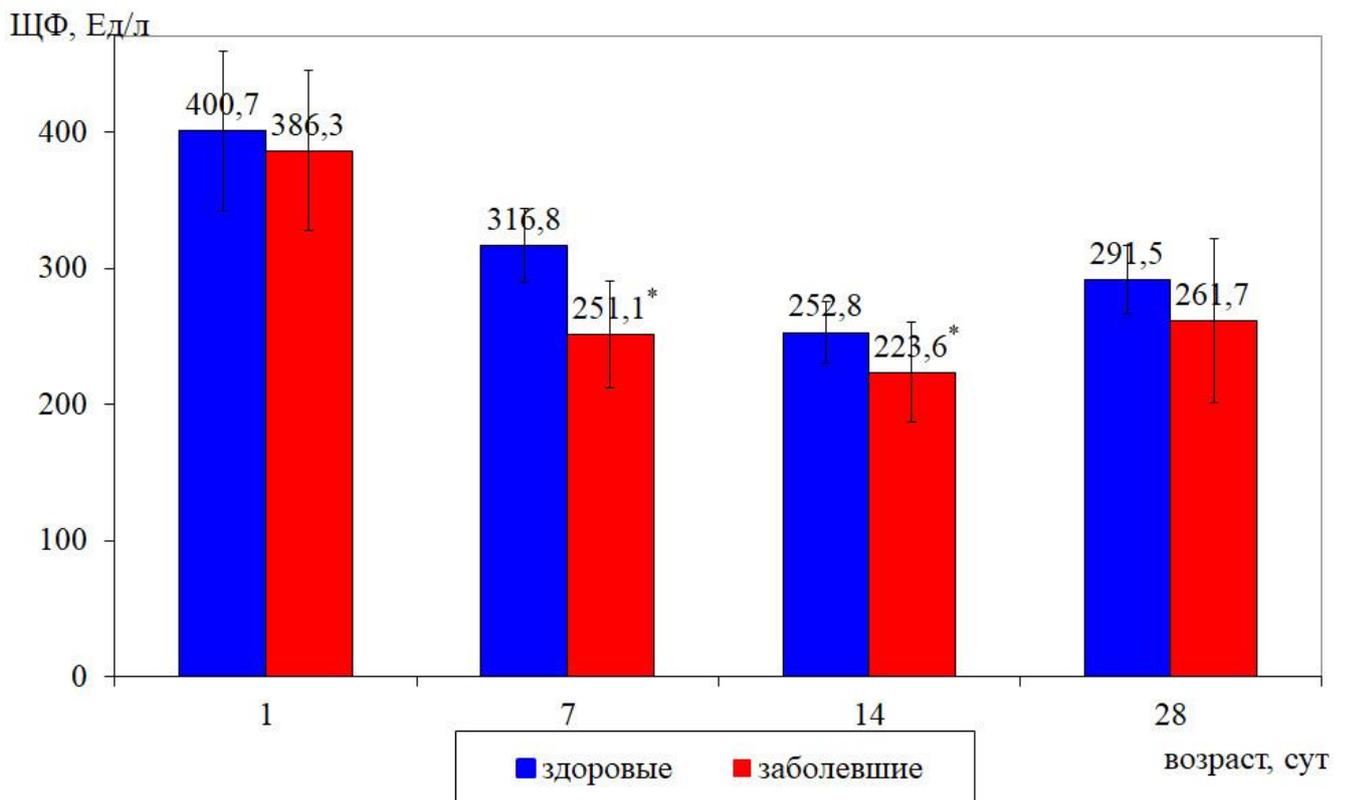


Рисунок 19. Изменения активности ЩФ в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

Достоверных различий по активности ЩФ в сыворотке крови между группами сравнения на протяжении всего периода наблюдения не выявлено.

Таким образом, активность ферментов (АсАТ, АлАТ, ГГТ и ЩФ) в сыворотке крови телят, в основном, находилась в пределах норм, установленных для данной породы и возраста, различий между группами сравнения не наблюдалось.

Повышенные значения коэффициента де Ритиса у 1-суточных телят (по сравнению со значениями на 7...28-е сутки) могут указывать на их сердечно-сосудистую и респираторную адаптацию к внеутробным условиям жизни.

С постнатальной адаптацией телят (переход к легочному дыханию, энтеральному питанию, замена фетального гемоглобина на взрослый), по видимому, связано и повышение активности ГГТ и ЩФ в сыворотке крови новорожденных в эксперименте [Калаева Е.А. и соавт., 2019]. К 7-м суткам активность ферментов в сыворотке крови животных снижалась, и оставалась на том же уровне на 14-е и 28-е сутки. Сходные результаты были получены В.С. Скрипкиным и соавт. (2018) при исследовании овец: активность ГГТ и ЩФ в сыворотке крови в первые сутки после рождения у них была значительно выше, чем в 3 месяца и более старшем возрасте [Скрипкин В.С. и соавт., 2018].

2.2.1.5. Концентрация в сыворотке крови и фенотипы гаптоглобина у телят первого месяца жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии

Гаптоглобин обнаруживался в сыворотке крови телят на протяжении всего периода наблюдения в концентрациях 2,0–3,9 г/л (Таблица 6). Полученные результаты не противоречат данным других авторов [Кондрахин И.П., 2004; Медведева М.А., 2013; Chan J.P. et al., 2004].

Таблица 6 – Содержание гаптоглобина в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни

Возраст, сутки	Гаптоглобин, г/л		
	Референсные значения [Кондрахин И.П., 2004; Медведева М.А., 2013]	Группы телят	
		Оставшиеся здоровыми (M±s _x ; Me)	Заболевшие бронхопневмонией (M±s _x ; Me)
1-е	1,5 – 6,0	3,3±1,4; Me=3,3	3,9±1,3; Me=3,5
7-е	1,5 – 6,0	2,5±1,7; Me=2,0	3,2±2,3; Me=3,4
14-е	1,5 – 6,0	3,5±1,6; Me=3,7	2,1±1,0; Me=2,0* ⁺
28-е	1,5 – 6,0	3,7±1,7; Me=3,9	3,7±1,6; Me=3,8

Примечание: M – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны (P<0,008 с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения), ⁺ – различия с другой группой телят того же возраста достоверны (P<0,05).

Концентрация гаптоглобина в сыворотке крови у здоровых телят 1-суточного возраста составила 3,3±1,4 г/л, что соответствовало норме для данной породы и возраста [Кондрахин И.П., 2004; Медведева М.А., 2013]; на 7...28-е сутки показатель существенно не изменялся (Таблица 6). У животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, концентрация гаптоглобина в сыворотке крови в 1-суточном возрасте составила 3,9±1,3 г/л, на 7-е сутки она существенно не изменялась, а на 14-е сутки жизни снижалась до 2,1±1,0 г/л (Рисунок 20).

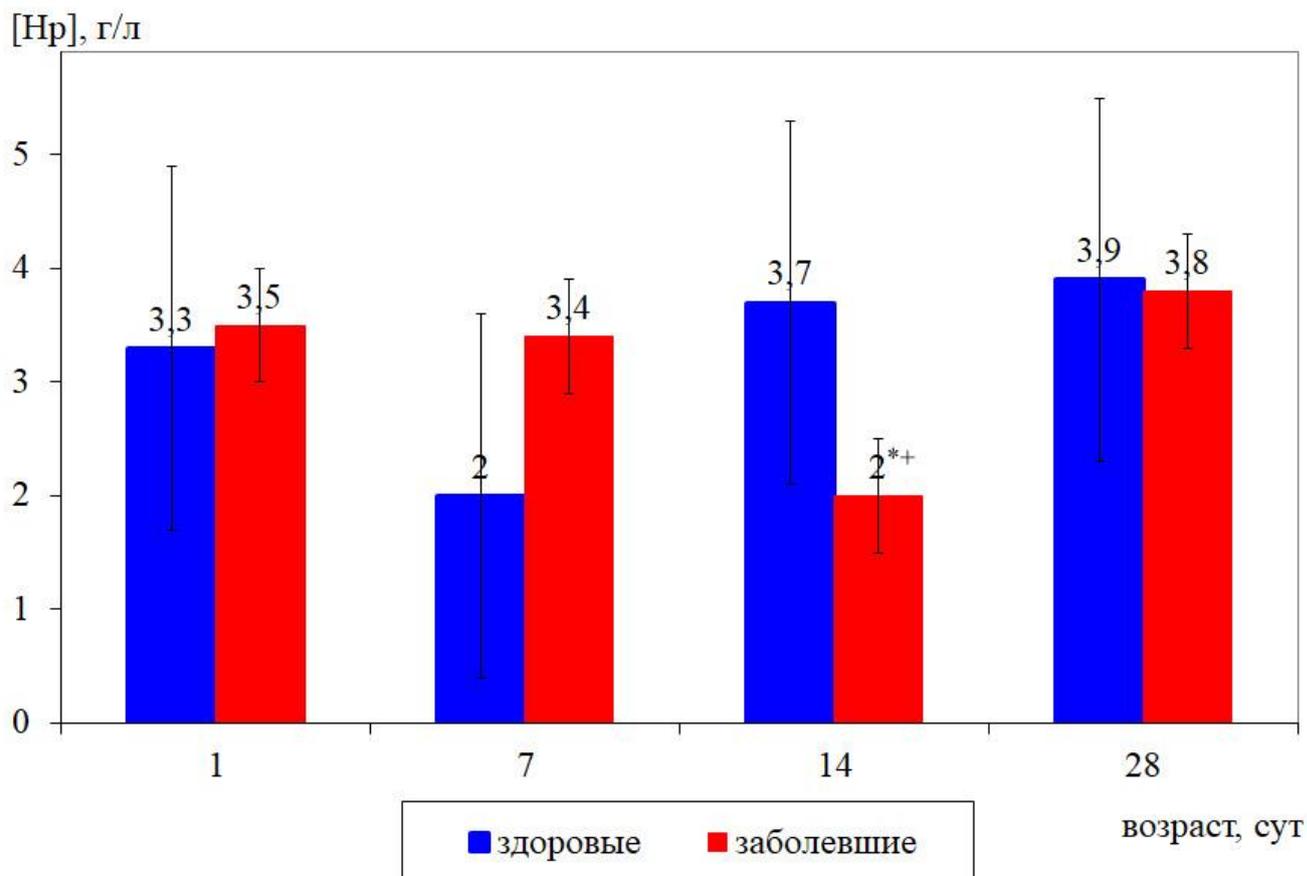


Рисунок 20. Изменения концентрации гаптоглобина в сыворотке крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения); ⁺ – различия с другой группой телят того же возраста достоверны ($P < 0,05$).

В разгар бронхопневмонии (28-е сутки) концентрация гаптоглобина в сыворотке крови телят восстанавливался до уровня 1-х суток. У животных, оставшихся здоровыми в течение первого месяца жизни, концентрация гаптоглобина в сыворотке крови на 14-е сутки превышала аналогичный показатель у особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией, в 1,67 раза ($P < 0,008$).

Идентификация фенотипов гаптоглобина у телят была проведена по аналогии с таковой для гаптоглобина человека [Землянухина О.А., 2017; Langlois M.R., 1996].

При электрофоретическом разделении белков сыворотки крови были идентифицированы фенотипы гаптоглобина Hp2-2 и Hp2-1 (Рисунок 21).

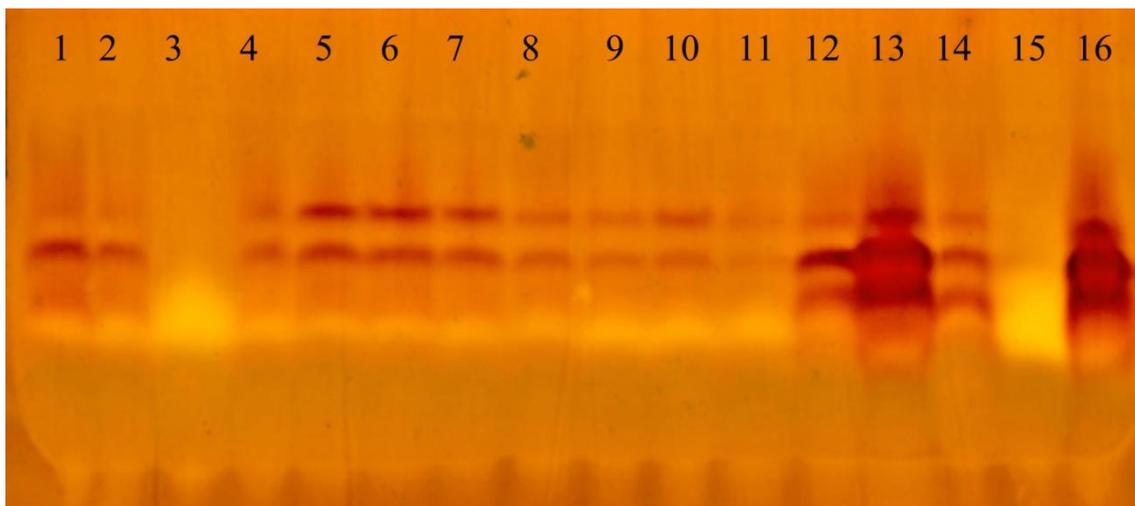


Рисунок 21. Электрофореграммы гаптоглобинов сыворотки крови телят. Обозначения: Нр2-2: дорожки 1, 2, 4-11; Нр2-1: дорожки 12-14, 16; Нр1-1(?): дорожки 3, 15.

Наиболее распространенным фенотипом гаптоглобина у телят был Нр2-2, который некоторые авторы [Lai Y.A. et al., 2007] считают единственно возможным генетически детерминированным вариантом у жвачных животных. Поскольку гаптоглобин количественно определялся во всех образцах сыворотки перед электрофорезом, то отсутствие зон специфического окрашивания на электрофореграммах при изучении части образцов сыворотки телят позволило сделать предположение, что некоторые изоформы гаптоглобина (предположительно – Нр1-1) могут быть более чувствительны к условиям разделения, чем остальные, и утрачивать пероксидазную активность в ходе эксперимента. Также в литературе описаны случаи, когда гаптоглобин не обнаруживался у человека и животных в раннем возрасте и начинал синтезироваться по мере взросления или под действием некоторых специфических факторов [Goodger В.Н., 1972].

Гаптоглобин типа Нр2-2 был определен у 56,7 % обследованных животных (17 особей из 30) и представлен двумя полосами с низкой электрофоретической подвижностью (Рисунок 21). 3 полосы специфического окрашивания, свойственные Нр2-1, были обнаружены в образцах 33,3 % телят (10 особей). У 3 особей (10,0 % обследованных) на дорожках ПААГ не было выявлено фракций белка,

обладающих пероксидазной активностью. Предположительно, это мог быть изотип Нр1-1(?) [Kalaeva E., 2019a].

В группе здоровых телят фенотип Нр2-2 был выявлен у 11 особей (47,9 %), фенотип Нр2-1 – у 9 особей (39,1 %), неопределенный фенотип (предположительно – Нр1-1) – у 3 особей (13,0 %). У заболевших бронхопневмонией телят 6 особей (85,7 %) были идентифицированы как носители фенотипа Нр2-2, 1 теленок (14,3 %) – как носитель фенотипа Нр2-1. Были выявлены достоверные различия в распределении частот встречаемости фенотипов гаптоглобина в группах сравнения ($P = 0,02$): изотип Нр2-2 являлся преобладающим в группе заболевших бронхопневмонией животных.

2.2.2. ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ТЕЛЯТ В ПЕРВЫЙ МЕСЯЦ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

2.2.2.1. Изменения лейкоцитарной формулы крови у телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии

Поскольку характеристики лейкоцитарной формулы крови крупного рогатого скота зависят не только от возраста, клинико-физиологического состояния, но и породы животных [Кондрахин И.П., 2004], в нашем исследовании мы ориентировались на референсные показатели, установленные для красно-пестрой породы телят Воронежского типа [Черницкий А.Е. и соавт., 2013; Сидельникова В.И. и соавт., 2015].

Лейкоцитарная формула крови телят, оставшихся здоровыми в течение первого месяца жизни, в 1-суточном возрасте (Таблица 7, Рисунки 22–25) характеризовалась пониженным по сравнению с установленными нормами [Черницкий А.Е. и соавт., 2013; Сидельникова В.И. и соавт., 2015] относительным содержанием палочкоядерных (ПЯН) и сегментоядерных (СЯН) нейтрофилов, остальные её параметры не выходили за границы референсных значений. У животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, в этом возрасте характеристики лейкоцитарной формулы были аналогичны описанному выше, достоверных различий между группами сравнения не выявлено.

На 7-е сутки в крови телят обеих групп сохранялось пониженное относительное содержание ПЯН и СЯН ($3,7 \pm 0,6$ и $17,1 \pm 0,3$ % у особей, оставшихся здоровыми, и $2,6 \pm 0,3$ и $16,0 \pm 3,9$ % у впоследствии заболевших бронхопневмонией, соответственно) и повышенное по сравнению с нормой [Кондрахин И.П., 2004; Черницкий А.Е. и соавт., 2013; Сидельникова В.И. и соавт., 2015] относительное содержание лимфоцитов ($74,6 \pm 2,5$ и $78,9 \pm 3,7$ %, соответственно).

Таблица 7 – Показатели лейкоцитарной формулы крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни

Показатели	Возраст, сутки			
	1-е	7-е	14-е	28-е
	Референсные значения [Кондрахин И.П., 2004; Черницкий А.Е. и соавт., 2013; Сидельникова В.И. и соавт., 2015]			
Палочкоядерные нейтрофилы, %	12–15	10–24	1–10	1–10
Сегментоядерные нейтрофилы, %	32–40	20–40	25–40	25–40
Лимфоциты, %	40–50	30–70	40–70	40–70
Моноциты, %	0–5	0–6	1–6	1–6
Эозинофилы, %	0–3	0–5	0–5	0–5
Базофилы, %	0–1	0–1	0–1	0–1
Телята, оставшиеся здоровыми ($M \pm s_x$; Me)				
Палочкоядерные нейтрофилы, %	7,1±1,0; 5,7	3,7±0,6; 3,3*	3,5±0,6; 3,0*	3,2±0,5; 2,5*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	26,6±2,3; 27,0	17,1±0,3; 14,3*	13,1±1,9; 11,0*	13,3±1,5; 12,7*
Лимфоциты, %	63,8±2,8; 66,0	74,6±2,5; 75,6*	81,3±2,6; 82,5*	81,6±1,9; 79,6*
Моноциты, %	1,1±0,3; 0	2,7±0,7; 1,9	1,5±0,3; 1,6	0,8±0,3; 0
Эозинофилы, %	1,5±0,5; 0	1,6±0,7; 0	0,5±0,2; 0	1,6±0,7; 0
Базофилы, %	0,3±0,1; 0	0,1±0,1; 0	0	0
Телята, заболевшие бронхопневмонией ($M \pm s_x$; Me)				
Палочкоядерные нейтрофилы, %	6,7±1,8; 5,6	2,6±0,3; 2,5*	3,9±0,9; 2,8	4,4±0,3; 4,2
Сегментоядерные нейтрофилы, %	26,9±2,5; 27,4	16,0±3,9; 11,3	15,4±2,9; 14,0*	18,1±2,6; 16,0* ⁺
Лимфоциты, %	62,3±1,7; 63,0	78,9±3,7; 82,0*	78,0±3,5; 80,5*	72,8±2,3; 73,0* ⁺
Моноциты, %	1,0±0,7; 0	0,8±0,4; 0 ⁺	2,2±0,7; 2,6	2,1±0,7; 2,1 ⁺
Эозинофилы, %	2,7±1,2; 1,9	1,0±0,6; 0	0,4±0,4; 0	2,6±0,9; 3,3
Базофилы, %	0,3±0,3; 0	0	0	2,1±0,3; 0 ⁺

Примечание: М – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения), ⁺ – различия с другой группой телят того же возраста достоверны ($P < 0,05$).

У особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией, относительное содержание моноцитов в периферической крови ($0,8 \pm 0,4$ %) в этом возрасте было

существенно ниже, чем у животных, оставшихся здоровыми на протяжении всего периода наблюдения ($2,7 \pm 0,7$ %), однако не выходило за пределы нормы, установленной для данной породы и возраста (Таблица 7).

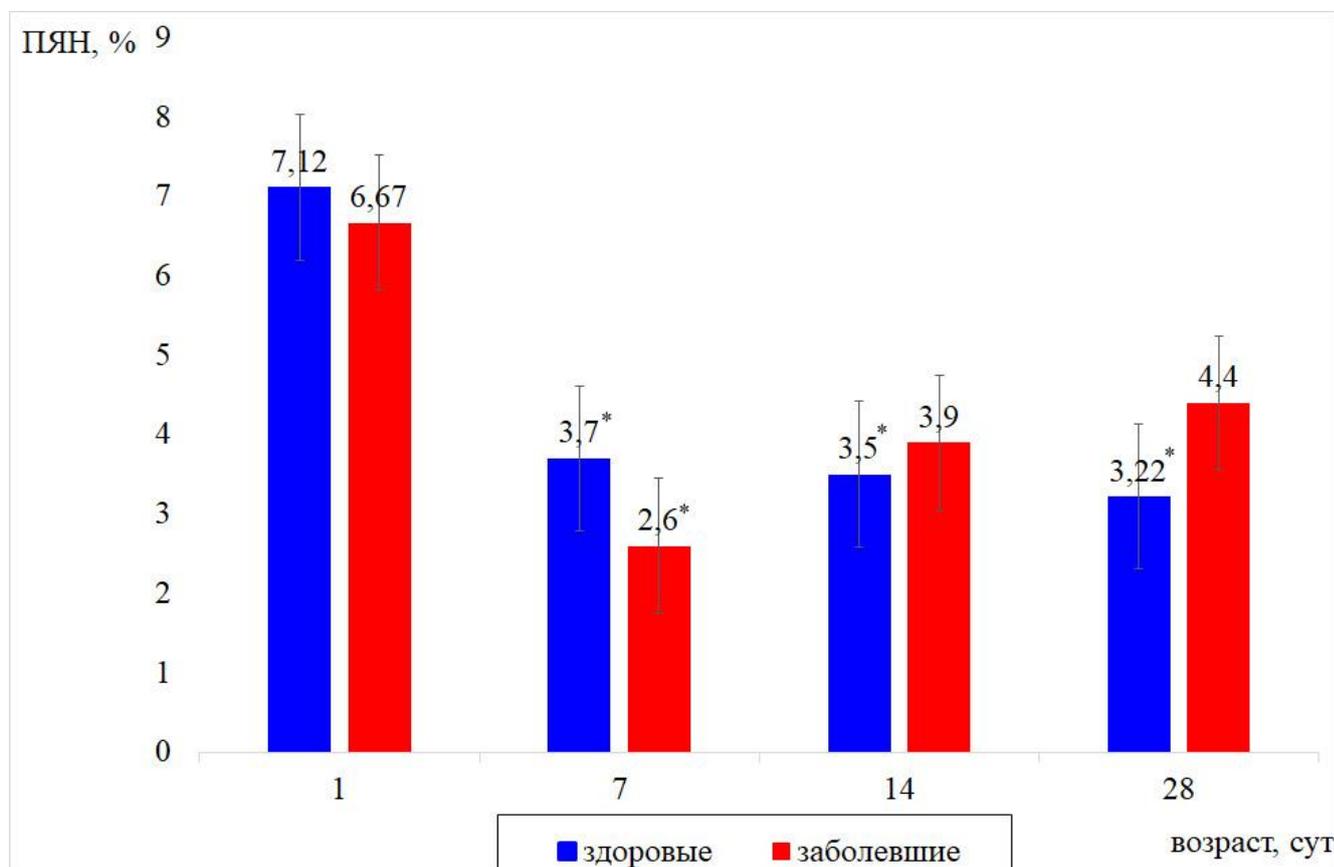


Рисунок 22. Содержание палочкоядерных нейтрофилов (ПЯН) в крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

На 14-е сутки относительное содержание нейтрофильных гранулоцитов в крови здоровых телят продолжало снижаться (ПЯН= $3,5 \pm 0,6$ %, СЯН= $13,1 \pm 1,9$ %), но, по-прежнему, не выходило за границы референсных значений. В крови животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, в те же сроки число палочкоядерных нейтрофилов возрастало до уровня 1-х суток ($3,5 \pm 0,6$ %), сегментоядерных клеток, напротив, уменьшалось на 42,8 % (Рисунок 23). Число лимфоцитов в крови телят обеих групп продолжало возрастать (до $81,3 \pm 2,6$ % в группе оставшихся здоровыми и до $78,0 \pm 3,5$ % в группе заболевших животных), и превы-

сило верхнюю границу возрастной нормы (Таблица 7); различий между группами не выявлено (Рисунок 24).

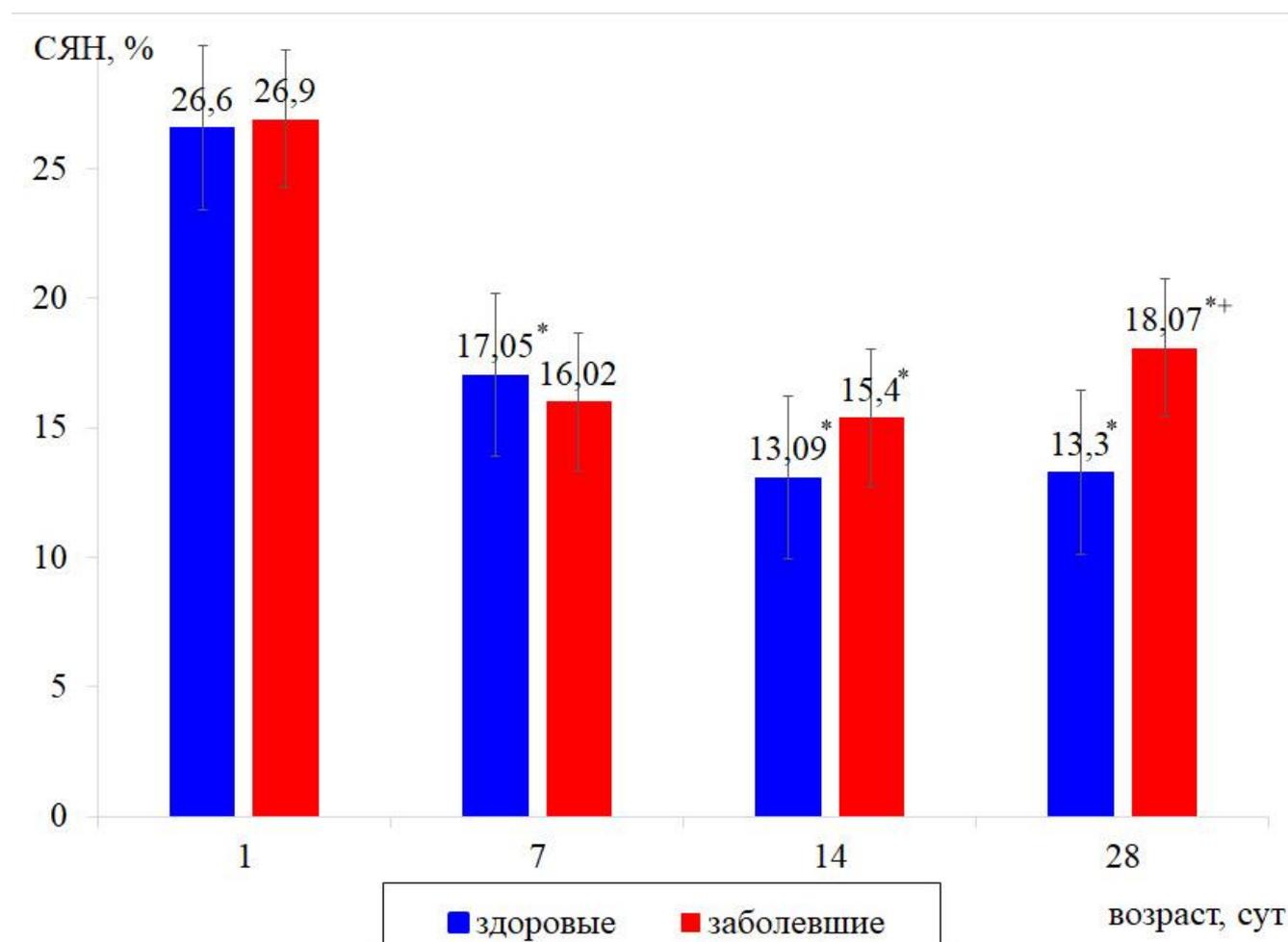


Рисунок 23. Содержание сегментоядерных нейтрофилов (СЯН) в крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения); + – различия с другой группой телят того же возраста достоверны ($P < 0,05$).

На 28-е сутки в крови здоровых телят относительное содержание СЯН было несколько ниже ($13,3 \pm 1,5$ %), а лимфоцитов выше ($81,6 \pm 1,9$ %) установленной нормы (Таблица 7). Относительное содержание моноцитов, базофилов и эозинофилов в крови животных данной группы не выходило за границы референсных значений на протяжении всего периода наблюдения (Рисунок 25, Таблица 7).

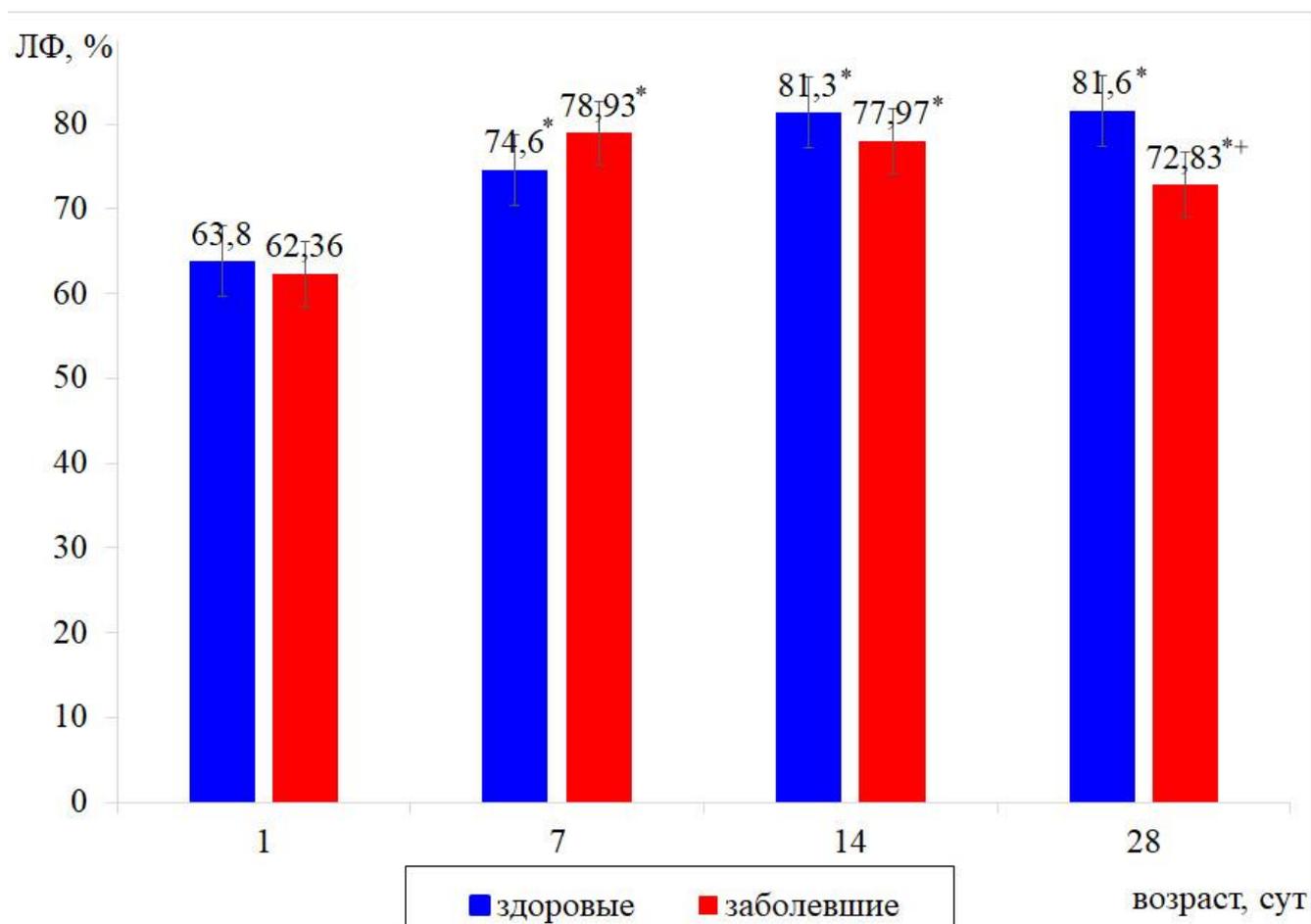


Рисунок 24. Содержание лимфоцитов в крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения); + – различия с другой группой телят того же возраста достоверны ($P < 0,05$).

У телят, заболевших бронхопневмонией, на 28-е сутки относительное содержание в крови СЯН ($18,1 \pm 2,6$ %) было ниже нормы, но выше, чем у здоровых особей (Рисунок 23); лимфоцитов ($72,8 \pm 2,3$ %) – напротив, выше нормы, но ниже, чем у здоровых животных (Рисунок 24); достоверно возросло число моноцитов (Рисунок 25) и базофилов (Таблица 7).

Таким образом, у животных обеих групп на протяжении всего периода наблюдения отмечались лимфоцитоз и нейтропения. Возрастные изменения в лейкоцитарной формуле затронули только нейтрофильные гранулоциты и лимфоциты [Ефимова К.А. и соавт., 2019а], относительное содержание в крови других клеток с 1-х по 28-е сутки жизни существенно не изменялось. Учитывая, что у

оставшихся здоровыми телят не было выявлено значимого повышения концентрации гаптоглобина сыворотке крови в этот период (Рисунок 19), изменения лейкоцитарной формулы, скорее всего, отражали процессы становления клеточного иммунитета, а не развитие воспалительного процесса [Menge C. et al., 1999; Brun-Hansen H.C. et al., 2006; Сидельникова В.И. и соавт., 2015]. Достоверные различия между группами сравнения зарегистрированы лишь 28-е сутки, при разгаре бронхопневмонии у заболевших животных.

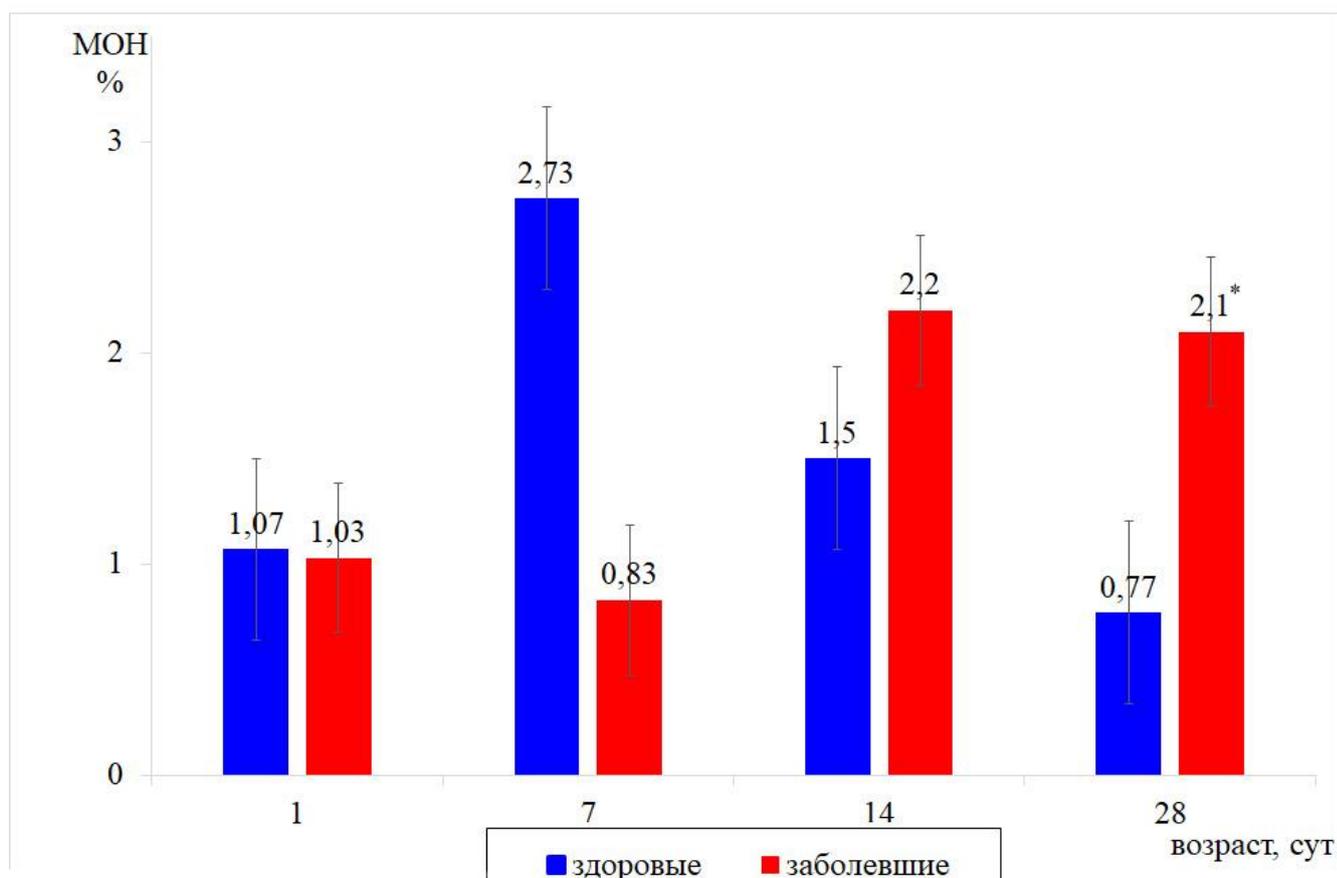


Рисунок 25. Содержание моноцитов в крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

2.2.2.2. Изменения активности ядрышкообразующих районов в лимфоцитах периферической крови у телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии

Результаты исследования активности ядрышкообразующих районов в лимфоцитах у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах периферической крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни

Возраст, сутки	Активность ЯОР в лимфоцитах, ед.		
	Референсные значения [Павлов Э.Д. и соавт., 2008]	Группы телят	
		Оставшиеся здоровыми (M±s _x ; Me)	Заболевшие бронхопневмонией (M±s _x ; Me)
1-е	≤ 10	2,4±0,3; Me=2,4	2,6±0,3; Me=2,6
7-е	≤ 10	2,5±0,3; Me=2,5	2,8±0,5; Me=2,8
14-е	≤ 10	2,6±0,5; Me=2,6*	2,9±0,4; Me=3,0*
28-е	≤ 10	2,6±0,3; Me=2,6*	2,9±0,3; Me=2,8* ⁺

Примечание: M – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны (P<0,008 с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения), ⁺ – различия с другой группой телят того же возраста достоверны (P<0,05).

У телят, оставшихся здоровыми на протяжении всего периода наблюдения, активность ЯОР в лимфоцитах периферической крови через 24 часа после рождения составила 2,4±0,3 ед., у особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией – 2,6±0,3 ед., достоверных различий между группами сравнения не выявлено. На 7-е сутки жизни у животных обеих групп данный показатель практически не изменялся, а на 14...28-е сутки – достоверно возрастал (Рисунок 26). У телят, заболевших бронхопневмонией, активность ЯОР в лимфоцитах периферической крови на 28-е сутки жизни превышала аналогичный показатель у здоровых животных на 11,5 % (Таблица 8).

Наблюдаемые в эксперименте изменения активности ядрышкообразующих районов в лимфоцитах периферической крови у телят мы связываем с активацией синтеза собственных иммуноглобулинов к 28-м суткам жизни. Полученные данные позволяют считать, что у заболевших бронхопневмонией животных этот процесс происходит более интенсивно, чем у здоровых особей.

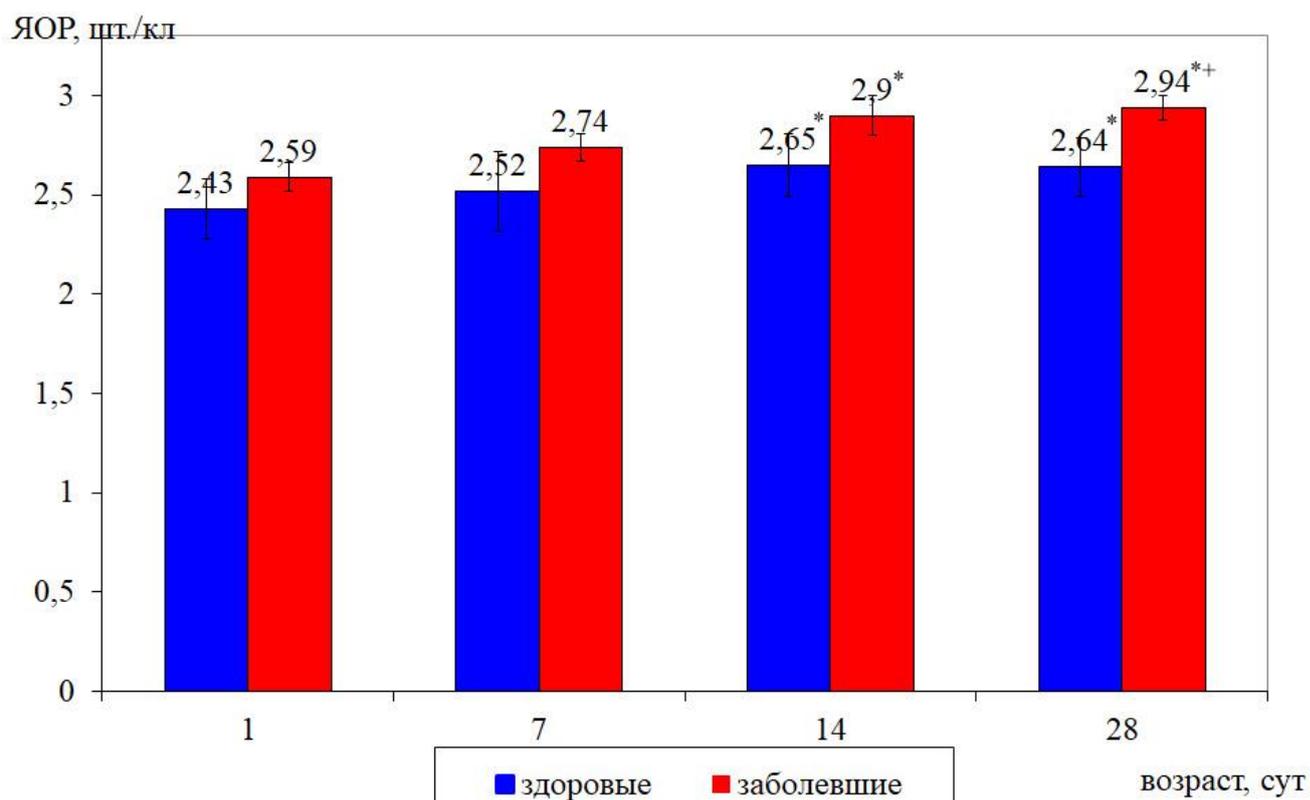


Рисунок 26. Изменения активности ядрышкообразующих районов в лимфоцитах периферической крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения); + – различия с другой группой телят того же возраста достоверны ($P < 0,05$).

2.2.2.3. Динамика показателей красной крови у телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии

У оставшихся здоровыми и впоследствии заболевших бронхопневмонией телят через 24 часа после рождения содержание эритроцитов в крови составило $(6,4 \pm 0,8) \times 10^{12}$ и $(6,5 \pm 2,0) \times 10^{12}$ кл/л, соответственно, концентрация гемоглобина – $89,2 \pm 14,5$ и $91,4 \pm 31,9$ г/л, соответственно, гематокрит – $26,0 \pm 4,1$ и $26,8 \pm 9,3$ %, соответственно, что было ниже норм, установленных для данной породы и возраста животных (Таблица 9, Рисунки 27–29).

Таблица 9 – Показатели красной крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни

Показатели	Возраст, сутки			
	1-е	7-е	14-е	28-е
	Референсные значения [Кондрахин И.П., 2004; Баймишев Х.Б. и соавт., 2013; Шахов А.Г. и соавт., 2013]			
Гемоглобин, г/л	105–109	105–109	90–125	110–130
Эритроциты, 10^{12} кл/л	7,4–8,4	7,4–8,4	6,4–6,8	8,2–8,6
Гематокрит, %	35–37	35–37	36–37	37–38
	Телята, оставшиеся здоровыми ($M \pm s_x$; Me)			
Гемоглобин, г/л	$89,2 \pm 14,5$; Me=86,0	$86,8 \pm 15,2$; Me=84,0	$83,7 \pm 14,0$; Me=82,0*	$81,5 \pm 11,4$; Me=83,0*
Эритроциты, 10^{12} кл/л	$6,4 \pm 0,8$; Me=6,3	$6,1 \pm 1,0$; Me=6,1	$6,0 \pm 1,0$; Me=6,0*	$6,1 \pm 0,9$; Me=6,2
Гематокрит, %	$26,0 \pm 4,1$; Me=24,5	$23,8 \pm 4,5$; Me=23,3*	$22,6 \pm 4,6$; Me=22,6*	$21,6 \pm 3,7$; Me=21,6*
	Телята, заболевшие бронхопневмонией ($M \pm s_x$; Me)			
Гемоглобин, г/л	$91,4 \pm 12,1$; Me=100,0	$91,3 \pm 12,7$; Me=104,0	$83,0 \pm 12,0$; Me=91,0*	$77,9 \pm 6,4$; Me=83,0*
Эритроциты, 10^{12} кл/л	$6,5 \pm 2,0$; Me=7,1	$6,4 \pm 2,3$; Me=7,3	$6,0 \pm 2,3$; Me=6,5*	$5,7 \pm 1,4$; Me=6,2*
Гематокрит, %	$26,8 \pm 9,3$; Me=29,7	$25,0 \pm 9,3$; Me=29,5*	$22,4 \pm 8,8$; Me=26,9*	$20,3 \pm 4,8$; Me=22,3*

Примечание: M – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения), + – различия с другой группой телят того же возраста достоверны ($P < 0,05$).

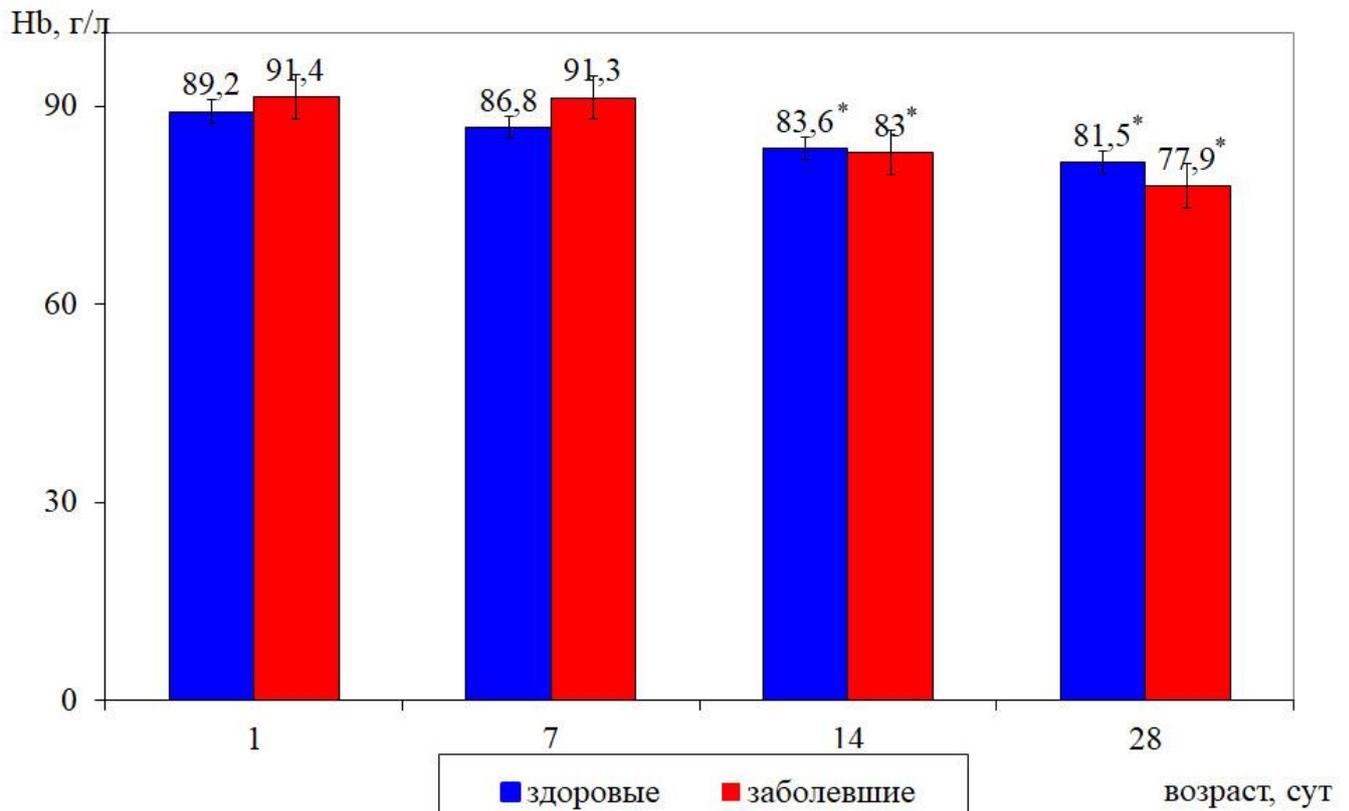


Рисунок 27. Концентрация гемоглобина в крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

У животных, оставшихся здоровыми, к 14-м суткам жизни содержание в крови гемоглобина и эритроцитов достоверно снижалось и достигало минимальных значений за весь период наблюдения (Рисунки 27, 28). Вероятно, это было связано с заменой фетального гемоглобина (HbF) на взрослый (HbA), поскольку сопровождалось распадом эритроцитов, содержащих HbF [Баймишев Х.Б. и соавт., 2013; Шахов А.Г. и соавт., 2013]. Низкие значения гематокрита (Рисунок 29) и концентрации гемоглобина в крови телят в этом возрасте также могут указывать на то, что молодые эритроциты имели малый размер и синтезировались в количестве, недостаточном для восполнения их дефицита в крови.

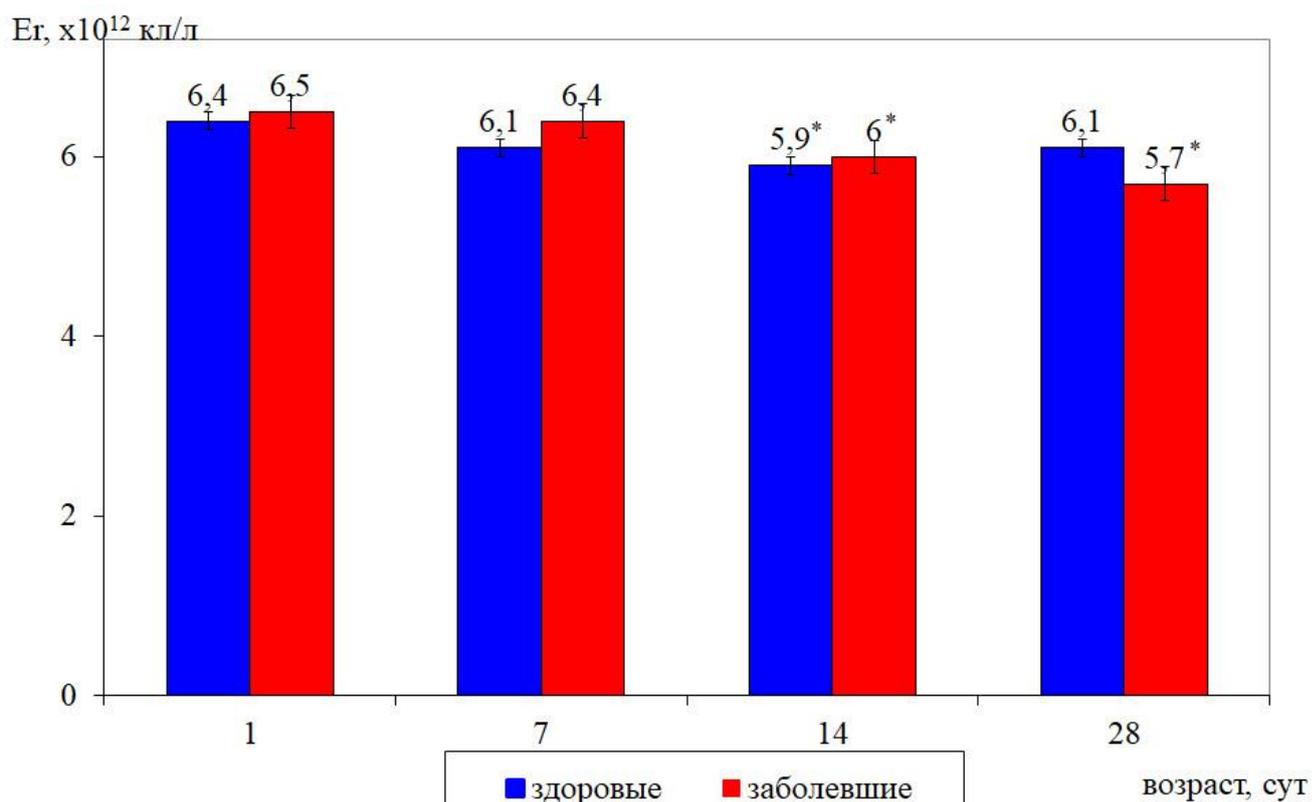


Рисунок 28. Содержание эритроцитов в крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

На 28-е сутки жизни у здоровых телят наблюдалось восстановление числа эритроцитов в крови до уровня 1-х суток ($6,1 \pm 0,9 \times 10^{12}$ кл/л) при пониженных содержании гемоглобина ($81,5 \pm 11,4$ г/л) и значениях гематокрита ($21,6 \pm 3,7$ %). Это подтверждает предположение о том, что вновь синтезированные эритроциты были меньшего по сравнению с установленной нормой [Шахов А.Г. и соавт., 2013] размера.

В группе животных, заболевших бронхопневмонией, количество эритроцитов, концентрация гемоглобина и гематокрит в крови снижались на протяжении всего периода наблюдения (Рисунки 27–29). Однако достоверных различий между группами оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят одного возраста по этим показателям не обнаружено (Таблица 9).

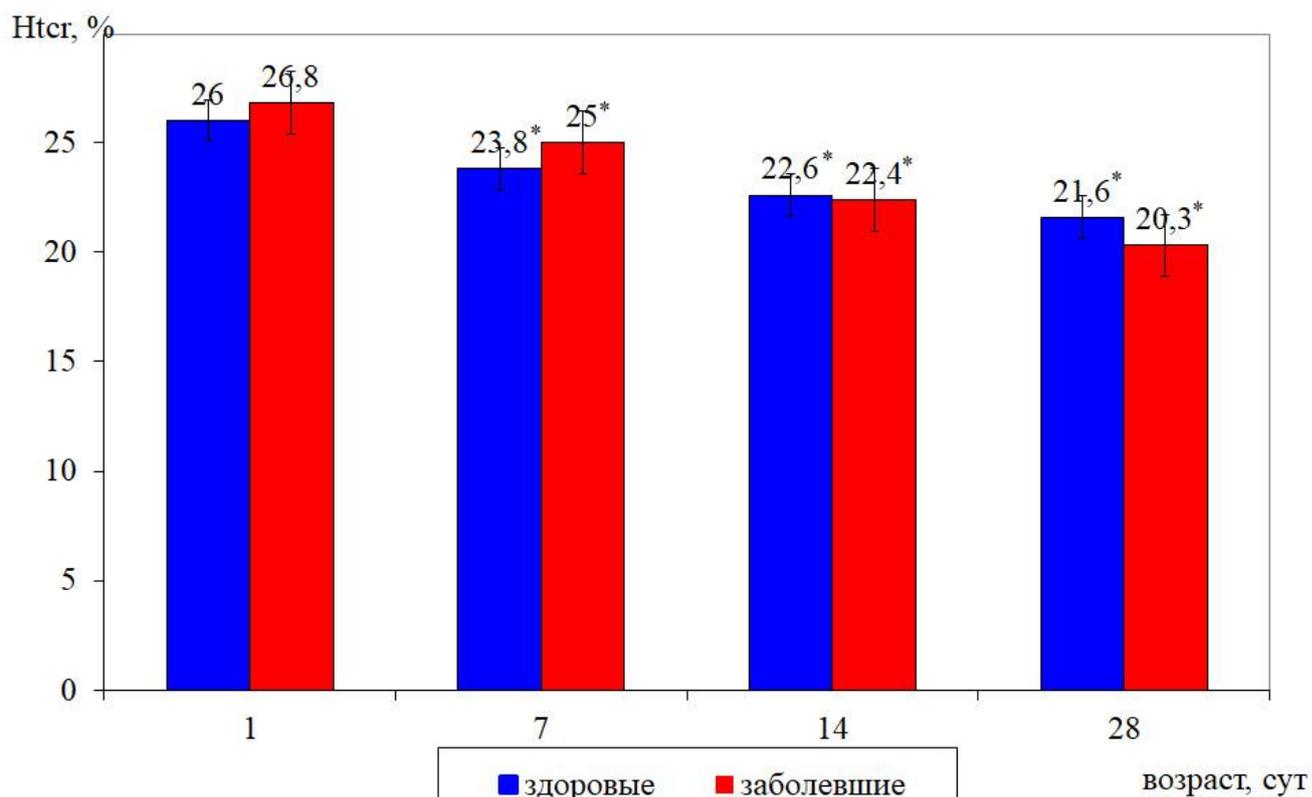


Рисунок 29. Значения гематокрита у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

Наблюдаемый эффект обусловлен тем, что «молодые» эритроциты, содержащие взрослый гемоглобин HbA, характеризуются меньшими размерами по сравнению с фетальными эритроцитами [Шахов А.Г. и соавт., 2013], что влечет за собой снижение концентрации гемоглобина и гематокрита в периферической крови телят. Аналогичные эффекты были описаны ранее [Kurz M.M., Willet L.B., 1991; Egli C.P., Blum J.W., 1998; Muri C. et al., 2005; Heidarpour Bami M. et al., 2008] у новорожденных телят других пород. Кроме того, наблюдаемое в эксперименте снижение гематокритного числа при повышении содержания эритроцитов в крови животных, по-видимому, указывает на то, что для восполнения пула эритроцитарных клеток в периферической крови синтезировались микроциты. Компенсация количества разрушенных эритроцитов новыми клетками у телят, очевидно, происходила медленно и в недостаточном объеме, вероятно, вследствие дефицита белка и энергии.

2.2.2.4. Изменения уровня эритроцитов с микроядрами в периферической крови телят в первый месяц жизни в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии

Через 24 часа после рождения доля эритроцитов с микроядрами в периферической крови у телят, оставшихся здоровыми на протяжении первого месяца жизни, составила $1,1 \pm 0,2$ ‰, у особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией – $0,9 \pm 0,2$ ‰; достоверных различий между группами сравнения не выявлено (Таблица 10).

Таблица 10 – Доля эритроцитов с микроядрами (‰) в крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни

Возраст, сутки	Группы телят	
	Оставшиеся здоровыми ($M \pm s_x$; Me)	Заболевшие бронхопневмонией ($M \pm s_x$; Me)
1-е	$1,1 \pm 0,1$; Me = 1,0	$0,9 \pm 0,2$; Me = 0,7
7-е	$1,1 \pm 0,2$; Me = 1,0	$1,6 \pm 0,4$; Me = 1,0*
14-е	$1,1 \pm 0,2$; Me = 0,7	$0,8 \pm 0,1$; Me = 0,7
28-е	$0,7 \pm 0,1$; Me = 0,3	$0,8 \pm 0,3$; Me = 0,3

Примечание: M – среднее арифметическое, s_x – стандартное отклонение, Me – медиана, * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

На 7-е сутки жизни у животных, оставшихся здоровыми, показатель существенно не изменялся ($1,1 \pm 0,2$ ‰), у телят, впоследствии заболевших бронхопневмонией – возрастал до $1,6 \pm 0,4$ ‰ (Рисунок 30).

К 14-м суткам у здоровых животных доля эритроцитов с микроядрами в периферической крови не изменялась ($1,1 \pm 0,2$ ‰), а у заболевших бронхопневмонией – снижалась до уровня 1-х суток ($0,8 \pm 0,1$ ‰).

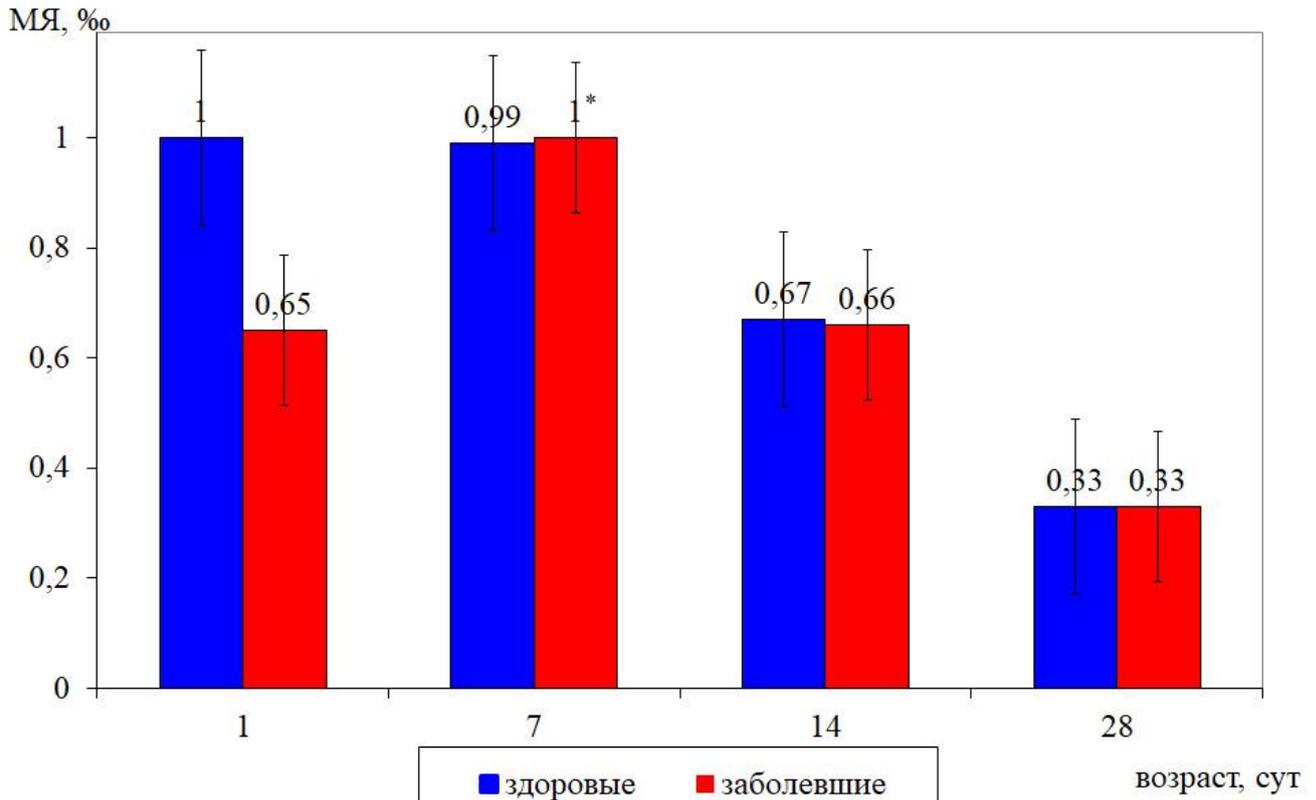


Рисунок 30. Доля эритроцитов с микроядрами (‰) в крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят в первый месяц жизни. Обозначения: * – различия со значениями в 1-е сутки жизни в той же группе достоверны ($P < 0,008$ с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения).

На 28-е сутки у телят обеих групп наблюдалась тенденция к снижению доли эритроцитов с микроядрами в крови (Рисунок 30).

Известно, что для новорожденных телят характерны ацидоз, гипоксия [Кондрахин И.П., 2004; Черницкий А.Е. и соавт., 2013; Шахов А.Г. и соавт., 2013] и состояние оксидативного стресса [Рецкий М.И. и соавт., 2010]. Наблюдаемое в эксперименте возрастание генетической нестабильности у животных в первую неделю жизни мы связываем с этими явлениями.

Первый вдох теленка включает в работу малый круг кровообращения, в течение нескольких дней стабилизируется кислотно-основное состояние, парциальное давление кислорода и углекислого газа в крови [Кондрахин И.П., 2004; Баймишев Х.Б. и соавт., 2013; Шахов А.Г. и соавт., 2013]. Показано [Черницкий А.Е. и соавт., 2013], что у здоровых телят к 3-м суткам жизни наблюдается полное расправление легких и устранение послеродового ацидоза. У телят, впоследствии за-

болевших бронхопневмонией, процессы послеродовой респираторно-метаболической адаптации, вероятно, были нарушены.

Поскольку время, требуемое для прохождения красной клеткой крови пути созревания от ядродержащего эритробласта до безъядерного эритроцита, занимает около 2,5...3-х суток [Криштофорова Б.В. и соавт., 2020], можно предположить, что максимальное негативное воздействие на созревающие эритроциты у телят приходится собственно на период рождения. Роль кластогенного фактора, вероятно, принадлежит метаболическим сдвигам у плода в процессе родов, приводящим к развитию оксидативного стресса, окислительной модификации белков и липидов [Рецкий М.И. и соавт., 2010], повреждению ДНК. При эффективной респираторно-метаболической адаптации новорожденных процессы созревания эритроцитов в красном костном мозге нормализуются, и доля клеток с микроядрами в периферической крови снижается. Наши данные показывают, что у здоровых телят к 28-м суткам жизни намечается тенденция к снижению уровня микроядер в эритроцитах [Ефимова К.А. и соавт., 2017, 2019; Калаева Е.А. и соавт., 2019].

2.2.3. СВЯЗИ МЕЖДУ БИОХИМИЧЕСКИМИ И КЛЕТОЧНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КРОВИ У ТЕЛЯТ ПЕРВОГО МЕСЯЦА ЖИЗНИ В УСЛОВИЯХ НОРМЫ И ПРИ РАЗВИТИИ БРОНХОПНЕВМОНИИ

2.2.3.1. Факторы, определяющие становление белкового гомеостаза у телят в неонатальный период в условиях нормы и при развитии бронхопневмонии

Неонатальный период у крупного рогатого скота характеризуется интенсивным ростом и адаптацией всех систем организма к внеутробным условиям существования. В это время потребности организма в белке особенно велики. Становление белкового гомеостаза требует мобилизации метаболического потенциала новорожденного [Herosimczyk A. et al., 2012, Tóthová C. et al., 2016] и сопровождается повышенной нагрузкой на синтезирующие системы. Срыв метаболической адаптации у телят в неонатальный период может приводить к развитию различных инфекционных и неинфекционных заболеваний [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Kirovski D., 2015; Ignătescu (Țîmpău) R.-M. et al., 2018].

В качестве показателя, отражающего деятельность белоксинтезирующих систем клетки, часто используют активность ядрышкообразующих районов хромосом [Jastrzebski K. et al., 2007; Iadevaia V. et al., 2014; Mitchell N.C. et al., 2015, Farley-Barnes K.I. et al., 2018], поскольку она коррелирует с количеством зрелой рРНК в клетке [Кленовицкий П.М. и соавт., 2015].

Выявить латентные факторы, регулирующие обмен белка в организме, оценить силу и направленность их воздействия, а также связи между ними позволяет применение многомерных методов статистического анализа.

Факторный анализ, помимо сжатия исходной информации, позволяет также исследовать структуру взаимосвязей переменных, проводить идентификацию факторов как латентных переменных, визуализировать структуру изучаемых явлений и процессов, решать задачи распознавания образа [Кулаичев А.П., 2016].

При выделении главных компонент были получены следующие собственные значения факторов и величины долей объяснимой дисперсии (Таблица 11).

Таблица 11 – Собственные значения и доли объяснимой дисперсии факторов у телят в 1–28-е сутки жизни

Фактор	1	2	3	4	5
1-е сутки					
Собственное значение	1,902	1,349	0,932	0,670	0,146
Дисперсия, %	38,04	26,98	18,65	13,4	2,93
Накопленная дисперсия, %	38,04	65,02	83,67	97,07	100,00
7-е сутки					
Собственное значение	1,762	1,282	0,932	0,618	0,406
Дисперсия, %	35,24	25,64	18,65	12,36	8,12
Накопленная дисперсия, %	35,24	60,88	79,52	91,88	100,00
14-е сутки					
Собственное значение	2,211	0,991	0,803	0,618	0,377
Дисперсия, %	44,22	19,82	16,05	12,36	7,45
Накопленная дисперсия, %	44,22	64,04	80,09	92,46	100,00
28-е сутки					
Собственное значение	1,681	1,263	0,870	0,743	0,442
Дисперсия, %	33,61	25,27	17,41	14,87	8,85
Накопленная дисперсия, %	33,61	58,88	76,29	91,16	100,00

Согласно критерию Кайзера, существенными являются факторы с собственными значениями выше 1, на долю которых в разные сутки наблюдения приходилось от 44,22 до 65,02 % объяснимой дисперсии показателей. Увеличение количества значимых факторов до 3 повышало суммарную долю объяснимой дисперсии до 76,29–83,67 %, поэтому мы анализировали влияние 3 факторов на показатели белкового обмена.

Расчет факторных нагрузок на анализируемые переменные представлен в Таблице 12.

Таблица 12 – Факторные нагрузки на показатели белкового обмена у телят в
1–28-е сутки жизни

Факторы	Общий белок	Общие иммуноглобулины	Активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах	Мочевина	Креатинин
1-е сутки					
Фактор 1	0,933	0,956	0	0	0
Фактор 2	0	0	0	0,741	0,768
Фактор 3	0	0	0,863	0	0
7-е сутки					
Фактор 1	0,597	0,836	0	0,554	0
Фактор 2	-0,599	0	-0,705	0,582	0
Фактор 3	0	0	0,543	0,558	0,874
14-е сутки					
Фактор 1	0,598	0,838	0,605	0,504	0,728
Фактор 2	-0,519	0	0	0,803	0
Фактор 3	-0,539	0	0,699	0	0
28-е сутки					
Фактор 1	0	0	0,840	0,827	0
Фактор 2	-0,757	-0,776	0	0	0
Фактор 3	0	0	0	0	0,817

График факторных нагрузок на изучаемые показатели в 1-е сутки жизни представлен на Рисунке 31. Как видно, исследуемые признаки в пространстве главных компонент образуют 3 четко различимые группы: общий белок + общие иммуноглобулины; мочевина + креатинин; активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах. Анализируемые свойства проецируются преимущественно на один из трех главных факторов, что облегчает задачу интерпретации факторов в терминах исходных переменных.

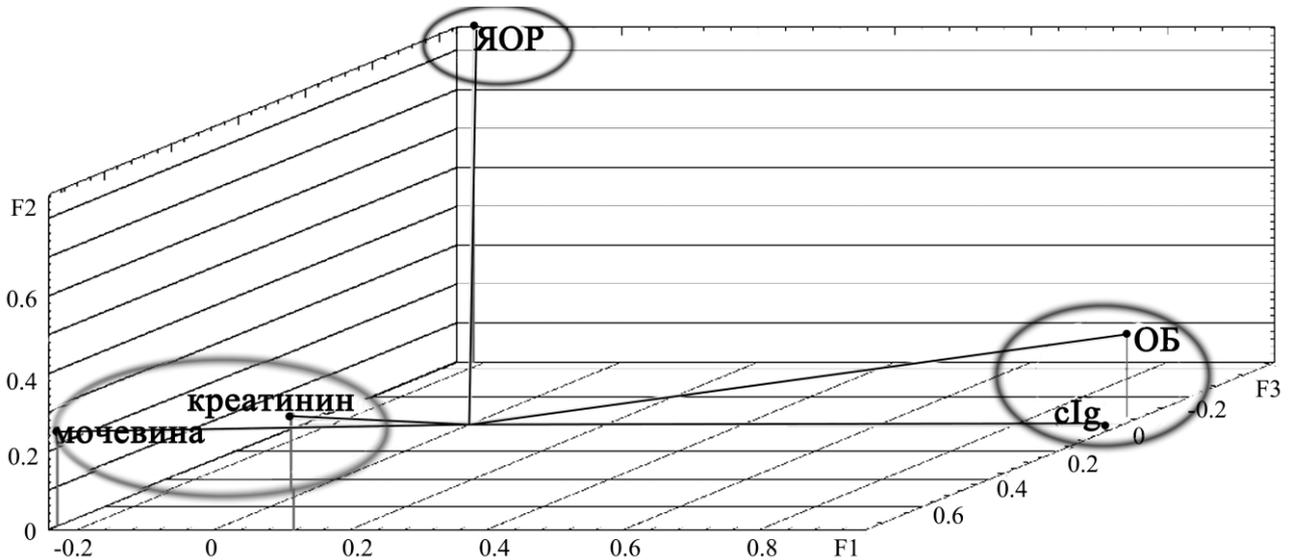


Рисунок 31. Факторные нагрузки показателей белкового обмена у телят 1-суточного возраста на оси главных компонент. Обозначения: ОБ – уровень общего белка в сыворотке крови, сIg – концентрация общих иммуноглобулинов в сыворотке крови, ЯОР – активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах.

На 14-е сутки жизни связей между показателями белкового обмена у телят выявлено не было. Анализируемые признаки перераспределились в пространстве главных компонент: общий белок и общие иммуноглобулины, мочевины и креатинин уже не образовывали единых групп (Рисунок 32).

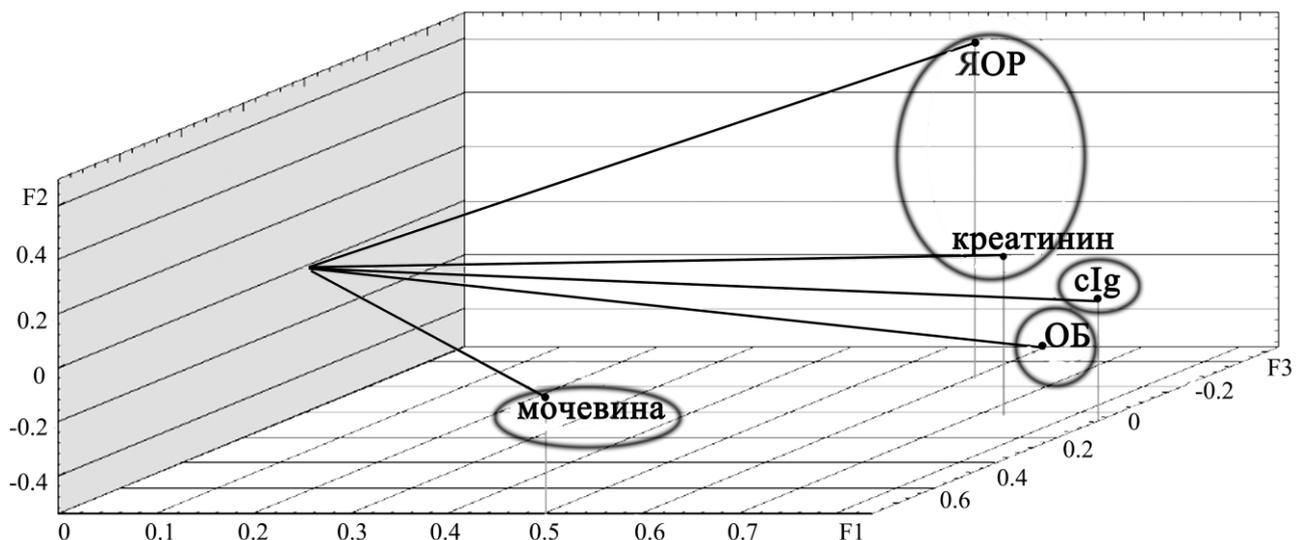


Рисунок 32. Факторные нагрузки показателей белкового обмена у телят в возрасте 14-ти суток на оси главных компонент. Обозначения: ОБ – уровень общего белка в сыворотке крови, сIg – концентрация общих иммуноглобулинов в сыворотке крови, ЯОР – активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах.

На 28-е сутки обнаружена корреляция между активностью ядрышкообразующих районов в лимфоцитах и уровнем мочевины ($r_s=0,539$); связей между другими показателями белкового обмена не выявлено. График факторных нагрузок на показатели представлен на Рисунке 33.

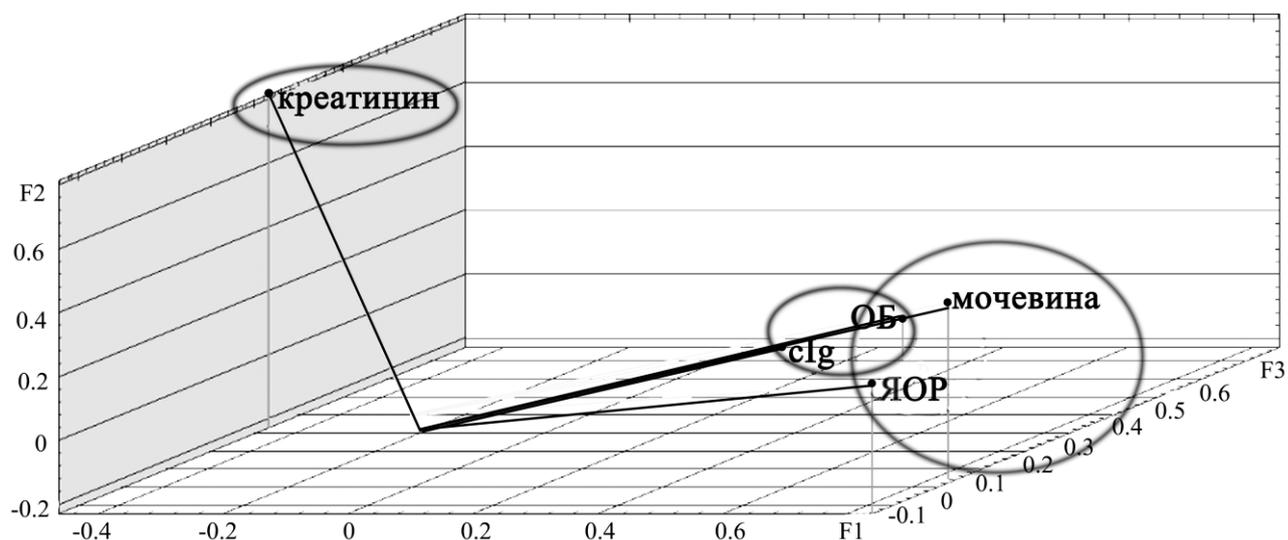


Рисунок 33. Факторные нагрузки показателей белкового обмена у телят в возрасте 28-ми суток на оси главных компонент. Обозначения: ОБ – уровень общего белка в сыворотке крови, сIg – концентрация общих иммуноглобулинов в сыворотке крови, ЯОР – активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах.

Как видно, показатели «общий белок» и «общие иммуноглобулины» снова образовывали единую группу в пространстве факторных осей, новая группа объединила показатели «ЯОР» и «мочевина».

Распределение объектов исследования (телят) в пространстве главных компонент представлено на Рисунках 34 и 35. Заболевшие бронхопневмонией особи не образовывали отдельной группы, что говорит об отсутствии особенностей белкового обмена в 1–14-е сутки жизни у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят.

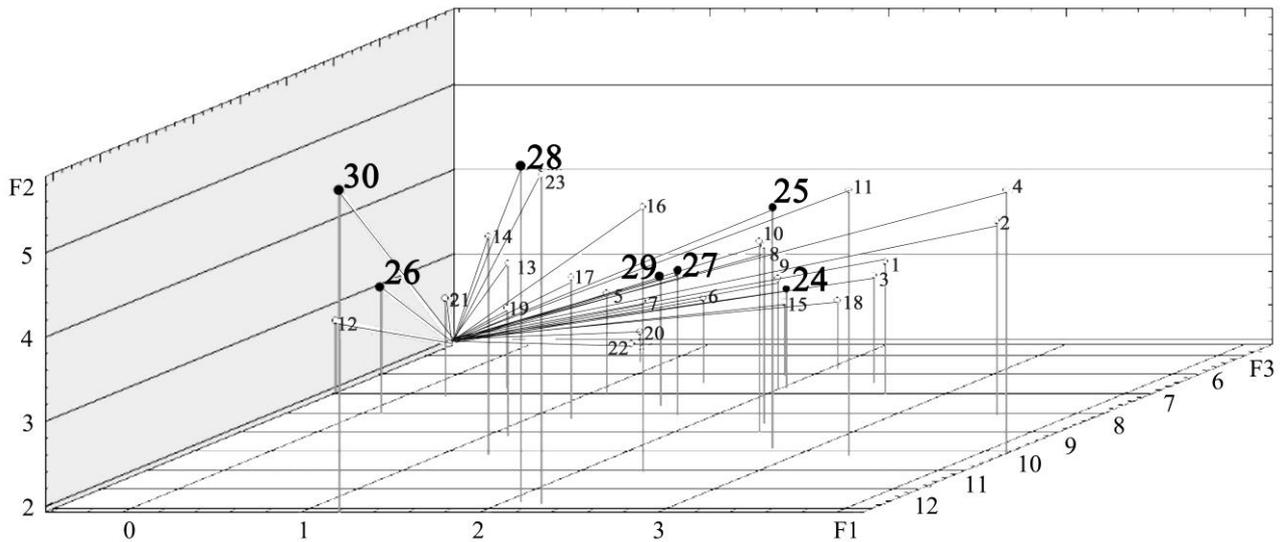


Рисунок 34. Объекты исследования (телята 1-суточного возраста) в пространстве главных компонент. Обозначения: \circ – животные, оставшиеся здоровыми в течение первого месяца жизни (№ 1-23); \bullet – животные, заболевшие бронхопневмонией в первый месяц жизни (№ 24-30).

На 28-е сутки жизни телята, заболевшие бронхопневмонией, в пространстве главных компонент по сравнению с предшествующим периодом (1–14-е сутки) образовывали более компактную, но не отдельную от общей выборки группу (Рисунок 35).

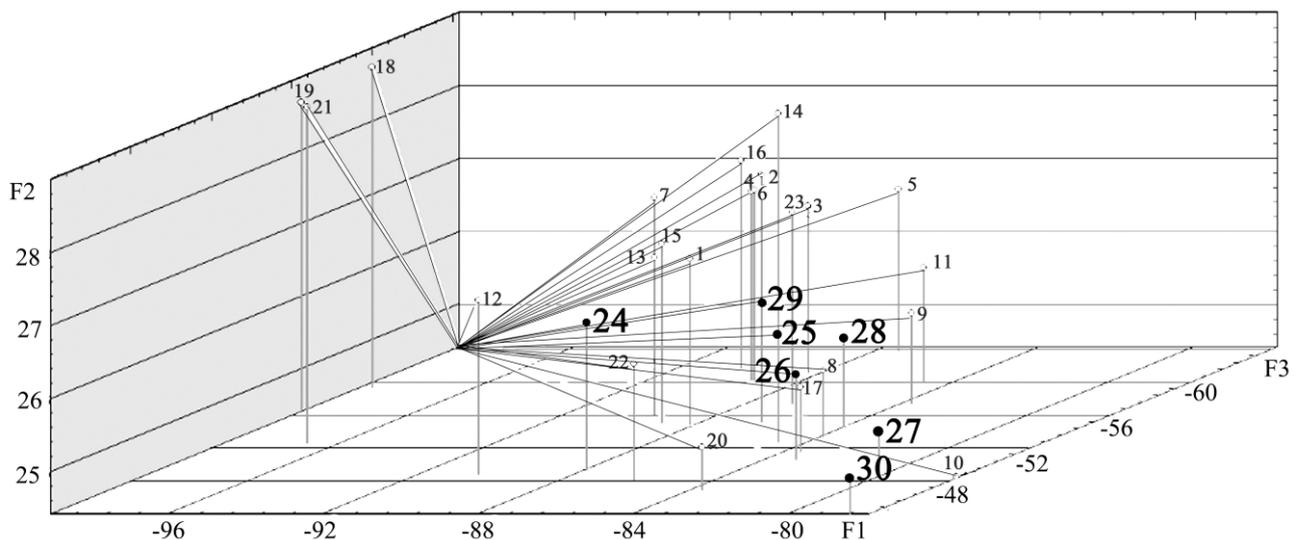


Рисунок 35. Объекты исследования (телята на 28-е сутки жизни) в пространстве главных компонент. Обозначения: \circ – здоровые животные (№ 1-23); \bullet – животные, заболевшие бронхопневмонией (№ 24-30).

Анализ распределения факторных нагрузок на показатели позволяет дать следующую интерпретацию трех действующих факторов:

Фактор 1 оказывает максимальную нагрузку на показатели «общий белок» и «общие иммуноглобулины» в 1–14-е сутки, и на показатели «ЯОР» и «мочевина» – в 14–28-е сутки жизни. Таким образом, он может быть интерпретирован как сохранение показателей белкового обмена на уровне, заданном в 1-е сутки после рождения.

Фактор 2 воздействует, в основном, на показатели «общий белок» и «мочевина» и может быть интерпретирован как интенсивность катаболизма белка.

Фактор 3, главным образом, оказывает влияние на активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах крови и, вероятно, сопряжен с активацией синтеза белка *de novo*.

Таким образом, обмен белка в организме телят в неонатальный период определялся факторами 3-х типов: поддержание постоянства концентрации в сыворотке (плазме) крови, катаболизм и синтез белка *de novo*.

Разобщение связей и перегруппировка анализируемых показателей в пространстве главных компонент на 14-е сутки жизни указывали на истощение резервов белка вследствие деградации колостральных иммуноглобулинов [Mohri M. et al., 2007; Piccione G. et al., 2009, Tóthová C. et al., 2016] и сывороточного альбумина у телят [Tóthová C. et al., 2016] и переключение метаболизма на выработку собственных антител.

Наблюдаемая на 28-е сутки жизни группировка в пространстве факторных осей заболевших бронхопневмонией телят в достаточно компактный кластер (Рисунок 35) указывала на характерные изменения показателей белкового обмена, наблюдаемые при бронхопневмонии: снижение в сыворотке крови концентрации общего белка, общих иммуноглобулинов и креатинина и повышение содержания мочевины. Однако разделения заболевших и оставшихся здоровыми животных на четко различимые группы по анализируемым признакам не происходило. Принципиальных отличий в величинах и динамике показателей белкового обмена между здоровыми и заболевшими бронхопневмонией телятами не было выявлено.

Таким образом, изменения исследуемых характеристик у телят являлись следствием, а не причиной бронхопневмонии [Калаева Е.А. и соавт., 2019а, 2020].

14–28-е сутки жизни, по-видимому, являются критическим периодом в становлении белкового гомеостаза у телят, поскольку в это время происходит полное переключение метаболизма с использования «материнских» белков, синтезированных во внутриутробный период или полученных с молозивом, на синтез организмом «собственных» белков [Kalaeva E. et al., 2019]. Экспериментальные данные позволяют считать, что зрелость клеточных белоксинтезирующих систем в этот период определяет состояние здоровья животного.

2.2.3.2. Фенотипы гаптоглобина как маркеры стабильности показателей клеточного иммунитета у телят в неонатальный период

В медицинской и ветеринарной генетике особое внимание уделяется вопросу связи фенотипа белка с предрасположенностью к различным заболеваниям [Донник И.М. и соавт., 2016; Васильевский И.В., 2017; Vitalis Z. et al., 2011; Adams J.N. et al., 2013; Wenzel S., 2013].

Возможность определения фенотипов гаптоглобина у животных, их постоянство в течение жизни, независимость от условий среды, наследование в соответствии с менделевским распределением стали основанием для их использования в качестве генетически обусловленных маркеров предрасположенности к тем или иным патологиям [Gast M.-C.W. et al., 2008; Vitalis Z. et al., 2011; Adams J.N. et al., 2013; Wenzel S., 2013]. Определение фенотипов гаптоглобина и их связей с различными клинико-физиологическими показателями у крупного рогатого скота дает возможность проводить эффективный мониторинг состояния здоровья животных, устанавливать их хозяйственную ценность и перспективы использования.

Нами выявлено, что распределение частот встречаемости фенотипов гаптоглобина в группах здоровых и заболевших бронхопневмонией телят существенно различаются ($P=0,02$). Поэтому сравнение показателей лейкоцитарной формулы у животных с фенотипами Нр2-2 и Нр2-1 мы выполнили независимо от наличия диагноза «бронхопневмония» (Таблица 13).

Анализ лейкоцитарных формул крови у телят в 1-е сутки жизни выявил нейтропению (палочкоядерные нейтрофилы – $7,7\pm 1,0$ и $6,4\pm 1,7$ %, сегментоядерные ядерные нейтрофилы – $29,3\pm 1,9$ и $24,5\pm 3,5$ % у животных с фенотипами Нр2-2 и Нр2-1, соответственно) и лимфоцитоз ($59,8\pm 2,3$ и $67,3\pm 4,1$ % у особей с фенотипами Нр2-2 и Нр2-1, соответственно). Относительное содержание моноцитов, базофилов и эозинофилов в крови животных находилось в пределах нормы, установленной для данной породы и возраста [Кондрахин И.П., 2004; Черницкий А.Е. и соавт., 2013; Сидельникова В.И. и соавт., 2015]. Показатели лейкоцитарной формулы в группе телят с фенотипом Нр2-1 отличались большей вариабельно-

стью по сравнению с таковыми у особей с фенотипом Нр2-2: $C_v(\text{ПЯН})\text{Нр2-1} = 79,8 \%$ против $C_v(\text{ПЯН}) \text{Нр2-2} = 59,0 \%$; $C_v(\text{СЯН})\text{Нр2-1} = 43,3 \%$ против $C_v(\text{СЯН})\text{Нр2-2} = 29,6 \%$; $C_v(\text{Лф})\text{Нр2-1} = 18,5 \%$ против $C_v(\text{Лф})\text{Нр2-2} = 17,5 \%$.

Таблица 13 – Показатели лейкоцитарной формулы крови у телят с фенотипами гаптоглобина Нр2-2 и Нр2-1 в первый месяц жизни

Фенотип гаптоглобина	Палочко-ядерные нейтрофилы, %	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Эозинофилы, %	Базофилы, %
1-е сутки						
Нр2-2	7,7±1,0	29,3±1,9	59,8±2,3	1,0±0,3	1,9±0,7	0,2±0,1
C_v , %	58,96	29,59	17,53	132,94	157,34	309,97
Нр2-1	6,4±1,7	24,5±3,5	67,3±4,1	1,1±0,6	1,4±0,8	0,3±0,3
C_v , %	79,82	43,34	18,48	163,89	177,26	299,97
7-е сутки						
Нр2-2	3,5±0,6**	16,5±1,8***	77,4±2,0***	1,7±0,4	0,7±0,3	0,2±0,2
C_v , %	77,90	48,97	11,68	111,24	188,10	447,21
Нр2-1	3,5±0,8	15,3±1,8*	73,3±5,5	3,8±1,6	2,8±1,7	0
C_v , %	68,88	34,79	22,31	127,56	181,58	–
14-е сутки						
Нр2-2	3,4±0,7**	13,7±2,0***	80,9±2,6***	1,6±0,3	0,2±0,1	0
C_v , %	78,33	65,74	14,20	77,65	319,11	–
Нр2-1	4,1±2,6	14,4±2,6*	78,7±3,7*	1,9±0,7	1,1±0,6	0
C_v , %	63,20	53,55	14,15	115,09	153,70	–
28-е сутки						
Нр2-2	3,6±0,5**	15,1±1,7***	79,3±2,1***	1,1±0,3	1,9±0,8	0,1±0,1
C_v , %	65,97	51,59	11,81	116,65	181,92	447,21
Нр2-1	3,4±0,6	13,5±1,9*	82,3±2,8*	0,6±0,6	1,6±0,8	0
C_v , %	51,68	40,74	10,17	282,88	130,33	–

Примечание: C_v – коэффициент вариации; *, ** и *** – различия по сравнению с величиной показателя в 1-е сутки статистически достоверны при $P < 0,05$, $P < 0,01$ и $P < 0,001$, соответственно.

В обеих группах животных на 7...28-е сутки жизни статистически значимо возрастало относительное содержание в крови лимфоцитов и уменьшалось сегментоядерных нейтрофилов. Статистически значимых различий между показателями лейкоцитарных формул у телят с фенотипами Нр2-2 и Нр2-1 мы не обнару-

жили. Однако у особей с фенотипом Нр2-2 на 7...28-е сутки жизни они характеризовались более высокими коэффициентами вариации, чем у животных с фенотипом Нр2-1 (Рисунок 36). Как следствие, изменения относительного содержания нейтрофилов и лимфоцитов в крови телят с фенотипом Нр2-2 с 1-го по 28-е сутки жизни были более выраженными по сравнению таковыми у животных с фенотипом Нр2-1 (Таблица 13).

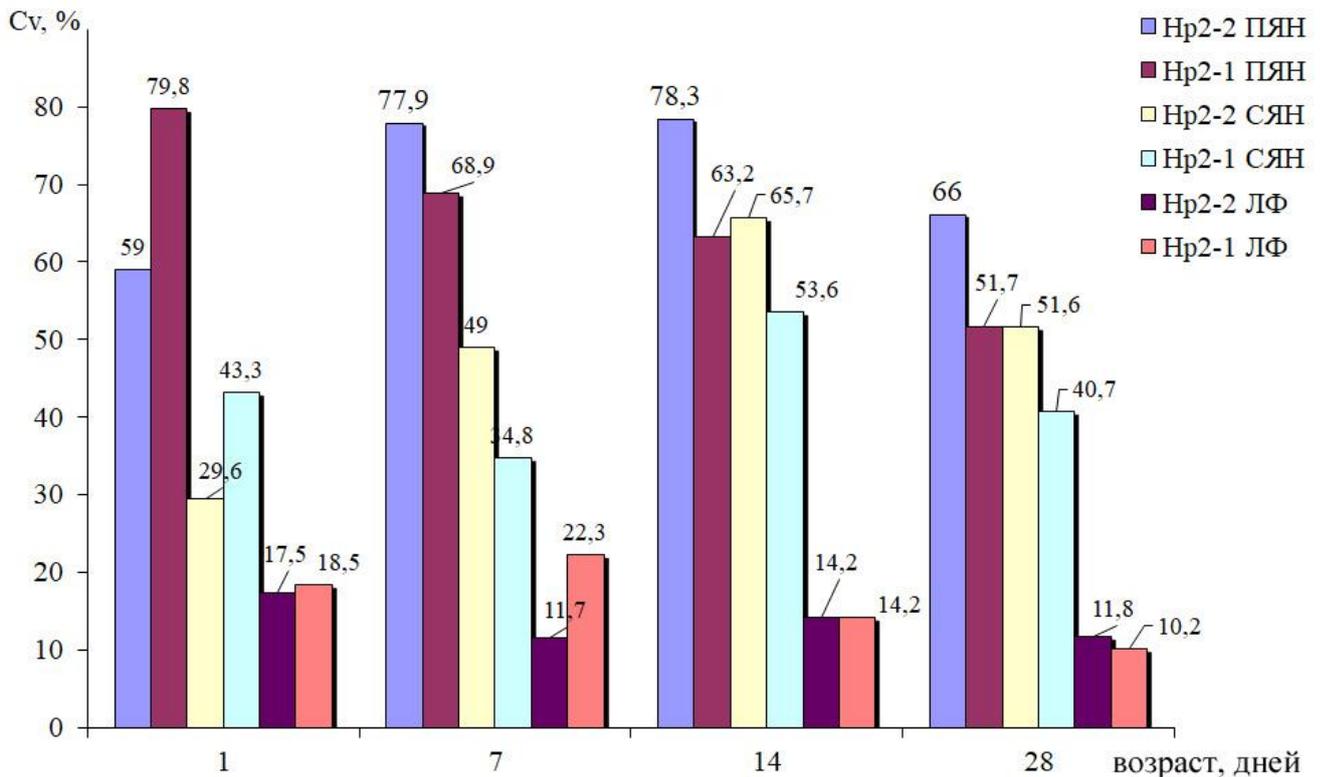


Рисунок 36. Изменения коэффициентов вариации показателей лейкоцитарной формулы у телят с фенотипом гаптоглобина Нр2-2 и Нр2-1 с 1-х по 28-е сутки жизни. Обозначения: Нр2-2 ПЯН и Нр2-1 ПЯН – коэффициенты вариации относительного содержания палочкоядерных нейтрофилов в крови телят с фенотипом гаптоглобина Нр2-2 и Нр2-1, соответственно; Нр2-2 СЯН и Нр2-1 СЯН – коэффициенты вариации относительного содержания сегментоядерных нейтрофилов в крови телят с фенотипом гаптоглобина Нр2-2 и Нр2-1, соответственно; Нр2-2 ЛФ и Нр2-1 ЛФ – коэффициенты вариации относительного содержания лимфоцитов в крови телят с фенотипом гаптоглобина Нр2-2 и Нр2-1, соответственно.

Литературные данные [Nevo S.S., Stutton M.E., 1968; Langlois M.R., Delanghe J.R., 1996] позволяют говорить о возможной иммунорегуляторной активности гаптоглобина. Так, S.S. Nevo и M.E. Stutton в 1968 году, а позже M.R.

Langlois и J.R. Delanghe (1996) показали, что особи с фенотипом гаптоглобина Hp2-2 проявляют бóльшую иммунологическую реактивность, включая бóльшую выработку антител после вакцинации, чем особи с фенотипами Hp1-1 и Hp2-1. Низкая антиоксидантная [Langlois M.R., 1996; Saeed S.A. et al., 2007; Van Vlierbergle H. et al., 2004; Fagoonee S. et al., 2005; Levy A.P. et al., 2010], простагландинингибирующая [Delanghe J.R et al., 2011] и противовоспалительная [Moestrup S.K., Moller H.J., 2004; Guetta J. et al., 2007] активность гаптоглобина у особей с фенотипом Hp2-2 по сравнению с носителями других фенотипов (Hp1-1 и Hp2-1) может быть обусловлена его слабой способностью к диффузии из-за высокой молекулярной массы. Таким образом, гаптоглобин типа 2-2 в эксперименте мог оказывать стимулирующее действие на В-лимфоциты и, собственно, продукцию антител, тогда как нейтрофилы обладали пониженной чувствительностью к данному типу белка.

Вследствие этого у телят с фенотипом Hp2-2 нарушение соотношения грануло- и агранулоцитов в периферической крови было более выражено, чем у носителей других фенотипов гаптоглобина, что проявлялось значительной гетерогенностью показателей лейкоцитарной формулы в данной группе.

2.2.4. БИОХИМИЧЕСКИЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ БРОНХОПНЕВМОНИИ У ТЕЛЯТ В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

С целью определения наиболее информативных маркеров бронхопневмонии у телят в неонатальный период результаты биохимических и цитологических исследований крови у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией животных в первый месяц жизни (1-е, 7-е, 14-е и 28-е сутки) были подвергнуты ROC-анализу.

Установлено, что «ранним» предиктором бронхопневмонии у телят может служить концентрация пирувата в крови через 24 часа после рождения. Прогностическая ценность предиктора оценивалась как хорошая ($AUC=0,720$), чувствительность составила 100 %, специфичность – 52,17 %, критическое значение, отсекающее группу риска по бронхопневмонии – более 215 мкмоль/л (Рисунок 37). Вероятно, у телят, предрасположенных к развитию бронхопневмонии, в 1-е сутки жизни имело место разобщение кислородного и бескислородного этапов гликолиза, поэтому синтезированный в цикле Эмбдена-Мейергофа пируват не утилизировался, а накапливался в их крови. Данное нарушение могло быть связано с гипоксией вследствие срыва респираторной адаптации новорожденного и неполного расправления легких [Рецкий М.И. и соавт., 2010; Черницкий А.Е. и соавт., 2013].

ROC-анализ показал, что на 7-е сутки жизни информативным предиктором бронхопневмонии у телят являлось снижение относительного содержания моноцитов в периферической крови. Для данного параметра площадь под ROC-кривой AUC составила 0,704, чувствительность – 71,43 %, специфичность – 73,91 %, критическое значение, отсекающее группу риска по бронхопневмонии – менее 1,25 % (Рисунок 38). Нормальным считается содержание моноцитов в крови от 0 до 5 % [Кондрахин И.П., 2004], но малочисленность данной популяции лейкоцитарных клеток может приводить к ослаблению барьерной функции слизистых оболочек респираторного тракта, предрасполагая к развитию респираторных заболеваний [Черницкий А.Е. и соавт., 2013].

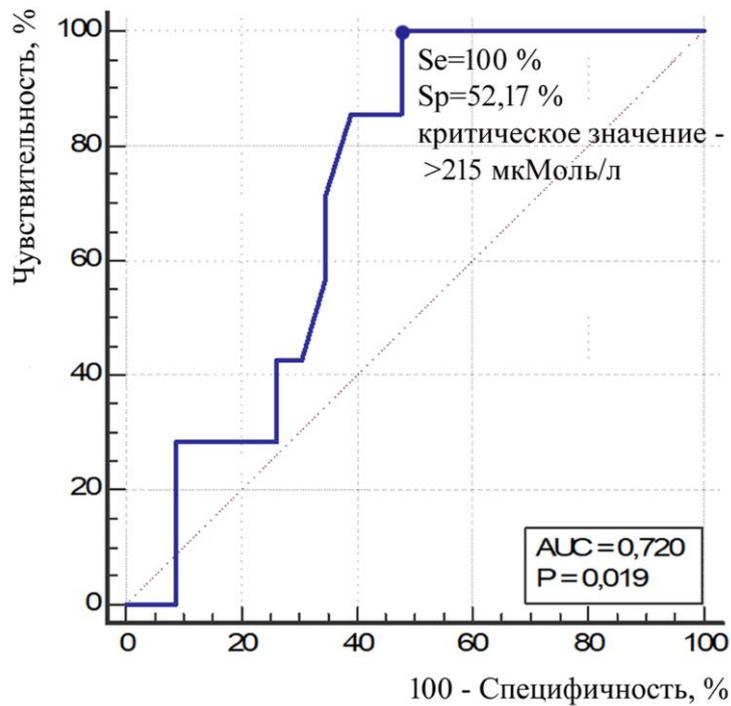


Рисунок 37. ROC-кривая предиктора бронхопневмонии у телят – концентрации пирувата в крови через 24 часа после рождения. Обозначения: Se и Sp – чувствительность и специфичность предиктора, соответственно; AUC – площадь под ROC-кривой.

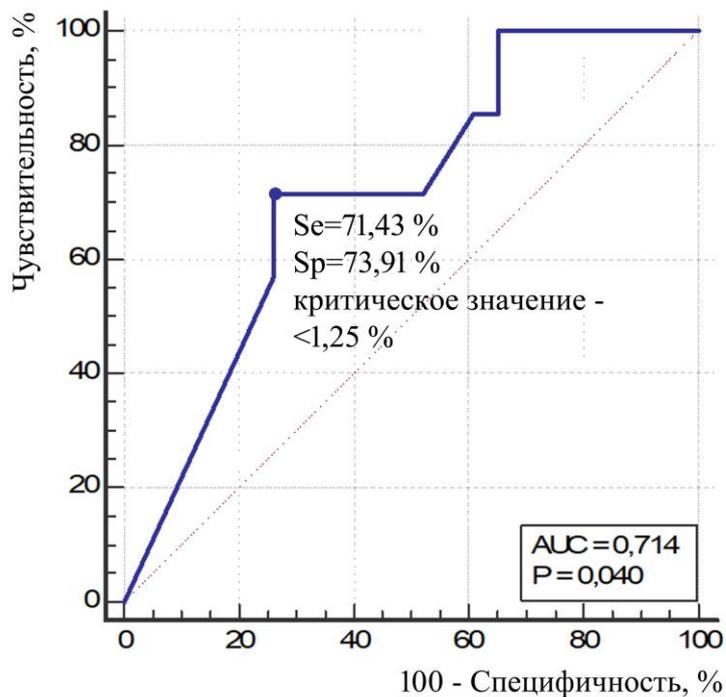


Рисунок 38. ROC-кривая предиктора бронхопневмонии у телят – относительного содержания моноцитов в крови на 7-е сутки жизни. Обозначения: Se и Sp – чувствительность и специфичность предиктора, соответственно; AUC – площадь под ROC-кривой.

На 14-е сутки жизни наиболее информативным предиктором бронхопневмонии у телят оказалось снижение концентрации гаптоглобина в сыворотке крови. Прогностическая значимость показателя оценивалась как хорошая ($AUC=0,758$), чувствительность составила 100 %, специфичность – 52,17 %, критическое значение, отсекающее группу риска по бронхопневмонии – менее 3,5 г/л (Рисунок 39). Поскольку одна из функций гаптоглобина бактерицидная [Алексеев Н.А., 2004], снижение его концентрации в крови может ослаблять резистентность животных к бактериальным инфекциям.

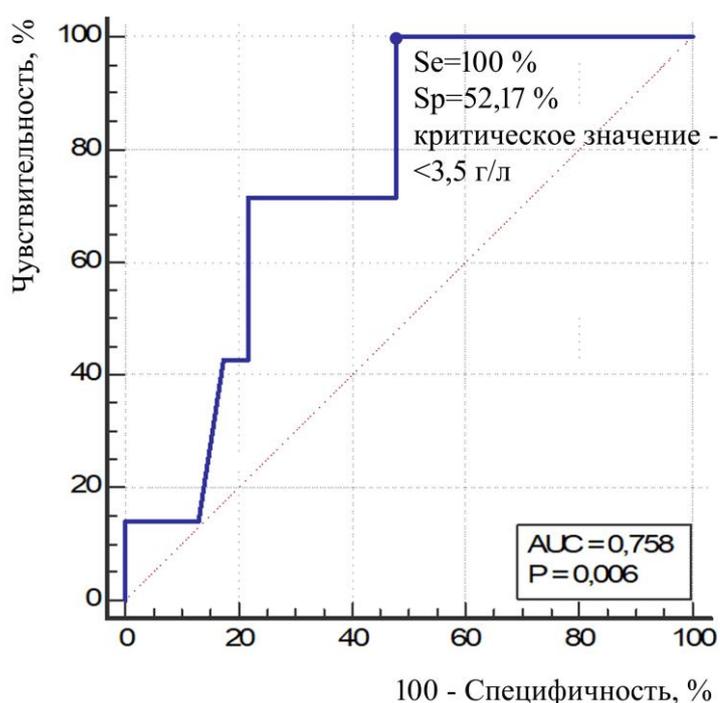


Рисунок 39. ROC-кривая предиктора бронхопневмонии у телят – концентрации гаптоглобина в сыворотке крови на 14-е сутки жизни. Обозначения: Se и Sp – чувствительность и специфичность предиктора, соответственно; AUC – площадь под ROC-кривой.

На 28-е сутки жизни, при разгаре бронхопневмонии, у телят понижалась концентрация магния в сыворотке крови (Рисунок 8), изменялся характер белкового обмена – в сыворотке крови возрастал уровень мочевины (Рисунок 14) и снижалось содержание креатинина (Рисунок 13), повышалась активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах крови (Рисунок 26), формировался характерный профиль лейкоцитарной формулы крови – уменьшалось относительное

содержание лимфоцитов (Рисунок 24) и возростала доля сегментоядерных нейтрофилов (Рисунок 23). Указанные маркеры позволяли четко дифференцировать здоровых и заболевших животных (Рисунки 40–45).

Диагностическая значимость определения магния в сыворотке крови для диагностики бронхопневмонии оценивалась как хорошая ($AUC=0,730$), чувствительность маркера составила 100 %, специфичность – 47,83 %, критическое значение – менее 0,89 ммоль/л (Рисунок 40).

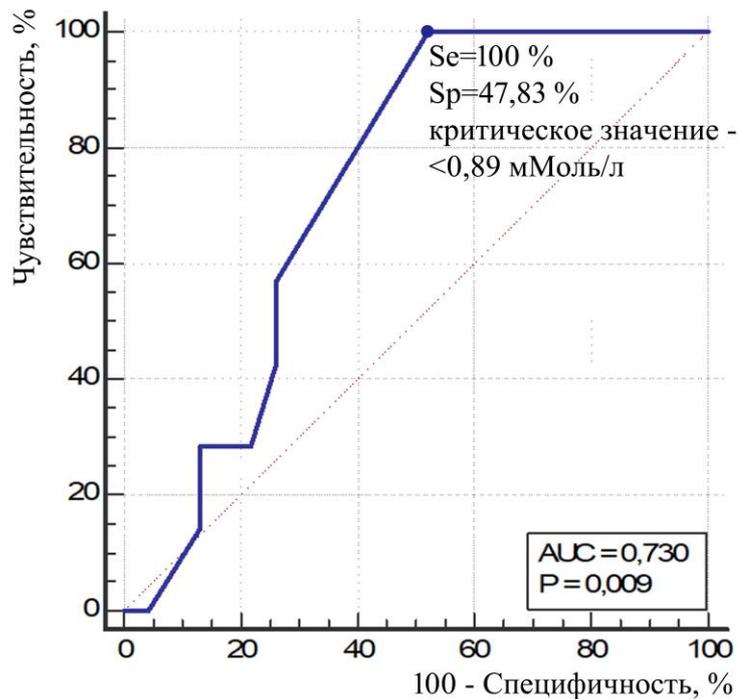


Рисунок 40. ROC-кривая маркера бронхопневмонии у телят – концентрации магния в сыворотке крови на 28-е сутки жизни. Обозначения: Se и Sp – чувствительность и специфичность предиктора, соответственно; AUC – площадь под ROC-кривой.

Среди показателей белкового обмена наиболее информативными маркерами бронхопневмонии по результатам ROC-анализа оказались концентрация в сыворотке крови мочевины, креатинина и активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах крови у животных (Рисунки 41–43). Чувствительность всех показателей составила 100 %, однако, специфичность оказалась сравнительно невысокой (от 47,8 % для концентрации мочевины до 69,6 % для уровня креатинина в сыворотке крови телят). Диагностическая значимость маркеров оценивалась как хоро-

шая (сывороточная концентрация мочевины и активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах крови) и очень хорошая (сывороточная концентрация креатинина). Критические значения показателей, указывающие на наличие бронхопневмонии: концентрация мочевины в сыворотке крови более 2,85 ммоль/л, содержание креатинина в сыворотке крови менее 93,0 мкмоль/л, активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах крови более 2,63 ед.

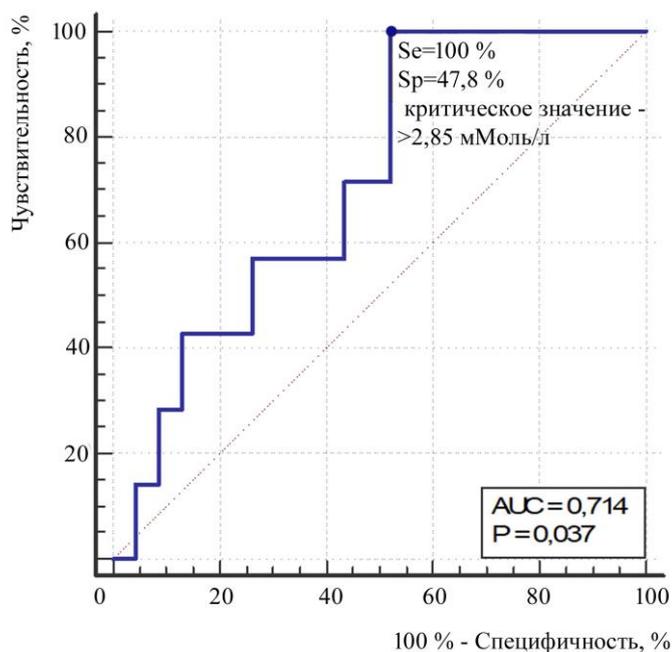


Рисунок 41. ROC-кривая маркера бронхопневмонии у телят – концентрации мочевины в сыворотке крови на 28-е сутки жизни. Обозначения: Se и Sp – чувствительность и специфичность предиктора, соответственно; AUC – площадь под ROC-кривой.

К маркерам бронхопневмонии у телят на 28-е сутки жизни по результатам ROC-анализа можно отнести уменьшение относительного содержания лимфоцитов (AUC=0,773; чувствительность – 100 %, специфичность – 47,8 %; критическое значение – менее 80 %) и увеличение доли сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови (AUC=0,711; чувствительность – 80,71 %, специфичность – 60,87 %; критическое значение – более 13 %) (Рисунки 44 и 45).

Установленные маркеры бронхопневмонии у телят на 1...14-е сутки жизни могут использоваться для прогнозирования заболевания и формирования группы

риска по бронхопневмонии, а на 28-е сутки – для подтверждения клинического диагноза.

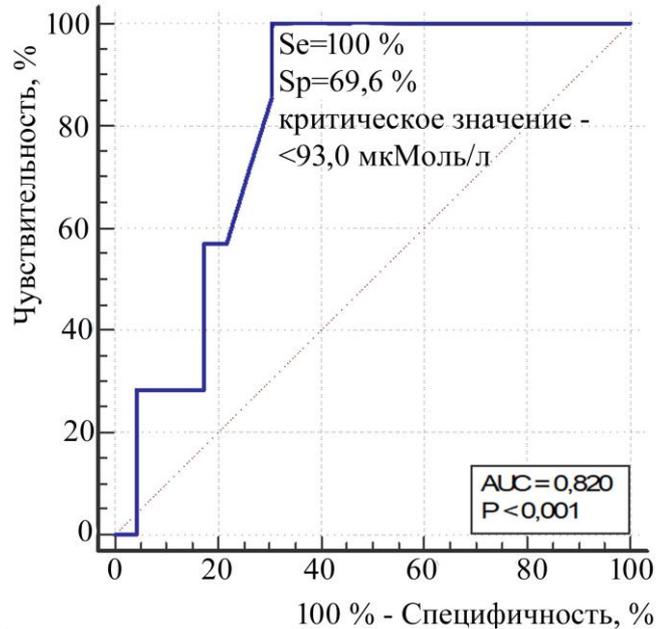


Рисунок 42. ROC-кривая маркера бронхопневмонии у телят – концентрации креатинина в сыворотке крови на 28-е сутки жизни. Обозначения: Se и Sp – чувствительность и специфичность предиктора, соответственно; AUC – площадь под ROC-кривой.

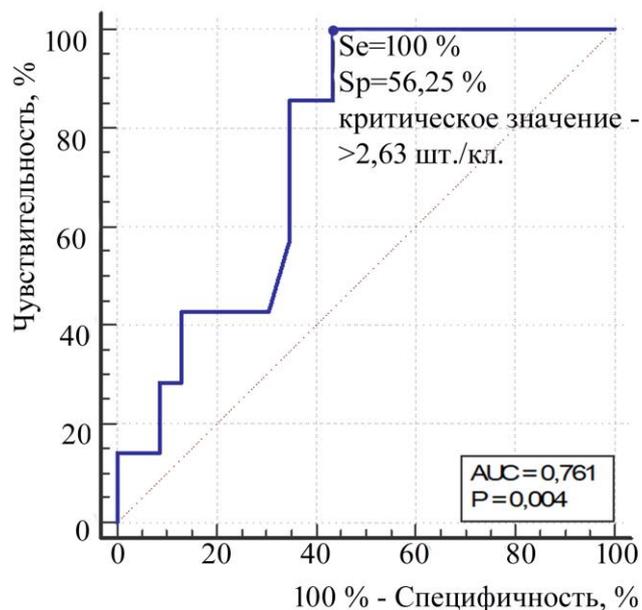


Рисунок 43. ROC-кривая маркера бронхопневмонии у телят – активности ядрышкообразующих районов в лимфоцитах крови на 28-е сутки жизни. Обозначения: Se и Sp – чувствительность и специфичность предиктора, соответственно; AUC – площадь под ROC-кривой.

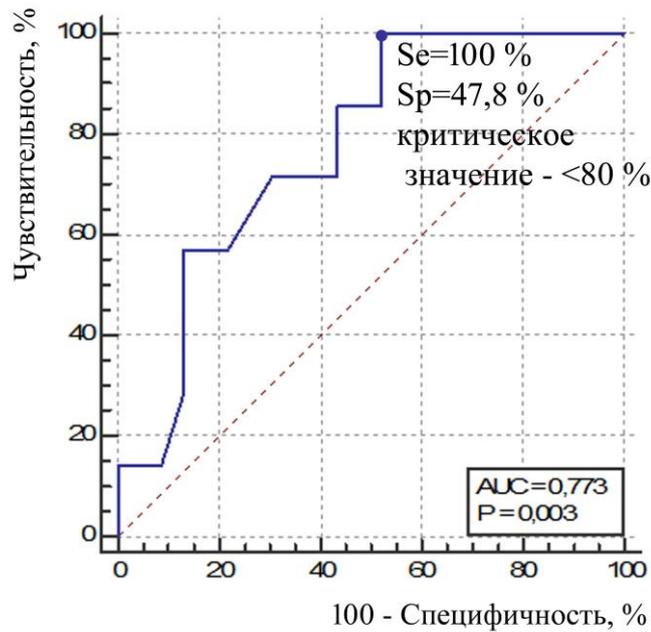


Рисунок 44. ROC-кривая маркера бронхопневмонии у телят – относительного содержания лимфоцитов в крови на 28-е сутки жизни. Обозначения: Se и Sp – чувствительность и специфичность предиктора, соответственно; AUC – площадь под ROC-кривой.

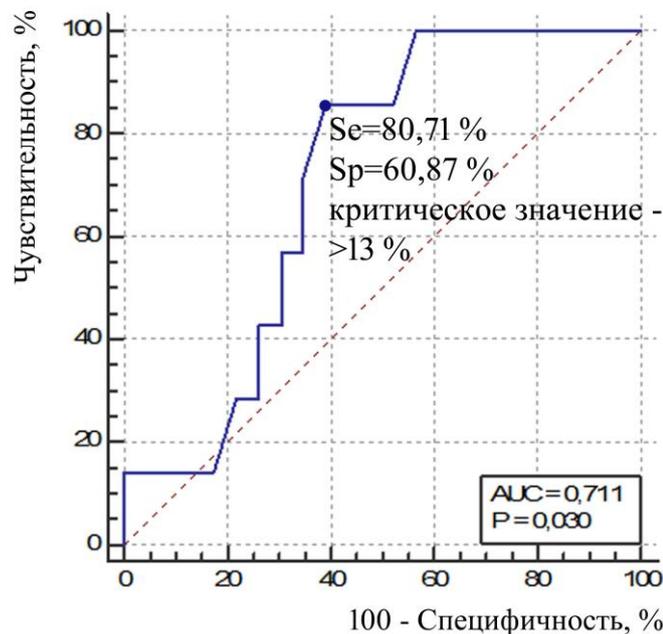


Рисунок 45. ROC-кривая маркера бронхопневмонии у телят – относительного содержания сегментоядерных нейтрофилов в крови на 28-е сутки жизни. Обозначения: Se и Sp – чувствительность и специфичность предиктора, соответственно; AUC – площадь под ROC-кривой.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первый месяц жизни теленка – один из важнейших периодов онтогенеза, который во многом определяет статус здоровья животного, его дальнейшее развитие и продуктивность. Морфофункциональная незавершенность органов и систем организма в ранний постнатальный период, с одной стороны, делает его уязвимым к неблагоприятным воздействиям внешней среды, а с другой – более пластичным и приспособляемым. В этот период нарушения, которые возникли в утробе матери или во время отела, могут как усугубиться, так и компенсироваться. При оценке состояния животного необходимо четко дифференцировать физиологические процессы, связанные с неонатальной адаптацией, от патологических, обусловленных воздействием инфекционных и неинфекционных факторов. Сравнительный анализ изменений клеточных и биохимических показателей крови телят в течение первого месяца жизни в условиях нормы и при заболеваниях различного генеза важен не только для совершенствования системы референсных показателей, но и для разработки научно-обоснованных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Нами установлено, что уровень кальция в сыворотке крови здоровых телят красно-пестрой породы существенно не изменялся в течение первого месяца жизни и варьировал от 2,75 до 3,39 ммоль/л. У животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, отмечался незначительный его подъем (с $3,08 \pm 0,26$ до $3,41 \pm 0,47$ ммоль/л) на 7-е сутки жизни, однако выхода за пределы референсных значений не происходило, в дальнейшем (на 14...28-е сутки) показатель снижался до уровня, зарегистрированного в 1-суточном возрасте. Уровень магния в сыворотке крови у телят с возрастом снижался (с $0,94 \pm 0,03$ до $0,89 \pm 0,05$ ммоль/л), более интенсивно – у особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией: к 28-м суткам у них он был достоверно ниже ($0,86 \pm 0,04$ ммоль/л), чем в группе здоровых животных. Снижение уровня магния приводило к повышению кальций-магниевого соотношения в сыворотке крови телят. Динамика изменений данного

показателя у здоровых животных носила волнообразный, у особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией – нарастающий характер.

Гипрефосфатемия ($2,30-3,42$ ммоль/л) на протяжении всего периода наблюдений, умеренная гипогликемия ($2,24-3,36$ ммоль/л), начиная с 14-х суток, повышенная концентрация (до $223,3\pm 33,8$ мкмоль/л) пировиноградной кислоты и сниженная (до $0,58\pm 0,08$ ммоль/л) молочной кислоты в крови у телят первого месяца жизни свидетельствовали о нарушениях энергетического обмена. У животных, заболевших в первый месяц жизни бронхопневмонией, гипогликемия и послеродовый ацидоз в неонатальный период не компенсировались. Можно предположить, что у заболевших бронхопневмонией телят в эксперименте нарушалось сопряжение анаэробного и аэробного этапов метаболизма глюкозы, вероятно, из-за дефицита ферментов, объединяющих путь Эмбдена-Мейергофа и цикл Кребса, вследствие нарушения транспорта пировиноградной кислоты в условиях ацидоза и гипоксии. Наши исследования показали, что повышение концентрации пировиноградной кислоты в крови телят через 24 часа после рождения более 215 мкмоль/л может служить «ранним» предиктором бронхопневмонии: чувствительность показателя составила 100% , специфичность $52,17\%$.

У здоровых телят в эксперименте содержание общего белка в сыворотке крови с 1-х по 7-е сутки существенно не изменялось, а к 14...28-м суткам – снижалось. У животных, заболевших бронхопневмонией, минимальная концентрация общего белка выявлена на 14-е сутки, к 28-м суткам, при разгаре болезни, показатель повышался до уровня 1-х суток. Повышение содержания общих иммуноглобулинов в сыворотке крови в течение первого месяца жизни наблюдалось у животных обеих групп. У здоровых особей на 7...14-е сутки отмечалась тенденция к росту показателя, а достоверное его повышение происходило на 28-е сутки жизни. У животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, к 14-м суткам отмечалась тенденция к снижению концентрации общих иммуноглобулинов в сыворотке крови, но к 28-м суткам, при разгаре болезни, показатель восстанавливался до уровня здоровых животных, вероятно, за счет активации синтеза антител.

Снижение концентрации креатинина в сыворотке крови с 1-х по 28-е сутки жизни у оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят происходило в разной степени. При бронхопневмонии двигательная активность животных снижалась, замедлялся прирост мышечной массы, вследствие чего уменьшалась и концентрация креатинина в сыворотке их крови: к 28-м суткам жизни она была достоверно ниже, чем у здоровых особей. Нами также выявлено снижение уровня мочевины в сыворотке крови у здоровых телят с 1-х по 28-е сутки жизни. При развитии бронхопневмонии у животных уровень мочевины в сыворотке крови не изменялся, даже при снижении содержания общего белка, очевидно, вследствие эндогенной интоксикации.

В целом, обмен белка в организме телят в неонатальный период определялся факторами 3-х типов: поддержание постоянства концентрации в сыворотке (плазме) крови, катаболизм и синтез белка *de novo*.

Разобшение связей и перегруппировка анализируемых показателей в пространстве главных компонент на 14-е сутки жизни указывали на истощение резервов белка вследствие деградации колостральных иммуноглобулинов и переключение метаболизма на выработку собственных антител.

Наблюдаемая на 28-е сутки жизни группировка в пространстве факторных осей заболевших бронхопневмонией телят в достаточно компактный кластер указывала на характерные изменения показателей белкового обмена, наблюдаемые при бронхопневмонии: снижение в сыворотке крови концентрации общего белка, общих иммуноглобулинов и креатинина и повышение содержания мочевины. Однако разделения заболевших и оставшихся здоровыми животных на четко различимые группы по анализируемым признакам не происходило. Принципиальных отличий в величинах и динамике показателей белкового обмена между здоровыми и заболевшими бронхопневмонией телятами не было выявлено. Таким образом, изменения исследуемых характеристик у телят являлись следствием, а не причиной бронхопневмонии.

14–28-е сутки жизни, по-видимому, являлись критическим периодом в становлении белкового гомеостаза у телят, поскольку в это время происходило пол-

ное переключение метаболизма с использования «материнских» белков, синтезированных во внутриутробный период или полученных с молозивом, на синтез организмом «собственных» белков. Экспериментальные данные позволяют считать, что зрелость клеточных белоксинтезирующих систем в этот период определяет состояние здоровья животного.

Активность ферментов (АсАТ, АлАТ, ГГТ и ЩФ) в сыворотке крови телят, в основном, находилась в пределах норм, установленных для данной породы и возраста, различий между группами сравнения не наблюдалось. Повышенные значения коэффициента де Ритиса, активности ГГТ и ЩФ в сыворотке крови у 1-суточных телят (по сравнению со значениями на 7...28-е сутки), вероятно, были связаны с их респираторно-метаболической адаптацией и переходом на энтеральное питание. К 7-м суткам активность ферментов в сыворотке крови животных снижалась, и оставалась на том же уровне на 14-е и 28-е сутки.

Концентрация гаптоглобина в сыворотке крови у здоровых телят через 24 часа после рождения составляла $3,3 \pm 1,4$ г/л и существенно не изменялась в течение первого месяца жизни ($2,0-3,9$ г/л). У особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией, в 1-е сутки показатель составил $3,9 \pm 1,3$ г/л, на 7-е сутки достоверно не изменялся, на 14-е снижался на 46,2 %, а на 28-е сутки (при разгаре болезни) повышался до исходного уровня. Снижение концентрации гаптоглобина в сыворотке крови телят менее 3,5 г/л на 14-е сутки жизни оказалось информативным предиктором бронхопневмонии ($AUC=0,758$), чувствительность его составила 100 %, специфичность 52,17 %. Поскольку одна из функций гаптоглобина бактерицидная, снижение его концентрации в крови может ослаблять резистентность животных к бактериальным инфекциям.

Как у оставшихся здоровыми, так и у впоследствии заболевших бронхопневмонией телят, на протяжении всего периода наблюдения отмечались лимфоцитоз и нейтропения. Возрастные изменения в лейкоцитарной формуле затронули только нейтрофильные гранулоциты и лимфоциты, относительное содержание в крови других клеток с 1-х по 28-е сутки жизни существенно не изменялось. Учитывая, что у оставшихся здоровыми телят не было выявлено значимого по-

вышения концентрации гаптоглобина сыворотке крови в этот период, изменения лейкоцитарной формулы, скорее всего, отражали процессы становления клеточного иммунитета, а не развитие воспалительного процесса. Дефицит фагоцитирующих клеток крови (нейтрофилов и моноцитов) у животных в первые недели жизни, вероятно, приводил к снижению их неспецифической резистентности. Особи с низким уровнем моноцитов в крови (менее 1,25 %) в возрасте 7-ми суток оказались наиболее восприимчивыми к развитию бронхопневмонии: чувствительность предиктора составила 71,43 %, специфичность 73,91 %.

У телят, оставшихся здоровыми на протяжении всего периода наблюдения, активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах периферической крови через 24 часа после рождения составила $2,4 \pm 0,3$ ед., у особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией – $2,6 \pm 0,3$ ед., достоверных различий между группами сравнения не выявлено. На 7-е сутки жизни у животных обеих групп данный показатель практически не изменялся, а на 14...28-е сутки возрастал на 8,3–11,5 %. Наблюдаемые в эксперименте изменения активности ядрышкообразующих районов в лимфоцитах периферической крови у животных мы связываем с активацией синтеза собственных иммуноглобулинов к 28-м суткам жизни. У телят, заболевших бронхопневмонией, данный показатель на 28-е сутки жизни был выше, чем у здоровых на 11,5 %.

Самым распространенным, но не единственным фенотипом гаптоглобина у телят красно-пестрой породы являлся Нр2-2 (данный изотип белка был обнаружен у 56,7 % обследованных животных), Нр2-1 выявлен у 33,3 % телят, у 10,0 % животных предположительно определен фенотип Нр1-1. Фенотип Нр2-2 являлся преобладающим в группе заболевших бронхопневмонией животных: 85,7 % особей были идентифицированы как носители указанного фенотипа гаптоглобина, 14,3 % как носители фенотипа Нр2-1. В группе здоровых телят фенотип Нр2-2 выявлен у 47,9 %, фенотип Нр2-1 у 39,1 %, фенотип Нр1-1 (предположительно) у 13,0 % особей. Таким образом, между группами здоровых и заболевших бронхопневмонией животных обнаружены достоверные ($P=0,02$) различия в распределении частот встречаемости фенотипов гаптоглобина Нр2-2 и Нр2-1. Носители

фенотипа Нр2-2 обладали более высокой внутригрупповой вариабельностью показателей лейкоцитарной формулы по сравнению с особями фенотипа Нр2-1. Генетически обусловленная нестабильность показателей клеточного иммунитета у телят с фенотипом Нр2-2 могла быть причиной снижения их иммунной защиты и предрасполагала к развитию бронхопневмонии в неонатальный период.

В эксперименте у животных, заболевших бронхопневмонией, количество эритроцитов, концентрация гемоглобина и гематокрит в крови снижались на протяжении всего первого месяца жизни. Такая динамика показателей красной крови, вероятно, связана с тем, что «молодые» эритроциты, содержащие взрослый гемоглобин НвА, характеризовались меньшими размерами по сравнению с фетальными эритроцитами, а замена их вследствие дефицита белка и энергии происходила медленно и в недостаточном объеме. При этом статистически значимых различий между группами оставшихся здоровыми и заболевших бронхопневмонией телят одного возраста по содержанию в крови эритроцитов, гемоглобина и гематокриту не выявлено.

Максимальное число эритроцитов с микроядрами в крови ($1,6 \pm 0,4\%$) регистрировалось у телят, впоследствии заболевших бронхопневмонией, на 7-е сутки после рождения, у животных, оставшихся здоровыми, в первые 14 дней жизни варьировало от 0,9 до 1,3 %. К 28-м суткам у телят обеих групп намечалась тенденция к снижению показателя.

На 28-е сутки жизни, при разгаре бронхопневмонии, у телят понижалась концентрация магния в сыворотке крови (менее 0,89 ммоль/л), изменялся характер белкового обмена – в сыворотке крови возрастал уровень мочевины (более 2,85 ммоль/л) и снижалось содержание креатинина (менее 93,0 мкмоль/л), повышалась активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах крови (более 2,63 ед.), формировался характерный профиль лейкоцитарной формулы крови – уменьшалось относительное содержание лимфоцитов (менее 80 %) и возрастала доля сегментоядерных нейтрофилов (более 13 %). Указанные маркеры позволяли четко дифференцировать здоровых и заболевших животных с чувствительностью 80,7–100 % и специфичностью 47,8–69,6 %.

4. ВЫВОДЫ

1. У здоровых телят красно-пестрой породы концентрация кальция в сыворотке крови с 1-х по 28-е сутки жизни существенно не изменяется и составляет 2,75–3,39 ммоль/л. У особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией, с 1-х по 7-е сутки она возрастает (с $3,08 \pm 0,26$ до $3,41 \pm 0,47$ ммоль/л), а к 14...28-м суткам (при разгаре болезни) – снижается до исходного уровня. Концентрация неорганического фосфора в сыворотке крови телят возрастает в течение 1-й недели жизни с $2,41 \pm 0,47$ до $2,96 \pm 0,43$ ммоль/л, на 14...28-е сутки существенно не изменяется. Умеренная гиперфосфатемия (2,30–3,42 ммоль/л) у телят в 1-й месяц жизни физиологична и не связана с развитием бронхопневмонии. Содержание магния в сыворотке крови телят с 1-х по 28-е сутки жизни снижается с $0,94 \pm 0,03$ до $0,89 \pm 0,05$ ммоль/л, более интенсивно (до $0,86 \pm 0,04$ ммоль/л) – у особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией.

2. У телят, оставшихся здоровыми в течение первого месяца жизни, содержание глюкозы в крови в 1...7-е сутки составляет 3,13–5,55 ммоль/л, на 14...28-е сутки наблюдается умеренная гипогликемия (2,24–3,36 ммоль/л). У животных, впоследствии заболевших бронхопневмонией, пониженное содержание глюкозы в крови (2,33–3,95 ммоль/л) сохраняется с 1-х по 28-е сутки жизни. При снижении уровня глюкозы у телят наблюдается повышение содержания в крови пировиноградной кислоты (до $223,3 \pm 33,8$ мкмоль/л) и снижение молочной кислоты (до $0,58 \pm 0,08$ ммоль/л).

3. У здоровых телят красно-пестрой породы содержание общего белка в сыворотке крови с 1-х по 7-е сутки существенно не изменяется и составляет 58,5–63,6 г/л, к 14...28-м суткам – снижается на 4,8–9,9 %; та же динамика характерна для общих иммуноглобулинов. У особей, заболевших бронхопневмонией, минимальная концентрация общего белка и общих иммуноглобулинов в сыворотке крови регистрируется на 14-е сутки ($54,3 \pm 1,8$ и $16,5 \pm 2,5$ г/л, соответственно), к 28-м суткам, при разгаре болезни, показатели возрастают до уровня 1-х суток ($57,1 \pm 0,7$ и $23,6 \pm 1,5$ г/л, соответственно). Содержание мочевины ($3,9 \pm 1,2$ ммоль/л)

и креатинина ($125,1 \pm 31,0$ мкмоль/л) у здоровых животных снижается в течение первого месяца жизни на 17,5 и 13,2 %, соответственно. При развитии бронхопневмонии концентрация креатинина в сыворотке крови телят снижается на 13,1 %, а мочевины возрастает на 27,3 %, соответственно, по сравнению со здоровыми особями.

4. В первую неделю жизни для телят красно-пестрой породы характерны повышенные активности трансаминаз (АЛАТ 7,0–22,3 Ед/л, АсАТ 27,6–88,9 Ед/л, ГГТ 60,9–516,5 Ед/л) и щелочной фосфатазы (223–422 Ед/л) в сыворотке крови, которые снижаются к 14...28-м суткам и не связаны с развитием бронхопневмонии.

5. 14...28-е сутки жизни являются критическим периодом в становлении белкового гомеостаза у телят, когда происходит переключение метаболизма с использования «материнских» белков, синтезированных во внутриутробный период или полученных с молозивом, на синтез «собственных» белков. Зрелость клеточных белоксинтезирующих систем организма в этот период определяет состояние здоровья животного.

6. Концентрация гаптоглобина в сыворотке крови у здоровых телят через 24 часа после рождения составляет $3,3 \pm 1,4$ г/л и существенно не изменяется в течение первого месяца жизни ($2,0$ – $3,9$ г/л). У особей, впоследствии заболевших бронхопневмонией, в 1-е сутки показатель составляет $3,9 \pm 1,3$ г/л, на 7-е сутки достоверно не изменяется, на 14-е – снижается на 46,2 %, на 28-е сутки (при разгаре болезни) повышается до исходного уровня.

7. 56,7 % обследованных животных являлись носителями фенотипа гаптоглобина Нр2-2, 33,3 % – фенотипа Нр2-1, 10,0 % – неопределенного фенотипа, предположительно Нр1-1. Среди телят, заболевших бронхопневмонией в первый месяц жизни, фенотип гаптоглобина Нр2-2 встречался в 1,79 раза чаще, чем у особей, оставшихся здоровыми в этот период.

8. У здоровых телят содержание в крови эритроцитов ($6,4 \pm 0,8 \times 10^{12}$ кл/л), концентрация гемоглобина ($89,2 \pm 14,5$ г/л) и гематокрит ($26,0 \pm 4,1$ %) с 1-х по 14-е сутки снижаются на 6,3, 6,2 и 13,1 %, соответственно, и до 28-х суток жизни су-

ущественно не изменяются; при развитии бронхопневмонии – продолжают снижаться до 28-х суток (разгар болезни) включительно.

9. Доля эритроцитов с микроядрами в крови у здоровых телят краснопестрой породы в 1-суточном возрасте составляет $1,1 \pm 0,2$ ‰, до 14-х суток существенно не изменяется, а к 28-м суткам снижается до $0,7 \pm 0,1$ ‰. У телят, в последствии заболевших бронхопневмонией, максимальное число эритроцитов с микроядрами в крови отмечается на 7-е сутки жизни ($1,6 \pm 0,4$ ‰) и снижается до $0,8 \pm 0,3$ ‰ к 28-м суткам (при разгаре болезни).

10. В первые 28 дней жизни лейкоцитарная формула крови у телят претерпевает характерные изменения: снижается число палочкоядерных (с $7,1 \pm 1,0$ до $3,2 \pm 0,5$ %) и сегментоядерных нейтрофилов (с $26,6 \pm 2,3$ до $13,3 \pm 1,5$ %) и возрастает доля лимфоцитов (с $63,8 \pm 2,8$ до $81,6 \pm 1,9$ %); относительное содержание других типов клеток существенно не изменяется. При развитии бронхопневмонии у телят относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов в крови превышает 13 %, а лимфоцитов – опускается ниже 80 %. У телят с фенотипом гаптоглобина Нр2-2 в первый месяц жизни показатели лейкоцитарной формулы крови характеризуются более высокой вариабельностью по сравнению с животными с фенотипом Нр2-1.

11. Активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах периферической крови в 1-суточном возрасте у оставшихся здоровыми телят составляет $2,4 \pm 0,3$ ед, у впоследствии заболевших бронхопневмонией – $2,6 \pm 0,3$ ед, на 7-е сутки показатель существенно не изменяется, а на 14...28-е сутки возрастает на 8,3 и 11,5 %, соответственно, и отражает активацию синтеза белка. У животных, больных бронхопневмонией, активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах периферической крови на 11,5 % превышает аналогичный показатель у здоровых особей.

12. Предикторами бронхопневмонии у телят являются повышенная концентрация пировиноградной кислоты в крови (более 215 мкмоль/л) через 24 часа после рождения, пониженное относительное содержание моноцитов в крови (менее

1,25 %) на 7-е сутки и концентрация гаптоглобина в сыворотке крови (менее 3,5 г/л) на 14-е сутки жизни.

5. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования развития бронхопневмонии у новорожденных телят через 24 часа после рождения определять в их крови содержание пировиноградной кислоты, а на 7-е сутки жизни – относительное содержание моноцитов. Повышение концентрации пировиноградной кислоты в крови более 215 мкмоль/л и снижение относительного содержания моноцитов в крови менее 1,25 % указывают на высокую вероятность развития у животных бронхопневмонии в первый месяц после рождения.

2. С целью верификации диагноза «бронхопневмония» у телят в возрасте 14–28 суток исследовать концентрацию мочевины, креатинина в сыворотке крови, лейкоцитарную формулу и активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах крови. На наличие бронхопневмонии у животных указывают концентрация мочевины в сыворотке крови более 2,85 ммоль/л, содержание креатинина в сыворотке крови менее 93,0 мкмоль/л, относительное содержание в крови лимфоцитов менее 80 % и сегментоядерных нейтрофилов более 13 %, активность ядрышкообразующих районов в лимфоцитах крови более 2,63 ед.

6. РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление особенностей метаболизма и морфологической картины крови при бронхопневмонии у телят других пород, установление их связей с этиологией заболевания, характером неонатальной адаптации и функциональным состоянием органов дыхания. Перспективным представляется поиск новых предикторов бронхопневмонии, раннее профилирование новорожденных телят по группам риска, селекция и отбор устойчивых особей.

7. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

БФ – базофилы

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ЛФ – лимфоциты

МОН – моноциты

МЯ – микроядра

ОБ – общий белок

ПЯН – палочкоядерные нейтрофилы

cIg – общие иммуноглобулины

СЯН – сегментоядерные нейтрофилы

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭФ – эозинофилы

ЯОР – ядрышкообразующие районы

Нь – гемоглобин

Нр – гаптоглобин

Нр1-1 – фенотип гаптоглобина 1-1

Нр1-1(?) – предположительно, фенотип гаптоглобина 1-1

Нр2-1 – фенотип гаптоглобина 2-1

Нр2-2 – фенотип гаптоглобина 2-2

Нтсг – гематокрит

8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев, Ю. К. Клиническое значение белков острой фазы / Ю. К. Абаев, Н. И. Телятицкий // Военная медицина. – 2007. – № 1. – С. 69–73.
2. Абилева, Г. У. Морфологические и биохимические показатели крови телят различного происхождения в ЗАО «Глинки» / Г. У. Абилева // Вестник Курганской ГСХА. – 2012. – № 2. – С. 55–56.
3. Агарков, А. В. Иммунобиологические механизмы стимуляции естественной резистентности организма в условиях измененной реактивности / А. В. Агарков, А. Ф. Дмитриев, А. Н. Квочко, В. С. Скрипкин, А. Н. Агарков // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2019. – № 1. – С. 292–294.
4. Алексеев, Н. А. Анемии: практическое руководство / Н. А. Алексеев. – СПб.: Гиппократ, 2004. – 512 с.
5. Алексеева, Н. М. Особенности биохимических показателей крови молодняка специализированных пород крупного рогатого скота в условиях Якутии / Н. М. Алексеева, В. В. Романова, П. П. Борисова // Новая наука: опыт, традиции, инновации. – 2016. – № 10 (2). – С. 219–221.
6. Алехин, Ю. Н. Патент 2521320 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01) A01K 67/02 (2006.01). Способ оценки уровня морфофункционального развития новорожденных телят / Алехин Ю. Н., Шахов А. Г., Сашнина Л. Ю., Федосов Д. В., Ерина Т. А., Пригородова О. В. ; заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук (ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии). № 2013114878/15 ; заявл. 02.04.2013 ; опубл. публикации: 27.06.2014, Бюл. № 18. – 9 с.
7. Анисова, Н. И. Изменение показателей крови телят молочного периода выращивания при использовании в рационе кормовой добавки ампробак / Н. И. Анисова, А. А. Овчинников // Известия Оренбургского государственного аграрно-

го университета. – 2012. – № 2 (34). – С. 129–131.

8. Ахмедов, Д. М. Морфологические и биохимические показатели крови бычков разных генотипов / Д. М. Ахмедов, Т. А. Иргалиев, В. И. Косилов // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2016. – № 4 (60). – С. 219–221.

9. Бабаскин, П. М. Метод определения пировиноградной кислоты в крови / П. М. Бабаскин // Лабораторное дело. – 1976. – № 8. – С. 41–44.

10. Баймишев, Х. Б. Биологические основы ветеринарной неонатологии : монография / Х. Б. Баймишев, Б. В. Криштофорова, В. В. Лемещенко, И. В. Хрусталева, Ж. Г. Стегней. – Самара : РИЦ СГСХА, 2013. – 452 с.

11. Баранова, В. С. Активность некоторых ферментов в сыворотке крови телят айрширской породы в зависимости от возраста / В. С. Баранова, И. А. Сивогракова, О. Толенбергенова // Вопросы современной биологии животных : Сб. науч. тр. Моск. ветеринарной акад. – М., 1989. – С. 12–14.

12. Баранова, В. С. Изоферментный спектр и активность лактатдегидрогеназы сыворотки крови у коров в зависимости от физиологического состояния / В. С. Баранова, О. С. Белоновская // Вопросы современной биологии животных : Сб. науч. тр. Моск. ветеринарной акад. – М., 1989. – С. 14–16.

13. Басыйров, А. М. Особенности микроядерного анализа эритроцитов крови в популяции *Columba livia* в г. Казани / А. М. Басыйров, И. И. Рахимов // Мат. 4 международ. науч. конф. по биоразнообразию и функциональной роли зооценоза в природных и антропогенных экосистемах. – Днепропетровск, 2006. – С. 411–413.

14. Башлыкова, Л. А. Микроядерный тест / Л. А. Башлыкова. – Сыктывкар : Сыктывкарский государственный университет, 2013. – 40 с.

15. Бейсембаева, Р. У. Структурно-функциональная характеристика гаптоглобина овец: дисс. ... д-ра биол. наук: 03.00.04 / Бейсембаева Роза Ултубаевна. – Алма-Ата, 1984. – 294 с.

16. Белоусов, А. И. Биохимические аспекты оценки здоровья телят / А. И. Белоусов, О. В. Соколова, А. С. Красноперов // БИО журнал для специалистов

птицеводства и животноводческих хозяйств. – 2018. – № 5 (212). – С. 14–17.

17. Бибилова, А. С. Влияние сезона года и лактации на изменчивость биохимических и ферментных показателей крови коров чёрно-пёстрой породы / А. С. Бибилова // Бюл. ВНИИ разведения и генетики с.-х. животных. – 1980. – Вып. 44. – С.20–23.

18. Богачёва, И. Н. Связь активности сывороточных аминотрансфераз с показателями роста бычков чёрно-пёстрой породы / И. Н. Богачёва, А. М. Монастырёв // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, животноводства, общественности и подготовки кадров на Южном Урале. – Челябинск, 1996. – С. 86–88.

19. Божко, Г. Х. Применение диск-электрофореза в линейном градиенте концентрации полиакриламидного геля для одновременного фракционирования суммарных белков сыворотки крови, гаптоглобинов и липопротеидов / Г. Х. Божко, П. В. Волошин, Л. С. Костюковская // Укр. биохим. журнал. – 1983. – Т.55, № 3. – С. 318–324.

20. Бурлаченко, Л. В. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови при гиподинамии / Л. В. Бурлаченко // Проблемы молекулярной биологии и патологии : Сб. науч. тр. Моск. ветеринарной акад.– М., 1979. – Т. 106. – С. 37–41.

21. Бутеева, С. К. Влияние генофонда свиней на активность и полиморфизм интерфазных ядрышковых организаторов лимфоцитов / С. К. Бутеева // Вестник Новосибирского государственного аграрного университета. – 2014. – № 3. – С. 62 – 66.

22. Валгэ, Л. А. Об активности щелочной фосфатазы сыворотки крови крупного рогатого скота / Л. А. Валгэ // Сб. науч. тр. Эстонской с.-х. акад.– 1971. – Т.74. – С. 47–55.

23. Василевский, И. В. Фенотипы гаптоглобина – биологические маркеры бронхиальной астмы / И. В. Василевский // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2017. – № 1. – С. 47–59.

24. Васильева, Е. А. Клиническая биохимия сельскохозяйственных животных / Е. А. Васильева. – М.: Агропромиздат, 2000. – 359 с.

25. Волгин, В. И. Наследуемость биохимических показателей крови у тёлочек в возрасте 6 и 12 месяцев / В. И. Волгин, А. С. Бибикова // Бюл. ВНИИ разведения и генетики с.-х. животных. – 1980. – Вып. 44. – С. 27–30.
26. Воробьева, Н. В. Некоторые параметры физиологического статуса высокопродуктивных коров различных генеалогических линий / Н. В. Воробьева // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2011. – № 1 (13). – С. 46–49.
27. Воронин, Е. С. Иммунология / Е. С. Воронин, А. М. Петров, М. М. Серых, Д. А. Девришов. – М.: Колос – Пресс, 2002. – 408 с.
28. Галочкина, В. П. О гипотетическом механизме индукции биосинтеза и секреции инсулина у жвачных животных / В. П. Галочкина, В. А. Галочкин // Сельскохозяйственная биология. – 2008. – № 6. – С. 44–52.
29. Глазко, Т. Т. Биомаркеры геномной нестабильности у животных сельскохозяйственных видов / Т. Т. Глазко, Г. Ю. Косовский, В. И. Глазко // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. – 2013. – № 2. – С. 139–147.
30. Глазко, Т. Т. Частоты встречаемости цитогенетических аномалий в клетках крови крупного рогатого скота разных направлений продуктивности при действии низких доз ионизирующего излучения / Т. Т. Глазко, С. Е. Дубицкий, Г. Ю. Косовский // Сельскохозяйственная биология. – 2007. – № 6. – С. 58–60.
31. Гончарова, Т. Функциональное состояние метаболического звена клеточного энергетического обмена при внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС / Т. Гончарова // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2018. – Т. 19, № 2. – С. 35–39.
32. Григорьев, В. С. Динамика активности ферментов переаминирования в крови телят разных пород при коррекции дигидрокверцетином / В. С. Григорьев, А. В. Колесников // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Б. Э. Баумана. – 2013. – Т. 214. – С. 132 – 136.
33. Григорьева, Т. Е. Изоферментный состав щелочной фосфатазы сыворотки крови крупного рогатого скота в зависимости от возраста и физиологиче-

ского состояния животных / Т. Е. Григорьева, Е. В. Юрьева, Г. И. Иванов // Сельскохозяйственная биология. – 1991. – № 4. – С. 40–43.

34. Громько, Е. В. Оценка состояния организма коров методами биохимии / Е. В. Громько // Экологический вестник Северного Кавказа. – 2005. – № 2. – С. 80–94.

35. 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>.

36. Данников, С. П. Активность областей ядрышковых организаторов в ядрах подоцитов почечных клубочков у нутрий в постнатальном онтогенезе / С. П. Данников, А. Н. Квочко // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2019. – № 3. – С. 27–36.

37. Денисенко, Г. Г. Динамика активности щелочной фосфатазы сыворотки крови телят при нарушении минерального обмена / Г. Г. Денисенко // Актуальные вопросы патологии и профилактики болезней животных. – Барнаул, 1980. – С. 124–128.

38. Джавадов, А. К. Содержание витамина С и глюкозы в крови телят при включении в их рационы разных доз аскорбиновой кислоты и сахара / А. К. Джавадов, Е. Ю. Дармограй // Вестник ОрелГАУ. – 2007. – Вып. 1. – С. 14–16.

39. Донник, И. М. Поиск маркеров лейкоза крупного рогатого скота на основе цитогенетических исследований / И. М. Донник, О. В. Трофимов, И. В. Пак // Ветеринария Кубани. – 2016. – № 1. – С. 11–13.

40. Донник, И. М. Молекулярно-генетические и иммунно-биохимические маркеры оценки здоровья сельскохозяйственных животных / И. М. Донник, И. А. Шкуратова // Вестник Российской академии наук. – 2017. – Т. 87, № 4. – С. 362–366.

41. Ефимова, К. А. Влияние препарата "Антимиопатик" на стабильность генетического материала телят красно-пестрой породы / К. А. Ефимова, В.

Н.Калаев, А. Е. Черницкий, Н. Н. Каверин // Мат. 23 Съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова (18–22 сентября 2017 г., Воронеж). – Воронеж: ИСТОКИ, 2017. – С. 2473–2475.

42. Ефимова, К. А. Динамика изменений уровня эритроцитов с микроядрами в периферической крови телят голштинской красно-пестрой породы в раннем постнатальном периоде / К. А. Ефимова, Е. А. Калаева, В. Н. Калаев, А. Е. Черницкий // Мат. Междунар. науч.-практ. конф. "Достижения в генетике, селекции и воспроизводстве сельскохозяйственных животных" (29-30 мая 2019 г., Санкт-Петербург – Пушкин). – Санкт-Петербург: ВНИИГРЖ, 2019. – С. 8–10.

43. Ефимова, К. А. Некоторые показатели биохимического и гематологического статуса телят в первый месяц после рождения в норме и при развитии респираторных заболеваний / К. А. Ефимова, В. Н. Калаев, Е. А. Калаева, А. Е. Черницкий // Мат. 23 Междунар. науч.-производств. конф. "Инновационные решения в аграрной науке – взгляд в будущее" (28-29 мая 2019 г.). – Майский: Издательство ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ, 2019а. – Т. 2. – С. 140-141.

44. Жеребилов, Н. И. Оценка физиологического состояния телят при включении в рацион пробиотика и селеносодержащего препарата / Н. И. Жеребилов, О. Б. Сеин, В. А. Челноков // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2012. – № 9. – С. 52 – 53.

45. Жиденова, А. Н. Межполовые различия по уровню активности интерфазных ядрышкообразующих районов хромосом у крупного рогатого скота / А. Н. Жиденова // Вестник Новосибирского государственного аграрного университета. – 2011. – Т. 3. – № 19. – С. 62–65.

46. Забалуев, Г. И. Белок, сахар и ферменты крови бычков при интенсивном откорме / Г. И. Забалуев // Межвуз. сб. науч. тр. "Лечение и профилактика внутренних незаразных болезней сельскохозяйственных животных". – М., 1991. – С. 20–22.

47. Заидов, Ф. А. Прогнозирование продуктивности крупного рогатого скота по активности ферментов переаминирования в крови / Ф. А. Заидов, М. Н.

Аберкулов, Р. А. Зайтов // Тр. Узбекского НИИ животноводства. – 1986. – Вып. 43. – С. 62–65.

48. Зеленев, Г. Н. Породные и возрастные особенности морфобиохимического состава крови сложных помесей крупного рогатого скота / Г. Н. Зеленев // Вопросы разведения, кормления и содержания сельскохозяйственных животных. – Ульяновск, 1983. – С. 57–61.

49. Землянухина, О. А. Сравнительный анализ методов определения активности и изоферментного спектра пероксидаз различного происхождения / О. А. Землянухина, В. Н. Калаев, В. С. Воронина // Успехи современного естествознания. – 2017. – № 9. – С. 13–22.

50. Ильинских, Н. Н. Микроядерный тест в оценке цитогенетической нестабильности / Н. Н. Ильинских, А. С. Ксенц, Е. Н. Ильинских, С. А. Васильев, В. Н. Манских, И. Н. Ильинских. – Томск : Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2011. – 312 с.

51. Калаева, Е. А. Динамика биохимических показателей сыворотки крови телят голштинской красно-пестрой породы Воронежского типа в первый месяц после рождения при применении биологически активных добавок / Е. А. Калаева, В. Н. Калаев, К. А. Ефимова, Н. Н. Каверин, А. Е. Черницкий // Сб. стат. 70-й междунар. науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы науки в агропромышленном комплексе". – Т. 1: Агробизнес. Ветеринарная медицина и зоотехния / под ред. Ю. В. Панкратова, Н. Ю. Парамоновой. — Караваево : Костромская ГСХА, 2019. — 249 с. – С. 146–150.

52. Калаева, Е. А. Динамика показателей белкового обмена и активности ядрышкообразующих районов лимфоцитов в первый месяц жизни у телят в норме и при развитии бронхопневмонии / Е. А. Калаева, В. Н. Калаев, К. А. Ефимова, Н. Н. Каверин, А. Е. Черницкий // Генетика и разведение животных. – 2019а. – № 1. – С. 34–42.

53. Калаева, Е. А. Теоретические основы и практическое применение математической статистики в биологических исследованиях и образовании : учеб-

ник / Е. А. Калаева, В. Г. Артюхов, В. Н. Калаев; Воронежский государственный университет. – Воронеж : Издательский дом ВГУ, 2016. – 284 с.

54. Калаева, Е. А. Факторы, детерминирующие становление белкового гомеостаза у телят в период новорожденности / Е. А. Калаева, В. Н. Калаев, К. А. Ефимова, А. Е. Черницкий, В. А. Сафонов // Достижения науки и техники АПК. – 2020. – Т. 34, № 3. – С.66–70.

55. Калаева, Е. А. Фенотипы гаптоглобина как маркеры стабильности показателей клеточного иммунитета у телят в период новорожденности / Е. А. Калаева, О.А. Землянухина, В. Н. Калаев, К. А. Ефимова, А. Е. Черницкий, Н. Н. Каверин, Е. А. Двурекова // Генетика и разведение животных. – 2018. – № 4. – С. 34-42.

56. Калаева, Е. А. Ядрышковые характеристики как маркер пневмонии у новорожденных телят красно-пестрой голштинской породы / Е. А. Калаева, В. Н. Калаев, К. А. Ефимова, А. Е. Черницкий, Н. Н. Каверин // Морфология. – 2019б. – Т. 155, вып. 2. – С. 140.

57. Кацы, Г. Д. Иммунологические и биохимические исследования крови телят-акклиматизантов породы Шароле и экологического поколения в условиях Донбасса / Г. Д. Кацы, Е. И. Ладыш // Modern Problems and Ways of Their Solution in Science, Transport, Production and Education (18-27 December 2012. – Режим доступа: <https://www.sworld.com.ua/konfer29/825.pdf>. (дата обращения 27.07.2021)

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

59. Ключникова, Н. Ф. Патент 2308187 Российская Федерация МПК А01К 67/02(2006.01). Способ прогнозирования жизнеспособности и продуктивного долголетия коров в условиях муссонного климата / Ключникова Н. Ф., Ключникова Е. М., Ключников М. Т. ; заявитель и патентообладатель Государственное научное учреждение Дальневосточный научно-исследовательский институт сельского хозяйства Российской Академии сельскохозяйственных наук. – № 2005124075/13 ; заявл. 28.07.2005 ; опубл. 20.10.2007, Бюл. № 29. – 5 с.

60. Ковалев, С. П. Клиническая диагностика внутренних болезней животных / С. П. Ковалев, А. П. Курдеко, Е. Л. Братушкина, А. А. Волков, Ю. К. Коваленок, С. Н. Копылов, К. Х. Мурзагулов, И. А. Никулин, В. Д. Раднатаров, Г. Г. Щербаков, А. А. Эленшлегер, А. В. Яшин. – Учебник для вузов, 5-е издание, стереотипное. – Санкт-Петербург: Издательство «Лань», 2021. – 540 с.
61. Ковалева, О. А. Цитогенетические аномалии в соматических клетках млекопитающих / О. А. Ковалева // Цитология и генетика. – 2008. – Т. 42, № 1. – С. 64–67.
62. Козлова, А. Е. Ферментные тесты и прогнозирование продуктивности у молодняка крупного рогатого скота / А. Е. Козлова // Кормление и разведение сельскохозяйственных животных. – Саранск, 1985. – С. 151–154.
63. Колмакова, Т.С. Использование микроядерного теста для оценки эффективности лечения аллергии у детей / Т. С. Колмакова, С. Н. Белик, Е. В. Моргуль, А. В. Севрюков. – Ростов–на–Дону : РостГМУ, 2013. – 31 с.
64. Кондрахин, И. П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики / И. П. Кондрахин. – М.: Колосс, 2004. – 520 с.
65. Корякина, Л. П. Показатели естественной резистентности и физиолого-биохимический статус крови у новорожденных телят / Л. П. Корякина, Н. И. Борисов // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М. К. Аммосова. – 2015. – № 5. – С. 23–30.
66. Косилов, В. И. Морфологические и биохимические показатели крови телок черно-пестрой породы и ее помесей / В. И. Косилов, А. Г. Джалов, Е. А. Никонова // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2016. – № 5 (61). – С. 77–80.
67. Котович, И. В. Сравнительная характеристика биохимических показателей крови коров черно-пестрой породы на начальном этапе разных лактационных периодов / И. В. Котович, О. П. Позывайло // Вестник МГПУ им. И. П. Шамякина. – 2015. – № . – С. 20–25.
68. Кочуева, Н. А. Активность ферментов сыворотки крови телят, полученных от высокопродуктивных коров костромской породы / Н. А. Кочуева, Е. А.

Смирнова // Труды Костромской государственной сельскохозяйственной академии. – 2015. – № 82. – С. 80–82.

69. Криштофорова, Б. В. Ветеринарная неонатология с основами репродуктологии : монография / Б. В. Криштофорова, Н. В. Саенко, В. В. Лемещенко. – Симферополь: Издательство «Полипринт», 2020. – 300 с.

70. Крюков, В. И. Анализ aberrаций хромосом у свиней и крупного рогатого скота: первые результаты цитогенетического мониторинга сельскохозяйственных животных Орловской области / В. И. Крюков, Р. Н. Ляшук, С. А. Цветинский // Вестник ОрелГАУ. – 2013. – Т. 11, № 6. – С. 44–48.

71. Кудрин, А. Г. Ферменты крови и прогнозирование продуктивности молочного скота / А. Г. Кудрин. – Мичуринск: Изд-во МичГАУ, 2006. – 144 с.

72. Кузник, Б. И. Общая гематология: гематология детского возраста: учебное пособие / Б. И. Кузник, О. Г. Максимова. — Ростов н/Д : Феникс, 2007. – 573 с/

73. Кулаичев, А. П. Методы и средства комплексного анализа данных / А.П. Кулаичев. – М.: НИЦ ИНФРА–М, 2016. – 511 с.

74. Кулаичев, А. П. О принципиальных искажениях метрических факторов в результате вращения / А. П. Кулаичев // Моделирование и анализ данных. – 2013. – № 1. – С. 78–87.

75. Курылева, Н. И. Изменчивость и наследуемость биохимических показателей крови у коров в высокопродуктивных стадах / Н. И. Курылева, Н. Н. Морозов // Использование интерьерных показателей в селекционно-племенной работе : Тр. ВНИИ разведения и генетики с.-х. животных. – Л., 1982. – С. 6–12.

76. Кухта, В. К. Биологическая химия: учебник / В. К. Кухта, Т. С. Морозкина, А. Д. Таганович– М. : БИНОМ, 2008. – 688 с.

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

78. Лемещенко, В. В. Особенности клинической морфологии висцеральных и иммунных органов новорожденных животных / В. В. Лемещенко, Б. В.

Криштофорова // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2018. – Т. 54, № 4. – С. 180–183.

79. Логинов, С. И. Количественный анализ ядрышкообразующих районов хромосом у крупного рогатого скота в норме и при патологии / С. И. Логинов, О. Н. Семенова, Н. И. Илюшина, С. Г. Куликова, Н. В. Унагаева // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2004. – № 3. – С.103–106.

80. Лосева, Т. В. Активность щелочной фосфатазы и липазы в сыворотке крови / Т. В. Лосева // Межвуз. сб. науч. тр. "Реактивность и адаптация животных" : – М., 1989. – С. 94–95.

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

82. Маурер, Г. Диск-электрофорез: теория и практика электрофореза в полиакриламидном геле / Г. Маурер. – М.: Мир, 1971. – 247 с.

83. Медведева, М. А. Клиническая ветеринарная лабораторная диагностика. Справочник для ветеринарных врачей / М. А. Медведева. – М.: Аквариум-Принт, 2013. – 416 с.

84. Меньшиков, В. В. Лабораторные методы исследования в клинике : Справочник / Под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 388 с.

85. Минченко, Б. И. Магний: клиническая значимость определения в сыворотке крови / Б. И. Минченко // Лабораторная медицина. – 1999. – № 2. – С. 73–77.

86. Мишанин, Ю. Ф. Динамика активности некоторых ферментов в крови телят постнатального периода / Ю. Ф. Мишанин, М. Ю. Мишанин // Тр. Кубанского госуд. аграрного ун-та. – 1995. – Вып. 349. – С. 83–85.

87. Мкртчян, Э. И. Возрастная изменчивость биохимических показателей крови крупного рогатого скота и их связь с молочной продуктивностью / Э. И. Мкртчян // Сб. науч. тр. "Проблемы промышленного животноводства в Алтайском крае" : – Новосибирск, 1983. – С. 95–103.

88. Назаров, П. Г. Реактанты острой фазы воспаления / П. Г. Назаров. – СПб.: Наука, 2001. – 422 с.
89. Нехаев, С. Г. Роль некоторых белков острой фазы в развитии интоксикационного синдрома / С. Г. Нехаев, Ю. И. Григорьев // Российский медико-биологический вестник академика И. П. Павлова. – 2009. – Т. 17, № 2. – С. 1–5.
90. Никитченко, И. Н. Взаимосвязь стрессоустойчивости животных с продуктивными качествами, биохимическими и физиологическими показателями / И. Н. Никитченко, В. И. Степанов, А. И. Клименко // Вестник с.-х. науки. – 1987. – № 1. – С. 82–86.
91. Никулина, Н. Б. Неспецифическая бронхопневмония телят : монография / Н. Б. Никулина, В. М. Аксенова. – Пермь: ФГБОУ ВПО Пермская ГСХА, 2012. – 136 с.
92. Ожередова, Н. А. Влияние ассоциаций пробиотических бактерий на гематологические и биохимические показатели крови у телят / Н. А. Ожередова, Н. В. Васильев // Научный журнал КубГАУ. – 2017. – Т. 126, № 2. – С. 1–10.
93. Павлов, Э.Д. Анализ ядрышек в интактных лимфоцитах периферической крови разных пород овец / Э. Д. Павлов, Н. Т. Мачкаева, П. М. Кленовицкий, Л. Г. Моисейкина // Зоотехния. – 2008. – № 3. – С. 29–30.
94. Папин, Н. Е. Активность ферментов в крови крупного рогатого скота симментальской и чёрно-пёстрой пород в зависимости от возраста / Н. Е. Папин // Сб. науч. тр. Воронежского с.-х. ин-та "Физиологические основы кормления сельскохозяйственных животных в условиях промышленной технологии". – Воронеж, 1983. – С. 46–50.
95. Переверзев, Д. Б. Биохимические показатели крови холмогорских и холмогор – голштинских телок / Д. Б. Переверзев, Р. К. Мещеряков // Сб. науч. тр. ВНИИ племенного дела "Селекция, кормление, содержание сельскохозяйственных животных и технология производства продуктов животноводства". – М., 1998. – Вып. 3. – С. 49–52.
96. Попов, С. В. Особенности краевой респираторной патологии молодняка крупного рогатого скота в Нижнем Поволжье / С. В. Попов, И. И. Калюжный, А.

А. Эленшлегер // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2020. – № 2 (184). – С. 108–116.

97. Поттириди, Ю. В. Микроядерный тест и условия воспроизводства крупного рогатого скота / Ю. В. Поттириди // Мат. 7 Московск. Междунар. конгр. "Биотехнология: состояние и перспективы развития" : – М. : Закрытое акционерное общество "Экспо-биохим-технологии", 2015. – С. 212–213.

98. Пронин, В. В. Характеристика морфологических и биохимических показателей крови телят черно-пестрой породы под влиянием йода и селена / В. В. Пронин, С. П. Фисенко, А. В. Пронин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины Н. Э. Баумана. – 2010. – С. 316 – 319.

99. Проскурина, И.К. Биохимия : учеб. для студ. учреждений высш. проф. образования / И. К. Проскурина. – М. : Издательский центр "Академия", 2012. – 336 с.

100. Рецкий, М. И. Метаболические адаптации телят в ранний постнатальный период / М. И. Рецкий, Г. Н. Блинецова, С. В. Шабунин. – Воронеж: Издательство ВГУ, 2010. – 228 с.

101. Сазонов, А. А. Современный подход к комплексному лечению бронхопневмонии у телят / А. А. Сазонов, С. В. Новикова // Молочное и мясное скотоводство. – 2015. – № 4. – С. 37–40.

102. Самбуров, Н. В. Оценка состояния метаболизма у высокопродуктивных коров / Н. В. Самбуров, Л. И. Кибкало, Е. Я. Лебедько // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2012. – № 1. – С. 83–86.

103. Сафонов, В. А. Концентрация глюкозы в крови молочных коров как индикатор супрессии овуляторной функции яичников после родов / В. А. Сафонов, А. Г. Нежданов, В. И. Михалев, А. М. Синева, К. А. Лободин, В. А. Лукина, Р. Ю. Панфилов // Молочное и мясное скотоводство. – 2020. – № 2. – С. 42–46.

104. Севастьянова, В. М. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови телят и нетелей разных пород / В. М. Севастьянова, Т. В. Лосева // Проблемы биологии и патологии сельскохозяйственных животных. – М., 1987. – С. 17–18.

105. Сивков, А. И. Гематологические и биохимические показатели крови коров различных генотипов / А. И. Сивков // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2006. – № 2. – С. 72–74.

106. Сидельников, А.И. Изменение параметров ядрышковых организаторов в клетках почечных канальцев после частичной нефрэктомии при использовании для ушивания операционной раны нитей кетгута / А. И. Сидельников, А. Н. Квочко, А. Ю. Криворучко, Е. В. Шаламова // Вестник АГАУ. – 2016. – № 5 (139). – С. 143–148. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmenenie-parametrov-yadryshkovyh-organizatorov-v-kletkah-pochechnyh-kanaltsev-posle-chastichnoy-nefrektomii-pri-ispolzovanii-dlya-1>.

107. Сидельникова, В. И. Индивидуальная реактивность гранулоцитарной системы новорожденных телят и ее роль в патогенезе воспалительных заболеваний дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта / В. И. Сидельникова, А. Е. Черницкий, А. И. Золотарев, М. И. Рецкий // Сельскохозяйственная биология. – 2015. – Т. 50. – С. 486–499.

108. Скрипкин, В. С. Активность ферментов в сыворотке овец в постнатальном онтогенезе условиях йододефицита / В. С. Скрипкин, А. С. Кузьминова, И.Ю. Цымбал, А.Н. Квочко // Международный вестник ветеринарии. – 2018. – № 4. – С. 124–128.

109. Скрипкин, В. С. Содержание микроэлементов в сыворотке крови овец и свиней в постнатальном онтогенезе в условиях йододефицита / В.С. Скрипкин, А. С. Кузьминова, И. Ю. Цымбал, А. Н. Квочко // Вестник современных исследований. – 2018. – № 11.7 (26). – С. 360–362.

110. Слепнева, Л.В. Механизм повреждения энергетического обмена при гипоксии и возможные пути его коррекции фумаратсодержащими растворами // Л. В. Слепнева, Г. А. Хмылова // Трансфузиология. – 2013. – № 2. – Режим доступа: <http://transfusion-web.ru/mekhanizm-povrezhdeniya-energeticheskogo-obmena-pri-gipoksii-i-vozmoznnyye-puti-yego-korreksii-fumaratsoderzhashchimi-rastvorami>.

111. Смирнов, О. К. Аминотрансферазный тест как признак подбора и отбора при селекции скота / О. К. Смирнов, А. П. Пасечник, С. М. Марутян // Бюллетень научных работ ВНИИ животноводства. – 1976. – Вып. 48. – С. 80–83.

112. Смирнов, О. К. Методика исследования ферментных тестов для раннего прогнозирования продуктивности сельскохозяйственных животных / О. К. Смирнов, А. П. Пасечник // Методические рекомендации по химическим и биохимическим исследованиям в зоотехнии. – М. : Дубровицы, 1972. – С. 3–26.

113. Солдатов, А. П. Изменение активности некоторых ферментов при мастите коров / А. П. Солдатов, Н. И. Дубинская, В. И. Остроухова // Доклады ВАСХНИЛ. – 1991. – №7. – С. 39–41.

114. Таранович, А. Здоровье телят – путь к успешному выращиванию высокопродуктивных животных / А. Таранович // Молочное и мясное скотоводство. – 2010. – № 1. – С. 17–19.

115. Тимин, О. А. Лекции по общей биохимии / О. А. Тимин. – 2020. – Режим доступа: <https://biokhimija.ru/obmen-aminokislrot/transaminazy.html>.

116. Трубникова, Е. В. Рибосомные гены у свиней крупной белой породы и их фенотипическое проявление / Е. В. Трубникова, А. Ю. Лебедев, В. П. Иванов, И. Ю. Шульгин, А. А. Белов, А. С. Белоус, Е. И. Ковтунова // Электронный журнал Auditorium. – 2015. – № 3(7). – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ribosomnye-geny-u-sviney-krupnoy-beloj-porody-i-ih-fenotipicheskoe-provlenie>.

117. Трухачев, В. И. Патент 2550870 С1 Российская Федерация, МПК G01N 1/30 (2006.01) G01N 33/48 (2006.01). Способ окраски мазков крови для микроскопического определения структурной организации и фаз активности клеток / Трухачев В. И. Квочко А. Н., Воронин М. А., Криворучко А. Ю., Копытко А. Ю., Некрасова И. И., Данников С. П., Хоришко П. А., Цыганский Р. А., Матюта М. А., Скрипкин В. С., Сидельников А. И., Шаламова Е. В. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Ставропольский государственный аграрный университет". № 2014112496/05 ; заявл. 31.03.2014 ; опубл. 20.05.2015, Бюл.

№ 14. – 11 стр.

118. Трухачев, В. И. Изменение параметров ядрышковых организаторов в клетках почечных канальцев после частичной нефрэктомии при использовании для ушивания операционной раны нитей «аллоплант» / В. И. Трухачев, А. И. Сидельников, А. Н. Квочко, Е. В. Шаламова // Вестник КрасГАУ. – 2016. – № 7. – С. 185–192. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmenenie-parametrov-yadryshkovyh-organizatorov-v-kletkah-pochechnyh-kanaltsev-posle-chastichnoy-nefrektomii-pri-ispolzovanii-dlya> (дата обращения: 27.07.2021).

119. Трухачев, В. И. Параметры областей ядрышковых организаторов в подоцитах почек индеек в постнатальном онтогенезе / В. И. Трухачев, А. Н. Квочко, Д. А. Сапрунов, С. П. Данников, А. Ю. Криворучко, В. С. Скрипкин, П. А. Хоришко, В. Я. Никитин // Изв. ТСХА. – 2019. – Вып. 5. – С. 138–148.

120. Тузов, И. Н. Интерьерные особенности ремонтного молодняка голштинской породы / И. Н. Тузов, В. А. Картунов, А. Н. Шевченко // Научный журнал КубГАУ. – 2018. – № 135 (01). – С. 1–15.

121. Чапайкина, З. И. Активность щелочной фосфатазы у помесей чёрнопёстрой породы в связи с возрастом / З. И. Чапайкина, В. П. Кондратьева // Интенсификация животноводства на базе промышленной технологии. – Ульяновск, 1984. – С. 135–137.

122. Черницкий, А. Е. Диагностика бронхопневмонии у телят в условиях фермы / А. Е. Черницкий, К. А. Ефимова, В. А. Сафонов // Достижения науки и техники АПК. – 2021. – Т. 35, № 5. – С. 59–64.

123. Черницкий, А. Е. Методическое пособие по прогнозированию и ранней диагностике респираторных болезней у телят / А. Е. Черницкий, Л. И. Ефанова, А. И. Золотарёв, А. Г. Шахов, С. В. Шабунин, М. И. Рецкий. – Воронеж: Истоки, 2013. – 48 с.

124. Черницкий, А. Е. Патологическое 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.

125. Шабунин, С. В. Практическое руководство по обеспечению продуктивного здоровья крупного рогатого скота / С. В. Шабунин, Ф. И. Василевич, А. Г. Нежданов, А. Г. Шахов, Н. Т. Климов, Ю. Н. Алехин, А. И. Золотарев, М. И. Рецкий, И. Т. Шапошников. – Воронеж: Издательство «Антарес», 2011. – 220 с.

126. 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.

127. Шакуров, М. Ш. Новокаиновые блокады в ветеринарии / М. Ш. Шакуров, С. В. Тимофеев, И. Г. Галимзянов. – М.: КолосС, 2007. – С. 33–39.

128. 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, А. В. Голубцов. – Воронеж: Издательство «Истоки», 2013. – 92 с.

129. Шкуратова, И. А. Факторы микроклимата и их влияние на организм молодняка крупного рогатого скота / И. А. Шкуратова, Н. А. Верещак, А. И. Белоусов, С. В. Малков, А. С. Красноперов, О. Ю. Опарина // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2019. – № 4. – С. 114–118.

130. Щербатый, З. Е. Активность ферментов и развитие молодняка с возрастом отдельных типов чёрно-пёстрого скота / З. Е. Щербатый // Науч.-техн. бюл. Украинского НИИ физиологии и биохимии с.-х. животных. – 1982. – Вып. 4(3). – С. 48–50.

131. Эйдригевич, Е. В. Интерьер сельскохозяйственных животных / Е. В. Эйдригевич, В. В. Раевская. – М.: Колос, 1978. – 254 с.

132. Эленшлегер, А. А. Влияние пробиотика «Велес 6.59» на биологические показатели крови при диспепсии новорожденных телят / А. А. Эленшлегер, А. А. Хэ // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2012. – № 11. – С. 77–78.

133. Ярилин, А. А. Основы иммунологии / А. А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.

134. Adams R. Hematologic values in newborn beef calves / R. Adams, F. B. Garry, B. M. Aldridge // *Am. J. Vet. Res.* – 1992. – Vol. 53, No 6. – P. 944–950.
135. Adams, J. N. Genetic analysis of haptoglobin polymorphisms with cardiovascular disease and type 2 diabetes in the diabetes heart study / J. N. Adams, A. J. Cox, B. I. Freedman, C. D. Langefeld, J. J. Carr, D. W. Bowden // *Cardiovascular Diabetology*. – 2013. – V. 12, № 31. – Available at: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-12-31>.
136. 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.
137. Bach, A. Associations between several aspects of heifer development and dairy cow survivability to second lactation / A. Bach // *Journal of Dairy Science*. – 2011. – Vol. 94, No 2. – P. 1052–1057.
138. Bachellerie, J.-P. Antisense snoRNA's a family of nucleolar RNAs with long complementarities to rRNA / J.-P. Bachellerie, B. Michot, M. Nicoloso, A. Balakin, J. Ni, M. J. Fournier // *Trends Biochem. Sci.* – 1995. – Vol. 20. – P. 261–264.
139. Bergman, R. N. Interaction of insulin and glucose in the control of hepatic glucose balance / R. N. Bergman, R. J. Bucolo // *Am. J. Physiol.* – 1974. – Vol. 227. – P. 1314–1322.
140. Bleul, U. Floppy kid syndrome caused by D-lactic acidosis in goat kids / U. Bleul, S. Schwantag, H. Stocker, L. Corboz, F. Grimm, M. Engels, N. Borel, H. Lutz, M. Schönmann, W. Kähn // *J. Vet. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 20, No 4. – P. 1003–1008.
141. Boediker, R. Die Bestimmung der GGT im Serum als Indikator für die Kolostralmilchversorgung des Kalbes / R. Boediker // *Tierärztliche Umschau*. – 1991. – Vol. 46, No 4. – P. 190–194.
142. Bostedt, H. Vergleichende Untersuchung über die Entwicklung des Enzymprofils im Blut von Kalbern und Lamern in der neonatalen Adaptationsperiode / H. Bostedt // *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*. – 1983. – Vol. 96, No 12. – P. 431–438.

143. Bostedt, H. Zur dynamik der Blutserumkonzentration von Kalzium und Magnesium sowie der Spurenelemente Eisen, Kupfer und Zink in den ersten Lebenswochen des Kalbes / H. Bostedt, P. Schramel // Tierärztliche Umschau. – 1982. – Vol. 37, No. 7. – P. 471–476.

144. Bouda, J. Biochemical and hematological reference values in calves and their significance for health control / J. Bouda, P. Jagoš // Acta Veterinaria Brno. – 1984. – Vol. 53, No. 3-4. – P. 137–142.

145. Boulay, G. Preoperative cow-side lactatemia measurement predicts negative outcome in Holstein dairy cattle with right abomasal disorders / G. Boulay, D. Francoz, E. Doré, S. Dufour, M. Veillette, M. Badillo, A.-M. Bélanger, S. Buczinski // J. Dairy Sci. – 2014. – Vol. 97. – P. 212–221.

146. Braun, J. P. Early variations of gamma-glutamyl transferase in newborn calves – a test of colostrum intake / J. P. Braun, D. Tainturier, C. Laugier, P. Bénard, J. P. Thouvenot, A. G. Rico // J. Dairy Sci. – 1982. – Vol. 65, No 11. – P. 2178–2181.

147. Brendan, J. Combined biomarkers discriminate a low likelihood of bacterial infection among surgical intensive care unit patients with suspected sepsis / J. Brendan // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 85, No 1. – P. 109–115.

148. Brun-Hansen, H. C. Hematologic values in calves during the first 6 months of life / H. C. Brun-Hansen, A. H. Kampen, A. Lund // Veterinary Clinical Pathology. – 2006. – Vol. 35, No 2. – P. 182–187.

149. 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. – P. 306–318.

150. 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.

151. Chacon, G., Effect of transport stress on physiological responses of male bovines / G. Chacon, S. Garcia-Belenguer, M. Villarroel // *Deut. Tierarztl. Woch.* – 2005. – Vol. 112. – P. 465–469.

152. Chan, J. P. Serum Haptoglobin Concentration in Cattle / J. P. Chan, C. C. Chu, H. P. Fung, S. T. Chuang, Y. C. Lin, R. M. Chu, S. L. Lee // *J. Vet. Med. Sci.* – 2004. – Vol. 66. – P. 43–46.

153. Cooper, G. M. The Nucleolus // *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. – Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2000. – Available at: ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9939/.

154. Coghe, J. Validation and prognostic value of plasma lactate measurement in bovine respiratory disease / J. Coghe, C. H. Uystepuyst, F. Bureau, J. Detilleux, T. Art, P. Lekeux // *Vet. J.* – 2000. – Vol. 160. – P. 139–146.

155. Delanghe, J. R. Haptoglobin polymorphism: a key factor in the proatherogenic role of B cells? // J. R. Delanghe, M. R. Langlois, M. L. De Buyzere // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 217. – P. 80–82.

156. DeLong, E. R. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach / E. R. DeLong, D. M. DeLong, D. L. Clarke-Pearson // *Biometrics*. – 1988. – Vol. 44. – P. 837–845.

157. Egli, C. P. Clinical, hematological, metabolic and endocrine traits during the first three months of life of suckling simmentaler calves held in a cow-calf operation / C. P. Egli, J. W. Blum // *J. Vet. Med.: Ser. A.* – 1998. – Vol. 45, No. 2. – P. 99–118.

158. Fagoonee, S. Plasma protein haptoglobin modulates renal iron loading / S. Fagoonee, J. Gburek, E. Hirsch, S. Marro, S. K. Moestrup, J. M. Laurberg, E. I. Christensen, L. Silengo, F. Altruda, E. Tolosano // *Am. J. Pathol.* – 2005. – Vol. 166, No 4. – P. 973–983.

159. Farley-Barnes, K. I. Diverse Regulators of Human Ribosome Biogenesis Discovered by Changes in Nucleolar Number / K. I. Farley-Barnes [et al.] // *Cell Reports*. – 2018. – Vol. 22. – P. 1923–1934.

160. Gast, M.-C. W. Haptoglobin phenotype is not a predictor of recurrence free survival in high-risk primary breast cancer patients / M.-C. W. Gast, H. van Tinteren,

M. Bontenbal, R. Q. van Hoesel, M. A. Nooij, S. Rodenhuis, P. N. Span, V. C. Tjan-Heijnen, E. G. de Vries, N. Harris, J. W. Twisk, J. H. Schellens, J. H. Beijnen // *BMC Cancer*, 2008. – Vol. 8. – P. 389. – Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2627917/>.

161. Goodger, B. H. Preliminary characterization of the bovine polymeric Hb-binding protein and comparison of some properties with human haptoglobins / B. H. Goodger // *The Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*. – 1972. – Vol. 50. – P. 11–20.

162. Greator, J. C. Studies on the haematology of calves from birth to one year of age / J. C. Greator // *British Veterinary Journal*. – 1957. – Vol. 110, No 4. – P. 120–138.

163. Guetta, J. Haptoglobin genotype modulates the balance of Th1/Th2 cytokines produced by macrophages exposed to free hemoglobin / J. Guetta, M. Strauss, N. S. Levy, L. Fahoum, A. P. Levy // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 191. – P. 48–53.

164. Guterbock, W. M. The impact of BRD: the current dairy experience / W. M. Guterbock // *Anim. Health. Res. Rev.* – 2014. – Vol. 15. – P. 130–134.

165. Hall, K. E. Multicenter prospective evaluation of dogs with trauma / K. E. Hall, M. K. Holowaychuk, C. R. Sharp, E. Reineke // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 2014. – Vol. 244, No 3. – P. 300–308.

166. Hammon, H. M. Feed intake patterns, growth performance and metabolic and endocrine traits in calves fed unlimited amounts of colostrum and milk by automate, starting in the neonatal period / H. M. Hammon, G. Schiessler, A. Nussbaum, J. W. Blum // *Journal of Dairy Science*. – 2002. – Vol. 85, No 12. – P. 3352–3362.

167. Hammon, H.M. Metabolic and endocrine traits of neonatal calves are influenced by feeding colostrum for different durations or only milk replacer / H. M. Hammon, J. W. Blum // *The Journal of Nutrition*. – 1998. – Vol. 128, No 3. – P. 624–632.

168. Hanschke, G. Blutuntersuchungen bei klinisch gesunden Kalbern im subtropischen Klima (Marokko) / G. Hanschke, C. Schulz // *Tierrztliche Umschau*. – 1982. – Vol. 37, No. 8. – P. 554–563.

169. Harvey, J. W. The erythrocyte: physiology, metabolism, and biochemical disorders // *Clinical biochemistry of domestic animals* / J. W. Harvey, J. J. Kaneko, M. L. Bruss (Ed.). – San Diego, California, 1997. – P. 157–203.

170. 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.

171. Herosimczyk, A. Effect of age and food intake on the selected blood plasma/serum proteins in calves during the early postnatal period / A. Herosimczyk, A. Lepczyński, M. Ozgo, W. F. Skrzypczak // *Med. Weter.* – 2012. – Vol. 68. – P. 265–268.

172. Holahan, M. L. The association of blood lactate concentration with outcome in dogs with idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: 173 cases (2003–2006) / M. L. Holahan, A. J. Brown, K. J. Drobatz // *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)*. – 2010. – Vol. 20, No 4. – P. 413–420.

173. Howell, W. Controlled silver staining of nucleus organizer regions with a protective colloidal developer: in a one step method / W. Howell, D. Black // *Experientia*. – 1980. – Vol. 36. – P. 1014–1015.

174. Hugi, D. Blood metabolites and hormones – especially glucose and insulin – in veal calves: Effects of age and nutrition / D. Hugi, S. H. Gut, J. W. Blum // *J. Vet. Med.: Ser. A*. – 1997. – Vol. 44, No 7. – P. 407–416.

175. Iadevaia, V. mTORC1 signaling controls multiple steps in ribosome biogenesis / V. Iadevaia, R. Liu, C. G. Proud // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2014. – Vol. 36. – P. 113–120.

176. Ignătescu (Țîmpău), R.-M. A Review of the Adaptation of the Newborn Calf to its Environment / R.-M. Ignătescu (Țîmpău) A.-M. Goanță, A. Mihai, L. Ioniță // *Scientific Papers. Series D. Animal Science*. – 2018. – Vol. 61, No 1. – P. 52–57.

177. Jain, N. C. Cattle: Normal Hematology with Comments on Response to Disease // *Schalms veterinary hematology* / O. W. Schalm, N. C. Jain (Ed.) – Philadelphia, 1986. – P. 178–207.

178. Jastrzebski, K. Coordinate regulation of ribosome biogenesis and function by the ribosomal protein S6 kinase, a key mediator of mTOR function / K. Jastrzebski, K. M. Hannan, E. B. Tchoubrieva // *Growth Factors*. – 2007. – Vol. 25. – P. 209–226.
179. Jayle, M. F. Electrophoresis of haptoglobin and of its hemoglobin complex / M. F. Jayle, G. Boussier, J. Badin // *Soc. Chim. Biol.* – 1952. – Vol. 34. – P. 1063–1069.
180. Jazbec, I. Dinamika krvne slike pri teletih v pitanju na belo meso / I. Jazbec, V. Gregorović, F. Skušek // *Zbornik Biotehniške Fakultete Univerze Ljubljana, Veterina*. – 1973. – Vol. 10, No 1. – P. 96–107.
181. Jazbec, I. Klinično laboratorijska diagnostika / I. Jazbec (Ed.) – Ljubljana, Slovenija, 1990. – P. 82–206.
182. Johnston, K. Plasma lactate as a predictor of colonic viability and survival after 360 degrees volvulus of the ascending colon in horses / K. Johnston, S. J. Holcombe, J. G. Hauptman // *Vet. Surg.* – 2007. – Vol. 36, No 6. – P. 563–567.
183. Kalaeva, E. Protein metabolic changes and lymphocytes nucleolus organizer regions activity in neonatal calves during respiratory diseases development / E. Kalaeva, V. Kalaev, K. Efimova, A. Chernitskiy, V. Safonov // *Veterinary World*. – 2019. – Vol. 12, No 10. – P. 1657–1667.
184. Kalaeva, E. The influence of haptoglobin phenotype on differential leukocyte count in neonatal calves / E. Kalaeva, O. Zemlyanukhina, V. Kalaev, K. Efimova, A. Chernitskiy, N. Kaverin, V. Safonov // *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* – 2019a. – Vol. 43, No 2. – P. 177–185.
185. Kaneko, J. J. Serum proteins and the disproteinemias // *Clinical biochemistry of domestic animals* / J. J. Kaneko, J. W. Harvey, M. L. Bruss (Ed.). – San Diego, California, 1997. – P. 117–138.
186. Kim, Y.-M. Reference ranges of hematology and lymphocyte subsets in healthy Korean native cattle (Hanwoo) and Holstein dairy cattle / Y.-M. Kim, J.-A. Lee, B.-G. Jung, T.-H. Kim, B.-J. Lee, G.-H. Suh // *Anim. Sci. J.* – 2016. – Vol. 87, No. 6. – P. 796–801.

187. Kirovski, D. Endocrine and Metabolic Adaptations of Calves to Extra-Uterine Life / D. Kirovski // *Acta Veterinaria-Beograd.* – 2015. – Vol. 65, No 3. – P. 297–318.
188. Klee, W. Untersuchungen über die Nierenfunktion bei gesunden und bei an akutem Durchfall erkrankten Kalbern / W. Klee // *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin* / W. Kraft, U. M. Durr (Ed.) – Stuttgart, Germany : Schattauer, 1985. – P. 194–195.
189. Klinkon, M. Haematological profile of neonatal white & black calves with regard to age and sex / M. Klinkon // *Comparative Haematology International.* – 2000. – Vol. 10, No 4. – P. A4.
190. 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.
191. 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.
192. Kraft, W. *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin* / W. Kraft, U. M. Durr (Ed.) – Stuttgart, Germany: Schattauer, 1999. – 325 p.
193. Kraut, J.A. Lactic acidosis / J. A. Kraut, N. E. Madias // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, No 24. – P. 2309–2319.
194. Kurosky, A. Covalent structure of human haptoglobina: A serine protease / A. Kurosky, D. R. Barnett, T. H. Lee, B. Touchstone, R. E. Hay, M. S. Arnott, B. H. Bowman, W. M. Fitch // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1980. – Vol. 77. – P. 3388–3392.
195. Kurz, M. M. Physiology and management; carbohydrate, enzyme, and hematology dynamics in newborn calves / M. M. Kurz, L. B. Willett // *J. Dairy Sci.* – 1991. – Vol. 74, No. 7. – P. 2109–2118.
196. Lai, Y. A. Evidence of tandem repeat and extra thiol-groups in the polymeric formation of bovine haptoglobin: a unique structure of Hp 2-2 phenotype / Y. A. Lai, I.

H. Lai, C. F. Tseng, J. L., Simon J. T. Mao // *J. Biochem. Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 40. – P. 1028–1038.

197. Langlois, M. R. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans / M. R. Langlois, J. R. Delanghe // *Clin. Chem.* – 1996. – Vol. 42. – P. 1589–1600.

198. Levy, A. P. et al. Haptoglobin: basic and clinical aspects / A. P. Levy, R. Asleh, S. Blum, N.S. Levy, R. Miller-Lotan, S. Kalet-Litman, Y. Anbinder, O. Lache, F. M. Nakhoul, R. Asaf, D. Farbstein, M. Pollak, Y.Z. Soloveichik, M. Strauss, J. Alshiek, A. Livshits, A. Schwartz, H. Awad, K. Jad, H. Goldenstein // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2010. – Vol. 12, No 2. – P. 293–304.

199. Lorenz, I. Determination of D-lactate in calf serum samples – an automated enzymatic assay / I. Lorenz, I. Hartmann, A. Gentile // *Comp. Clin. Path.* – 2003. – Vol. 12. – P. 169–171.

200. Lorenz, I. D-Lactic acidosis in calves / I. Lorenz // *Vet. J.* – 2009. – Vol. 179. – P. 197–203.

201. Lorenz, I. Influence of D-lactate on metabolic acidosis and on prognosis in neonatal calves with diarrhea / I. Lorenz // *J. Vet. Med. Ser. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.* – 2004. – Vol. 51. – P. 425–428.

202. Lorenz, I. Investigations on the association of D-lactate blood concentrations with the outcome of therapy of acidosis, and with posture and demeanour in young calves with diarrhea / I. Lorenz, S. Vogt // *J. Vet. Med. Ser. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.* – 2006. – Vol. 53. – P. 490–494.

203. Maach, L. Hemozytologische und hemobiochemische Untersuchungen bei schwarzbunten, klinisch gesunden Aufzuchtkelbern in Marokko / L. Maach, H. D. Grunder, A. Faio // *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift.* – 1991. – Vol. 98, No 3. – P. 77–116.

204. Maach, L. Klinische und hematologische Untersuchungen bei schwarzbunten an Durchfall erkrankten neugeborenen Aufzuchtkelbern in Marokko / L. Maach, H. D. Grunder, A. Boujija // *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift.* – 1992. – Vol. 99, No 4. – P. 133–140.

205. Maden, B. E. Eukaryotic ribosomal RNA the recent excitement in the nucleotide modification problem / B. E. Maden, J. M. Hughes // *Chromosoma*. – 1997. – Vol. 105. – P. 391–400.

206. Maeda, N. DNA polymorphisms in the controlling region of the human haptoglobin genes: A molecular explanation for the haptoglobin 2-1 modified phenotype / N. Maeda // *Am. J. Hum. Genet.* – 1991. – Vol. 49. – P. 158–166.

207. Mazumder, N. K. Studies on genetic variability and interrelationships of some important blood enzyme levels in crossbred cattle / N. K. Mazumder, A. Mazumder // *Indian. J. Anim. Sci.* – 1988. – Vol. 58, No 2. – P. 242–245.

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

209. McEvan, A. D. A turbidity test for the estimation of immune globulin levels in neonatal calf serum / A. D. McEvan, E. W. Fisher, I. E. Selman, W. J. Penhale // *Clinica chimica acta*. – 1970. – Vol. 27. – P. 155–163.

210. McGuirk, S. M. Timely diagnosis of dairy calf respiratory disease using a standardized scoring system / S. M. McGuirk, S. F. Peek // *Anim. Health Res. Rev.* – 2014. – Vol. 15, No 2. – P. 145–147.

211. Menge, C. Phenotypical characterization of peripheral blood leucocytes in the newborn calf / C. Menge, B. Neufeld, W. Hirt, R. Bauerfeind, G. Baljer, L. H. Wieler // *Zbl. Vet. Med. B.* – 1999. – Vol. 46. – P. 559–565.

212. Mitchell, N. C. S6 kinase is essential for MYC-dependent rDNA transcription in *Drosophila* / N. C. Mitchell, E. B. Tchoubrieva, A. Chahal, S. Woods, A. Lee, J. I. Lin, L. Parsons, K. Jastrzebski, G. Poortinga, K. M. Hannan, R. B. Pearson, R. D. Hannan, L. M. Quinn // *Cell. Signal.* – 2015. – Vol. 27. – P. 2045–2053.

213. Mizock, B.A. Lactic acidosis in critical illness / B. A. Mizock, J. L. Falk // *Crit. Care Med.* – 1992. – Vol. 20, No 1. – P. 80–93.

214. Moestrup, S. K. CD163: a regulated hemoglobin scavenger receptor with a role in the anti-inflammatory response // S. K. Moestrup, H. J. Moller // *Ann. Med.* – 2004. – Vol. 36. – P. 347–354.

215. Mohri, M. Effect of parenteral supply of iron on RBC parameters, performance, and health in neonatal dairy calves / M. Mohri, S. Poorsina, R. Sedaghat // *Biological Trace Element Research*. – 2010. – Vol. 136, No 1. – P. 33–39.

216. Mohri, M. Hematology and serum biochemistry of Holstein dairy calves: Age related changes and comparison with blood composition in adults / M. Mohri, K. Sharifi, S. Eidi // *Research in Veterinary Science*. – 2007. – Vol. 83, No 1. – P. 30–39.

217. Mooney, E. Plasma lactate concentration as a prognostic biomarker in dogs with gastric dilation and volvulus / E. Mooney, C. Raw, D. Hughes // *Top Companion Anim. Med*. – 2014. – Vol. 29, No 3. – P. 71–76.

218. Moosavian, H. R. Effect of parenteral over-supplementation of vitamin A and iron on haematology, iron biochemistry, weight gain, and health of neonatal dairy calves / H. R. Moosavian, M. Mohri, H. A. Seifi // *Food and Chemical Toxicology*. – 2010. – Vol. 48, No 5. – P. 1316–1320.

219. Morris, D. D. Endotoxemia in neonatal calves given antiserum to a mutant *Escherichia coli* (J-5) / D. D. Morris, J. S. Cullor, R. H. Whitlock, M. Wickstrom, L. B. Corbeil // *Am. J. Vet. Res*. – 1986. – Vol. 47. – P. 2554–2565.

220. Muri, C. Hematological, metabolic and endocrine effects of feeding vitamin A and lactoferin in neonatal calves / C. Muri, T. Schottstedt, H. M. Hammon, E. Meyer, J. W. Blum // *J. Dairy Sci*. – 2005. – Vol. 88, No 3. – P. 1062–1077.

221. Nagy, O. Age-related changes in the concentrations of serum proteins in calves / O. Nagy, C. Tóthová, G. Kováč // *Journal of Applied Animal Research*. – 2014. – Vol. 42, No 4. – P. 451–458.

222. Naylor, J. M. Plasma total protein measurement for prediction of disease and mortality in calves / J. M. Naylor, D. S. Kronfeld, S. Bech-Nielsen, R. C. Bartholomew // *J. Am. Vet. Med. Assoc*. – 1977. – Vol. 171. – P. 635–638.

223. Naylor, J. M. Severity and nature of acidosis in diarrheic calves over and under one week of age / J. M. Naylor // *Can. Vet. J*. – 1987. – Vol. 28. – P. 168–173.

224. Nevo, S. S. Association between response to typhoid vaccination and known genetic markers / S. S. Nevo, H. E. Sutton // *Am. J. Hum. Genet*. – 1968. – Vol. 20. – P. 461–469.

225. Ollivett, T. L. On-farm use of ultrasonography for bovine respiratory disease / T. L. Ollivett, S. Buczinski // *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* – 2016. – Vol. 32, No 1. – P. 19–35.
226. Ozgo, M. Defining the blood plasma protein repertoire on seven day old dairy calves – a preliminary study / M. Ozgo, A. Lepczynski, A. Herosimczyk // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 62. – P. 313–319.
227. Pardon, B. Prediction of respiratory disease and diarrhea in veal calves based on immunoglobulin levels and the serostatus for respiratory pathogens measured at arrival / B. Pardon, J. Alliët, R. Boone, S. Roelandt, B. Valgaeren, P. Deprez // *Prev. Vet. Med.* – 2015. – Vol. 120. – P. 169–176.
228. Perino, L. J. Serum γ - glutamiltransferase activity and protein concentration at birth and after suckling in calves with adequate and inadequate passive transfer of immunoglobulin G / L. J. Perino, R. L. Sutherland, N. E. Woollen // *Am. J. Vet. Res.* – 1993. – Vol. 54, No 1. – P. 56–59.
229. Petersen, H. H. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry / H. H. Petersen, J. P. Nielsen, P.M. Heegaard // *Vet. Res.* – 2004. – Vol. 35. – P. 163–187.
230. Piccione, G. Influence of age on profile of serum proteins in the calf. / G. Piccione, S. Casella, C. Giannetto, I. Vazzana, P. P. Niutta P.P., E. Giudice // *Acta Vet.* – 2009. Vol. 59. – P. 413–422.
231. Radcliffe, M. Evaluation of L-lactate and cardiac troponin I in horses undergoing emergency abdominal surgery / R. M. Radcliffe T. J. Divers, D. J. Fletcher, H. Mohammed, M. S. Kraus // *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)*. – 2012. – Vol. 22, No 3. – P. 313–319.
232. Rea, D. E. Prediction of calf mortality by use of tests for passive transfer of colostral immunoglobulin / D. E. Rea, J. W. Tyler, D. D. Hancock, T. E. Besser, L. Wilson, D. S. Krytenberg, S. G. Sanders // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 1996. – Vol. 208. – P. 2047–2049.

233. Reece, W.O. Blood studies and performance among calves reared by different methods / W. O. Reece, D. K. Hotchkiss // *J. Dairy Sci.* – 1987. – Vol. 70, No 8. – P. 1601–1611.

234. Reynolds, C. K. Absorption and delivery of nutrients for milk protein synthesis by portal-drained viscera / C. K. Reynolds, D. L. Harmon, M. J. Cecava // *J. Dairy Sci.* – 1994. – Vol. 77. – P. 2787–2808.

235. Reynolds, C. K. Glucose Balance in Cattle / C. K. Reynolds // *Florida Ruminant Nutrition Symposium*, 2005. – P. 143–154. – Available at: <https://animal.ifas.ufl.edu/apps/dairymedia/rns/2005/Reynolds.pdf>.

236. Rosol, T. J. Calcium regulating hormones and diseases of abnormal mineral (calcium, phosphorus, magnesium) metabolism / T. J. Rosol, C. C. Capen // *Clinical biochemistry of domestic animals* / J. J. Kaneko, J. W. Harvey, M. L. Bruss (Ed.). – San Diego, California, 1997. – P. 619–702.

237. Saeed, S. A. Dual inhibition of cyclooxygenase and lipoxygenase by human haptoglobin: its polymorphism and relation to hemoglobin binding / S. A. Saeed, N. Ahmad, S. Ahmed // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. – Vol. 353. – P. 915–920.

238. Satzinger, H. Theodor and Marcella Boveri: chromosomes and cytoplasm in heredity and development / H. Satzinger // *Nat. Rev. Genet.* – 2008. – Vol. 9. – P. 231–238.

239. Scheer, U. Structure and function of the nucleolus / U. Scheer, R. Hock // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1999. – Vol. 11. – P. 385–390.

240. Scheidegger, H. R. Veränderungen des Roten Blutbildes und der Serumeisen-Konzentration bei Simmentaler Kalbern / H. R. Scheidegger // *Schweizer Archiv für Tierheilkunde.* – 1973. – Vol. 115, No 11. – P. 483–497.

241. Schmid, W. The micronucleus test / W. Schmid // *Mutat. Res.* – 1975. – No 31. – P. 9–15.

242. Shaw, P. J. The nucleolus / P. J. Shaw, E. G. Jordan // *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* – 1995. – Vol. 11. – P. 93–121.

243. 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.

244. Steinhardt, M. Reaktionen von Milchrindkalbern auf ACTH-Applikation und Flussnahrungsaufnahme an verschiedenen Alterspunkten vor und während der Aufzucht am Trankeautomaten – Plasmacortisol, Speichelcortisol, hamatologische, metabolische Variablen und Herzschlagfrequenz / M. Steinhardt, H. H. Thielscher // *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift.* – 2000b. – Vol. 107, No 5. – P. 180–187.

245. Steinhardt, M. Tiergerechte Haltung und physiologische Funktionen von Tieren / M. Steinhardt, H.H. Thielscher // *Tierärztliche Umschau.* – 2000г. – Vol. 55, No 4. – P. 189–198.

246. Steinhardt, M. Klinischchemische Blutwerte bei neugeborenen Kalbern / M. Steinhardt, I. Gollnast, M. Langanke, U. Bünger, J. Kutschke // *J. Tierärztliche Praxis.* – 1993. – Vol. 21, No.4. – P. 295–301.

247. Steinhardt, M. Physiologische Variablen und Wachstumsleistung bei Saugkalbern der Mutterkuhhaltung in den ersten beiden Lebensmonaten / M. Steinhardt, H. H. Thielscher // *Tierärztliche Umschau.* – 2000a. – Vol. 55, No 7. – P. 380–389.

248. Steinhardt, M. Reaktionen von Milchrindkalbern auf Flussnahrung Aufnahme an verschiedenen Alterspunkten vor und während der Aufzucht / M. Steinhardt, H. H. Thielscher // *Tierärztliche Umschau.* – 2000б. – Vol. 55, No. 12. – P. 663–673.

249. Suetrong, B. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management / B. Suetrong, R. W. Keith // *Chest.* – 2016. – Vol. 149, No 1. – P. 252–261.

250. Swanson, J. Cattle transport: historical, research, and future perspectives / J. Swanson, J. Morrow-Tesch // *J. Anim. Sci.* – 2001. – Vol. 79 (E-Suppl.). – P. E102–E109.

251. Terosky, T.L. Effects of individual housing design on special fed Holstein veal calf growth performance, hematology and carcass characteristics / T.L. Terosky, L.

L. Wilson, C. L. Stull, W. R. Stricklin // *J. Anim. Sci.* – 1997. – Vol.75, No.7. – P. 1697–1703.

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

253. Todd, S. E. Effects of food withdrawal and transport on 5- to 10-day-old calves / S. E. Todd, D. J. Mellor, K. J. Stafford, N. G. Gregory, R. A. Bruce, R. N. Ward // *Res. Vet. Sci.* – 2000. – Vol. 68. – P. 125–134.

254. Tóthová, C. The concentrations of selected blood serum proteins in calves during the first three months of life / C. Tóthová, O. Nagy, V. Nagyová, G. Kováč // *Acta Vet. Brno.* – 2016. – Vol. 85. – P. 033–040.

255. Tripathi, V. B. Transaminases and phosphatases in semen plasma of jersey and crossbred bulls / V. B. Tripathi, S. S. Studies // *Indian Vet. J.* – 1987. – Vol. 64, No 12. – P. 1053–1056.

256. Truhakhev, V. Dynamics of morphofunctional activity of blood lymphocytes of Stavropol breed sheep in postnatal ontogenesis and during pregnancy / V. Truhachev, V. Skripkin, A. Kvochko, T. Derezhina, A. Kuzminova, I. Cymbal, N. Fedota // *Proc. of 12th international scientific conference on agricultural machinery industry, interagromash (Rostov-on-Don, 10–13 September, 2019).* – Rostov-on-Don, 2019. – P. 012060.

257. Tyler, J. W. Use of serum protein concentration to predict mortality in mixed-source dairy replacement heifers / J. W. Tyler, D. D. Hancock, S. E. Wiksie, S. L. Holler, J. M. Gay, C. C. Gay // *J. Vet. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 12, No 2. – P. 79–83.

258. Tyler, H. Hypoxia in neonatal calves: effect on selected metabolic parameters / H. Tyler, H. Ramsey // *J. Dairy. Sci.* – 1991. – Vol. 74. – P. 1957–1962.

259. Tyler, J. W. Detection of low serum immunoglobulin concentrations in clinically ill calves / J. W. Tyler, S. M. Parish, T. E. Besser, D. C. Van Metre, G. M. Barrington, J. R. Middleton // *Journal of Veterinary Internal Medicine.* – 1999. – Vol. 13, No 1. – P. 40–43.

260. Tyler, J. W. Evaluation of 3 assays for failure of passive transfer in calves / J. W. Tyler, D. D. Hancock, S. M. Parish // *J. Vet. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 10, No. 5. – P. 304–307.
261. Underwood, E. J. The mineral nutrition of the livestock. / E. J. Underwood, N. F. Suttle. – Wallingford, United Kingdom, 2001. – P.105–397.
262. Van Vlierberghe, H. Haptoglobin polymorphism and iron homeostasis in health and in disease / H. Van Vlierberghe, M. Langlois, J. Delanghe // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 345. – P. 35–42.
263. Villarroel, A. Factors Affecting Serum Total Protein and Immunoglobulin G Concentration in Replacement Dairy Calves / A. Villarroel, T. B. Miller, E. D. Johnson, K. R. Noyes, J. K. Ward // *Adv. Dairy Res.* – 2013. – Vol. 1. – P. 106.
264. Vitalis, Z. Phenotypic polymorphism of haptoglobin: A novel risk factor for the development of infection in liver cirrhosis / Z. Vitalis, I. Altorjay, I. Tornai, K. Palatka, S. Kacska, E. Palyu, D. Tornai, M. Udvardy, J. Harsfalvi, T. Dinya, G. Veres, P. L. Lakatos, M. Papp // *Human Immunology.* – 2011. – V. 72. – P. 348–354.
265. Viu, J. Acid base imbalances in ill neonatal foals and their association with survival / J. Viu, L. Armengou, J. Ríos, C. Cesarini, E. Jose-Cunilleras // *Equine Vet. J.* – 2017. – Vol. 49, No 1. – P. 51–57.
266. Warner, J. R. The nucleolus and ribosome formation / J. R. Warner // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1990. – Vol. 2. – P. 521–527.
267. Weinstein, L. B. Guided tours from precursor snoRNA to functional snoRNP / L. B. Weinstein, J. A. Steitz // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1999. – Vol. 11. – P. 378–384.
268. Wenzel, S. Phenotypes and endotypes: emerging concepts on asthma heterogeneity. *Global Atlas of Asthma* / Ed. C. A. Akdis, I. Agache. – 2013. – P. 34–35.
269. Whitaker, D. A. Interpretation of metabolic profiles in dairy cows / D. A. Whitaker // *Cattle Practice.* – 1997. – Vol. 5, No 1. – P. 57–60.
270. Wilson, L. Blood, growth, and other characteristics of special-fed, veal calves in private cooperation herds / L. Wilson, C. Egan, T. J. Drake // *Dairy Sci.* – 1994. – Vol. 77. – P. 2477–2485.

271. Wilson, L. Characteristics of veal calves upon arrival, at 28 and 84 days, and at end of the production cycle / L. Wilson, J. L. Smith, D. L. Smith, D. L. Swanson, T. R. Drake, D. R. Wolfgang, E. F. Wheeler // *J. Dairy Sci.* – 2000. – Vol. 83. – P. 843–854.

272. 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.

273. Wobeto, V. P. A. Polymorphism of human haptoglobin and its clinical importance / V. P. A. Wobeto, T. R. Zaccariotto, M. F. Sonati // *Genetics and Molecular Biology.* – 2008. – Vol. 31, No 3. – P. 602–620.

274. Yoshino, K. Purification of a protein from serum of cattle with hepatic lipidosis, and identification of the protein as haptoglobin / K. Yoshino, N. Katoh, K. Takahashi, A. Yuasa // *Am. J. Vet. Res.* – 1992. – Vol. 53, No 6. – P. 951–956.

275. Zacher, L. A. Association between outcome and changes in plasma lactate concentration during presurgical treatment in dogs with gastric dilatation-volvulus: 64 cases (2002-2008) / L. A. Zacher, J. Berg, S. P. Shaw, R. KKudej // *J. Am. Vet. Med. A.* – 2010. – Vol. 236. – P. 892–897.

276. 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.