

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС КОРОВ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ
ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНА И ПЛОДА****А.Г. НЕЖДАНОВ, В.И. МИХАЛЁВ, Г.Г. ЧУСОВА, Н.Е. ПАПИН,
А.Е. ЧЕРНИЦКИЙ, Е.Г. ЛОЗОВАЯ**

Внутриутробная задержка развития эмбриона и плода (ВЗРП) у коров — это полифакторный синдром, который определяется как несоответствие размеров формирующегося эмбриона и плода срокам их гестации. Принято считать, что процессы роста и развития эмбриона и плода у коров обусловлены морфофункциональной полноценностью половых клеток, участвующих в оплодотворении, и в основном регулируются характером материнского питания, состоянием метаболического гомеостаза и половых органов матери. В 2013 году в условиях крупного молочного комплекса (ООО «Агротех-Гарант» Нащекино, Аннинский р-н, Воронежская обл.) у 53 коров красно-пестрой породы со среднегодовой молочной продуктивностью 6,0–6,5 тыс кг мы исследовали показатели обмена белков (содержание общего белка, белковых фракций, мочевины в сыворотке крови), углеводов (концентрация глюкозы, молочной и пировиноградной кислот в крови), витаминов (А, Е, С), гормонального гомеостаза (содержание прогестерона, дегидроэпиандростерон-сульфата, тестостерона, эстрадиола, кортизола, трийодтиронина в сыворотке крови), эндогенной интоксикации (концентрация среднемолекулярных пептидов, мочевины, креатинина, активность трансаминаз в сыворотке крови) и системы оксида азота на 38-40-е, 60-65-е, 110-115-е и 230-240-е сут гестации, а также влияние этих показателей на развитие эмбриона и плода. Забор крови осуществляли в утренние часы до кормления из яремной вены. Состояние половых органов и метрических показателей эмбриона и плода оценивали методом трансректальной пальпации и эхографии с использованием ультразвукового сканера «Easi-Scan-3» с линейным датчиком 4,5–8,5 МГц («BCF Technology Ltd», Великобритания). Определяли диаметр рога-плодовместилища, размер плацентом, диаметр корпуса и копчико-теменной размер зародыша. Критерием задержки его развития в возрасте 38-40 сут служил копчико-теменной размер 12-16 мм и диаметр корпуса 7-9 мм, 60-65 сут — соответственно 25-45 мм и 12-16 мм, 110-115 сут — диаметр рога-плодовместилища 9-15 см и плацентом 10-17 мм. На 230-240-е сут гестации в опыт включали тех животных, у которых ВЗРП была диагностирована в период 38-40 сут беременности. Установлено, что на ранних этапах формирования зародыша (38-40-е сут) задержка его развития была связана с гипопрогестеронемией, обусловленной гипоплазией желтого тела. Помимо гипопрогестеронемии, у коров с ВЗРП наблюдали снижение содержания в сыворотке крови кортизола на 36,9 % ($p < 0,01$) и повышение концентрации трийодтиронина на 35,4 % ($p < 0,005$) по сравнению с аналогичными показателями у животных с физиологическим течением беременности, что свидетельствовало об общем гормональном дисбалансе. На этапе плацентации (60-65-е сут) у коров с ВЗРП отмечали выраженный дефицит оксида азота, о чем свидетельствовало снижение концентрации его стабильных метаболитов ($\text{NO}^2^- + \text{NO}^3^-$) в сыворотке крови на 23,9 % ($p < 0,05$) по сравнению с наблюдаемой у коров с физиологическим течением беременности. Во все сроки исследования у коров с ВЗРП достоверно снижалось содержание в сыворотке крови витамина С, повышалось количество среднемолекулярных пептидов и активность γ -глутамилтрансферазы — соответственно на 42,9-51,0 %, 32,6-67,7 % и 22,1-54,0 % ($p < 0,01$) по сравнению с контролем (животные с физиологическим течением беременности). Обсуждается роль выявленных метаболических нарушений в патогенезе внутриутробной задержки развития эмбриона и плода у коров.

Ключевые слова: коровы, беременность, задержка развития эмбриона и плода, метаболизм, гормоны, оксид азота, витамин С, среднемолекулярные пептиды, γ -глутамилтрансфераза.

Внутриутробная задержка развития плода (ВЗРП) у сельскохозяйственных животных достаточно широко распространена и оказывает негативное влияние на жизнеспособность плода, получаемого приплода, а также на течение родового акта и послеродового периода у рожениц и родильниц (1-3). Кроме того, проявление синдрома ВЗРП отрицательно сказывается на постнатальном онтогенезе (4, 5) и морфофункциональном становлении органов и систем пищеварения (5), дыхания (6) и репродук-

ции (7). У животных и их потомков отмечается предрасположенность к метаболическим и эндокринным заболеваниям (5, 8), снижению фертильности и продуктивности (7, 9). В связи с этим ВЗРП остается одной из основных проблем воспроизводства продуктивных животных, а ее решение может стать существенным резервом в повышении эффективности современного животноводства.

Известно, что нормальное течение беременности, рост и развитие эмбриона и плода определяются морфофункциональной полноценностью половых клеток, участвующих в оплодотворении, и состоянием гормонально-метаболического гомеостаза организма матери (5, 8, 10-12).

Мы впервые провели сравнительный анализ метаболического профиля коров красно-пестрой породы при физиологически протекающей беременности и внутриутробной задержке развития эмбриона и плода на 38-40-е, 60-65-е, 110-115-е и 230-240-е сут гестации. Были изучены основные показатели обмена белков (содержание общего белка, белковых фракций, мочевины в сыворотке крови), углеводов (концентрация глюкозы, молочной и пировиноградной кислот в крови), витаминов (А, Е, С), гормонального гомеостаза (содержание прогестерона, дегидроэпиандростерон-сульфата, тестостерона, эстрадиола, кортизола, трийодтиронина в сыворотке крови), эндогенной интоксикации (концентрация среднемолекулярных пептидов, мочевины, креатинина, активность трансаминаз в сыворотке крови) и системы оксида азота.

Цель нашей работы заключалась в исследовании метаболического статуса коров при синдроме внутриутробной задержки развития плода на разных сроках беременности.

Методика. Исследования выполняли в зимне-стойловый период 2013 года в условиях ООО «Агротех-Гарант» Нашекино (Аннинский р-н, Воронежская обл.) на коровах красно-пестрой породы со среднегодовой молочной продуктивностью 6,0-6,5 тыс. кг при привязной технологии содержания. Всего в опыте участвовало 53 коровы, в том числе 11 со сроком беременности 38-40 сут, 18 — со сроком 60-65 сут, 11 — 110-115 сут, 13 — 230-240 сут. Из животных со сроком беременности 230-240 сут в опыт включали тех, у которых ВЗРП была диагностирована на 38-40-е сут.

Состояние половых органов и метрических показателей эмбриона и плода оценивали методом трансректальной пальпации и эхографии с использованием ультразвукового сканера Easi-Scan-3 («BCF Technology Ltd.», Великобритания) с линейным датчиком 4,5-8,5 МГц. Определяли диаметр рога-плодовместилища, размер плацента, диаметр корпуса и копчика-теменной размер зародыша. Критерием задержки его развития в возрасте 38-40 сут служил копчиково-теменной размер 12-16 мм и диаметр корпуса 7-9 мм, в возрасте 60-65 сут — соответственно 25-45 мм и 12-16 мм, 110-115 сут — диаметр рога плодовместилища 9-15 см и плацентом 10-17 мм (2).

Кровь от животных получали из яремной вены в утренние часы. В сыворотке крови определяли концентрацию половых (прогестерон, дегидроэпиандростерон-сульфат — ДГЭА-С, тестостерон, эстрадиол-17β), кортикостероидных (кортизол) и тиреоидных (трийодтиронин) гормонов методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Хема-Медика (ООО «Хема-Медика», Россия) и анализатора иммуноферментных реакций Униплан АИФР-1 (ЗАО «Пикон», Россия).

Содержание в сыворотке и цельной крови белков, общих иммуноглобулинов, мочевины, креатинина, витаминов А, Е, С, глюкозы, молочной и пировиноградной кислот, неорганического фосфора, суммы ста-

бильных метаболитов оксида азота ($\text{NO}_x = \text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$), среднемолекулярных пептидов (СМП), активность щелочной фосфатазы (ЩФ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) и γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) определяли на биохимическом анализаторе Hitachi-902 («Roche Diagnostics», Япония) и спектрофотометре UV-1700 («Shimadzu», Япония) с помощью унифицированных методов исследований показателей обмена веществ (13-15).

Статистическую обработку данных проводили с использованием корреляционного анализа и t -теста для независимых переменных в программе Statistica 8.0 («Stat Soft Inc.», США).

Результаты. Задержка внутриутробного развития эмбриона у коров отмечалась на фоне расстройств гормоносинтезирующей функции половых и надпочечных желез и дисбаланса в системе гормонального гомеостаза (табл.). В первую очередь это касалось секреции прогестерона — основного гормона беременности, обеспечивающего трансформацию эндометрия и трофическую функцию эндометриальных желез по отношению к формирующемуся зародышу. Его концентрация в крови у таких животных, в сравнении с нормальным течением беременности, была ниже в 2,40 раза ($8,0 \pm 0,9$ нмоль/л против $19,2 \pm 1,7$ нмоль/л, $p < 0,001$).

Желтое тело на ранних сроках беременности служит основным продуцентом прогестерона. Его недостаточная активность, проявляющаяся гипопрогестеронемией, не обеспечивает оптимальной секреторной реакции маточных желез и условий полноценного питания эмбриона, но способствует повышению агрессивной реакции периферических мононуклеаров (моноцитов, лимфоцитов) в отношении тканей формирующейся плаценты и самого зародыша (16-18).

Функциональной недостаточности желтого тела яичника у коров сопутствовала пониженная функция надпочечных желез, продуцирующих глюкокортикоидные и андрогенные гормоны — концентрация кортизола в сыворотке крови у животных с синдромом ВЗРП была в 1,58 раза ниже по сравнению с таковыми с физиологическим течением беременности ($5,34 \pm 0,49$ против $8,46 \pm 3,29$ нмоль/л, $p < 0,05$).

Гормональные и биохимические показатели крови у коров красно-пестрой породы в разные сроки беременности при ее физиологическом течении и задержке развития эмбриона и плода (ВЗРП) ($\bar{X} \pm x$, ООО «Агротех-Гарант» Нашекино, Аннинский р-н, Воронежская обл., 2013 год)

Показатель	38-40-е сут		60-65-е сут		110-115-е сут		230-240-е сут	
	норма ($n = 5$)	ВЗРП ($n = 6$)	норма ($n = 8$)	ВЗРП ($n = 10$)	норма ($n = 5$)	ВЗРП ($n = 6$)	норма ($n = 7$)	ВЗРП ($n = 6$)
Прогестерон, нмоль/л	$19,2 \pm 1,7$	$8,0 \pm 0,9^*$	$24,9 \pm 1,6$	$18,7 \pm 1,8^*$	$7,48 \pm 1,19$	$7,59 \pm 0,51$	$9,13 \pm 0,61$	$15,50 \pm 1,20^*$
Тестостерон, нмоль/л	$1,54 \pm 0,11$	$1,48 \pm 0,08$	$1,57 \pm 0,12$	$1,41 \pm 0,05$	$1,33 \pm 0,06$	$1,42 \pm 0,12$	$2,28 \pm 0,38$	$1,67 \pm 0,10^*$
Эстрадиол-17 β , нмоль/л	$0,28 \pm 0,02$	$0,29 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,04$	$0,23 \pm 0,01^*$	$0,33 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,05^*$	$0,75 \pm 0,05$	$0,52 \pm 0,02^*$
ДГЭА-С, мкг/мл	$0,11 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01^*$	$0,14 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,01^*$
Кортизол, нмоль/л	$8,46 \pm 3,29$	$5,34 \pm 0,49^*$	$15,70 \pm 1,22$	$3,44 \pm 0,32^*$	$2,46 \pm 0,20$	$2,72 \pm 0,19$	$17,73 \pm 1,23$	$2,95 \pm 0,21^*$
Трийодтиро- нин, нмоль/л	$2,85 \pm 0,23$	$3,86 \pm 0,27^*$	$7,98 \pm 0,64$	$2,56 \pm 0,22^*$	$4,19 \pm 0,26$	$5,13 \pm 0,33^*$	$7,67 \pm 0,46$	$3,48 \pm 0,24^*$
Белок общий, г/л	$80,4 \pm 1,6$	$85,4 \pm 3,2$	$79,7 \pm 1,5$	$78,6 \pm 1,6$	$76,2 \pm 1,1$	$81,0 \pm 2,9$	$81,3 \pm 2,9$	$81,5 \pm 3,3$
Альбумины, %	$36,2 \pm 3,2$	$37,4 \pm 1,9$	$38,6 \pm 2,0$	$41,2 \pm 2,4$	$50,1 \pm 1,5$	$46,9 \pm 2,1$	$51,2 \pm 0,9$	$48,9 \pm 1,9$
α -Глобулины, %	$13,1 \pm 1,1$	$15,6 \pm 1,3$	$13,4 \pm 0,6$	$13,5 \pm 0,6$	$10,6 \pm 0,3$	$12,4 \pm 0,7$	$9,4 \pm 0,6$	$10,2 \pm 0,8$
β -Глобулины, %	$21,6 \pm 0,7$	$21,3 \pm 0,8$	$21,9 \pm 0,8$	$22,4 \pm 0,7$	$20,5 \pm 0,2$	$19,1 \pm 1,2$	$18,5 \pm 0,8$	$19,2 \pm 0,6$
γ -Глобулины, %	$29,1 \pm 2,4$	$26,6 \pm 1,8$	$26,1 \pm 1,2$	$22,9 \pm 1,6^*$	$18,8 \pm 1,4$	$21,6 \pm 1,5$	$20,9 \pm 0,9$	$21,7 \pm 1,5$
Общие Ig, г/л	$32,5 \pm 2,4$	$26,8 \pm 1,8^*$	$28,6 \pm 2,1$	$28,4 \pm 2,1$	$27,0 \pm 1,4$	$32,6 \pm 1,9^*$	$34,9 \pm 2,9$	$29,4 \pm 2,4^*$
Мочевина, ммоль/л	$2,98 \pm 0,26$	$3,29 \pm 0,38$	$3,54 \pm 0,40$	$3,70 \pm 0,35$	$2,40 \pm 0,28$	$2,64 \pm 0,20$	$2,27 \pm 0,26$	$3,28 \pm 0,23$

Креатинин, мкмоль/л	84,0±6,7	95,8±5,9	93,3±6,7	90,5±3,0	92,4±4,6	92,5±3,8	101,0±3,5	102,5±4,4
Глюкоза, ммоль/л	3,72±0,31	4,27±0,21	4,15±0,29	3,89±0,19	2,98±0,22	3,04±0,21	3,24±0,11	3,37±0,19
Лактат, ммоль/л	1,24±0,07	1,28±0,05	1,25±0,04	1,20±0,04	1,10±0,02	1,12±0,02	0,85±0,04	0,94±0,09
Пируват, мкмоль/л	73,6±3,3	61,5±4,5	72,1±6,4	74,4±6,7	117,4±16,1	117,3±14,9	211,0±10,7	198,0±12,6
Витамин А, мкмоль/л	1,58±0,11	1,74±0,29	1,34±0,22	1,60±0,27	1,30±0,15	1,20±0,11	1,31±0,09	1,04±0,11
Витамин Е, мкмоль/л	37,8±3,1	31,9±3,4	33,9±4,6	34,9±3,6	25,3±2,3	25,8±2,8	29,4±2,7	28,4±2,0
Витамин С, мкмоль/л	22,2±3,4	12,4±2,7*	19,6±1,1	11,2±0,9*	9,7±0,7	17,2±1,3*	15,1±1,3	7,4±0,6*
ШФ, Е/л	105,0±8,5	112,3±12,5	146,6±17,2	120,4±8,9	109,8±7,6	96,8±10,9	83,7±7,2	62,8±5,3
АсАТ, Е/л	65,6±5,3	66,1±6,1	64,5±4,6	68,6±4,2	70,3±3,9	59,6±2,2	53,1±3,4	57,8±5,3
АлАТ, Е/л	24,0±2,3	21,2±1,7	20,2±1,1	24,5±1,0	25,4±1,9	26,3±2,9	19,0±0,6	20,9±1,9
ГГТ, Е/л	16,3±1,1	19,9±1,1*	15,5±0,6	20,7±2,1*	16,8±1,3	18,2±1,4*	10,0±0,3	15,4±1,2*
Фосфор, мкмоль/л	2,07±0,12	2,63±0,14*	2,10±0,13	2,20±0,13	2,03±0,14	2,40±0,21	2,29±0,07	2,18±0,09
NOx, мкмоль/л	102,7±8,3	112,7±10,3	132,4±10,8	100,7±8,7*	108,5±3,7	129,1±5,2*	87,2±6,8	102,3±7,3*
СМП, усл. ед.	0,43±0,04	0,57±0,03*	0,51±0,03	0,71±0,04*	0,31±0,03	0,52±0,08*	0,23±0,02	0,32±0,02*

Примечание. ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон-сульфат, ШФ — щелочная фосфатаза, АсАТ — аспаргатаминотрансфераза, АлАТ — аланинаминотрансфераза, ГГТ — γ -глутамилтрансфераза, NOx — сумма стабильных метаболитов оксида азота, СМП — среднемолекулярные пептиды.

* $p < 0,05-0,001$ по сравнению с аналогичными показателями у коров при физиологическом течении беременности.

Существует мнение, что пониженная продукция кортикостероидов может проявляться дисфункцией гипоталамо-гипофизарной системы в отношении инкреции лютеинизирующего гормона (19), выполняющего у беременных животных лютеотропную функцию.

Переход зародыша в фетальную стадию развития (60-65-е сут) у коров с физиологическим течением беременности сопровождался повышением функциональной активности всех эндокринных желез, о чем свидетельствовало увеличение в сыворотке крови концентрации прогестерона на 29,7 % ($p < 0,05$), эстрадиола-17 β — на 75,0 % ($p < 0,001$), кортизола — на 85,6 %, ДГЭА-С — на 72,7 % ($p < 0,001$) и трийодтиронина — в 2,80 раза ($p < 0,001$). У коров с синдромом ВЗРП концентрация прогестерона повышалась в 2,33 раза ($p < 0,001$), однако оставалась ниже таковой у животных с физиологическим течением беременности на 33,2 % ($p < 0,05$). Содержание других гормонов, ответственных за процессы синтеза белков, формирование костной ткани у плода и пролиферативные изменения в тканях матки, снижалось по сравнению с первоначальными значениями: тестостерона — на 4,7 %, эстрадиола-17 β — на 20,7 %, кортизола — на 35,6 % ($p < 0,05$), трийодтиронина — на 33,7 % ($p < 0,05$). При этом концентрация тестостерона в сыворотке крови была ниже по сравнению с животными с физиологическим течением беременности на 10,2 %, ДГЭА-С — на 31,6 % ($p < 0,001$), эстрадиола-17 β — на 53,1 % ($p < 0,001$), кортизола — в 4,56 раза ($p < 0,001$), трийодтиронина — в 3,11 раза ($p < 0,001$).

Результаты проведенных исследований показали, что иммунотрофическое взаимодействие формирующегося эмбриона и организма матери у коров с ВЗРП протекало на фоне снижения содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов на 17,5 % ($p < 0,05$) и повышения среднемолекулярных пептидов на 32,6 % ($p < 0,001$) по сравнению с физиологическим течением беременности. Повышение концентрации среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови у коров, с одной стороны, свидетельствует об активации протеолиза сывороточных и тканевых белков, с другой стороны — о нарушении процессов детоксикации. Будучи молекулярными аналогами регуляторных пептидов, СМП способны блокировать ре-

цепторы клеточных мембран, снижать транспортные возможности альбумина и нарушать многие метаболические процессы в организме беременных животных (20).

Известно, что ГГТ обеспечивает энергозависимый транспорт аминокислот в клетки, регулируя количество общего белка и его фракций в сыворотке крови. Повышение активности ГГТ у коров с ВЗРП на 22,1-33,5 % ($p < 0,05$) по сравнению с животными с физиологическим течением беременности мы связываем с участием фермента в процессах детоксикации и стабилизации пула аминокислот, дисбаланс которых служит важнейшим патогенетическим звеном эндогенной интоксикации (21).

На этапе плацентации (60-65-е сут) у коров с ВЗРП по сравнению с животными с нормальным формированием беременности также было установлено снижение концентрации в сыворотке крови витамина С и NOx — соответственно на 42,9 и 23,9 % ($p < 0,001$). Низкое содержание витамина С у коров с ВЗРП выявляли и на 38-40-е сут беременности — $12,4 \pm 2,7$ против $22,2 \pm 3,4$ нмоль/л ($p < 0,001$) при нормальном развитии эмбриона. Поскольку витамин С обеспечивает антиоксидантную защиту эмбриона (22) и участвует в формировании соединительной ткани плода (23, 24), снижение его количества у беременных животных следует рассматривать как крайне неблагоприятный фактор для развития эмбриона и плода.

Оксид азота — ключевой регулятор плацентарного ангиогенеза и плацентарно-эмбрионального кровотока (3, 25-27). Снижение синтеза оксида азота при беременности сопровождается задержкой формирования плацентарного кровотока, нарушением переноса питательных веществ и кислорода, что приводит к замедлению роста эмбриона и плода.

На этапе формирования фетоплацентарного комплекса (110-115-е сут) различия в показателях гормонального статуса у коров с синдромом ВЗРП и физиологическим течением беременности были менее выражены (см. табл.). Мы связываем это со снижением гормоносинтезирующей функции эндокринных желез, необходимым для нормального развития плода у коров (8, 10), чего не наблюдалось при синдроме ВЗРП. У животных с задержкой развития плода в этот период было зарегистрировано включение компенсаторных механизмов: в сыворотке крови возрастало содержание общих иммуноглобулинов на 14,8 % ($p < 0,05$), витамина С — на 53,6 % ($p < 0,001$), суммы стабильных метаболитов оксида азота — на 28,2 % ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущим сроком исследования. Концентрация этих веществ превышала показатели у коров с нормальным развитием плода соответственно на 20,7 % ($p < 0,05$), 77,3 % ($p < 0,001$) и 19,0 % ($p < 0,05$). Однако ожидаемого снижения показателей эндогенной интоксикации не наблюдалось. Содержание среднемолекулярных пептидов в крови у таких животных продолжало оставаться достаточно высоким — на 67,7 % выше по сравнению с физиологическим течением беременности ($p < 0,05$). Активность ГГТ также была выше на 8,3 % ($p < 0,05$).

На заключительном этапе беременности (230-240-е сут) гормонопродуцирующие резервы эндокринных желез, фетоплацентарного комплекса и вектор направленности их гормоносинтезирующей функции у коров с нормальным развитием эмбриона оказались намного выше, чем у животных с задержкой его развития, диагностированной на 38-40-е сут беременности (см. табл.). У последних концентрация в сыворотке крови основных гормонов, формирующих родовую доминанту — кортизола, эстрадиола, тестостерона и ДГЭА-С оказалась ниже соответственно в 6,01 ($p < 0,001$), 1,44 ($p < 0,001$), 1,37 и 1,32 ($p < 0,001$) раза. Напротив, содержание прогестерона, блокирующего сократительную функцию матки и

продолжающей беременность, у них было выше в 1,70 раза ($p < 0,001$). Прогестерон-эстрадиоловое соотношение при ВЗРП составило 29,8 против 12,2 у коров с физиологическим течением беременности. Кроме того, у коров с ВЗРП было зарегистрировано снижение содержания в сыворотке крови трийодтиронина в 2,20 раза ($p < 0,001$), что сопровождалось замедлением всех метаболических процессов. В этот период у коров с синдромом ВЗРП отмечалось низкое содержание иммуноглобулинов (ниже на 15,8 %, $p < 0,05$) и витамина С (ниже в 2 раза, $p < 0,01$), повышенное количество среднемолекулярных пептидов (выше на 39,1 %, $p < 0,01$), стабильных метаболитов оксида азота (выше на 17,3 %, $p < 0,05$) и активность ГГТ (выше на 54,0 %, $p < 0,01$). Увеличение синтеза плацентарного оксида азота, обладающего миорелаксantным действием, и прогестерона у коров с ВЗРП, вероятно, направлено на сдерживание развития сократительной деятельности матки и пролонгацию беременности.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что реализация генетической программы формирования и развития плода у коров во многом определяется особенностями синтеза и метаболизма половых, кортикостероидных и тиреоидных гормонов, которые служат специализированными регуляторами биохимических и биофизических процессов в организмах матери и плода. Ключевым моментом в формировании синдрома внутриутробной задержки развития эмбриона и плода (ВЗРП) — нарушение питания зародыша на этапе имплантации и ранней плацентации, связанное с незавершенностью секреторной трансформации эндометрия и отставанием в формировании плацентарно-эмбрионального кровотока, которое обусловлено дисбалансом половых стероидов и снижением синтеза оксида азота. В качестве одного из детерминирующих факторов, вызывающих развитие функциональной недостаточности в формирующейся биологической системе мать—зародыш—плод, следует рассматривать также эндогенную интоксикацию. Вскрытые патогенетические механизмы нарушения формирования, роста и развития эмбриона и плода могут быть положены в основу разработки эффективных стратегий профилактики и терапии ВЗРП у сельскохозяйственных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алёхин Ю.Н. Перинатальная патология у крупного рогатого скота и фармакологические аспекты ее профилактики и лечения. Автореф. докт. дис. Воронеж, 2013.
2. Нежданов А.Г., Михалёв В.Н., Климов Н.Т., Смирнова Е.В. Внутриутробная задержка развития эмбриона и плода у коров. Ветеринария, 2014, 3: 36–39.
3. Wu G., Bazer F.W., Wallace J.M., Spencer T.E. Board-invited review: Intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences. *J. Anim. Sci.*, 2006, 84: 2316–2337 (doi: 10.2527/jas.2006-156).
4. Barker D.J.P., Clark P.M. Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev. Reprod.*, 1997, 2: 105–112 (doi: 10.1530/ror.0.0020105).
5. Gallo L.A., Tran M., Moritz K.M., Wlodek M.E. Developmental programming: variations in early growth and adult disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2013, 40(11): 795–802 (doi: 10.1111/1440-1681.12092).
6. Mestan K.K., Steinhorn R.H. Fetal origins of neonatal lung disease: understanding the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2011, 301(6): L858–L859 (doi: 10.1152/ajplung.00314.2011).
7. Da Silva P., Aitken R.P., Rhind S.M., Racey P.A., Wallace J.M. Influence of placentally mediated fetal growth restriction on the onset of puberty in male and female lambs. *Reproduction*, 2001, 122: 375–383 (doi: 10.1530/rep.0.1220375).
8. Nardoza L.M., Araujo Júnior E., Barbosa M.M., Caetano A.C., Lee D.J., Moron A.F. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2012, 286: 1–13 (doi: 10.1007/s00404-012-2330-6).
9. O’Dowd R., Kent J.C., Moseley J.M., Wlodek M.E. Effects of uteroplacental insufficiency and reducing litter size on maternal mammary function and postnatal off-

- spring growth. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2008, 294: R539-R548 (doi: 10.1152/ajpregu.00628.2007).
10. Нежданов А.Г., Дашукаева К.Г. Динамика содержания стероидных гормонов в крови коров в период беременности. *Сельскохозяйственная биология*, 1998, 6: 62-66.
 11. Safoнов V.A. Hormonal status of pregnant and infertile high producing cows. *Russian Agricultural Sciences*, 2008, 34(4): 273-275 (doi: 10.3103/S1068367408040198).
 12. Сафонов В.А. О метаболическом профиле высокопродуктивных коров при беременности и бесплодии. *Сельскохозяйственная биология*, 2008, 4: 64-67.
 13. Рецкий М.И., Шахов А.Г., Шушлебин В.И., Самотин А.М., Мисайлов В.Д., Чусова Г.Г., Золотарев А.И., Дегтярев Д.В., Ермолова Т.Г., Чудненко О.В., Близначева Г.Н., Савина Е.А., Долгополов В.Н., Беляев В.И., Мещеряков Н.П., Филатов Н.В., Самохин В.Т., Джамалудинова И.Н., Мамаев Н.Х., Донник И.М., Татарчук А.Т., Малыгина А.А., Леонтьев Л.Б., Иванов Г.И., Григорьева Т.Е., Аргунов М.Н., Кузнецов Н.И., Федюк В.И., Дерезина Т.Н., Овчаров В.В., Калужный И.И., Рыжкова Г.Ф., Шкуратова И.А., Артемьева С.С., Каверин Н.Н. Методические рекомендации по диагностике, терапии и профилактике нарушений обмена веществ у продуктивных животных. Воронеж, 2005.
 14. Miranda K.M., Espey M.G., Wink D.A. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*, 2001, 5: 62-71 (doi: 10.1006/niox.2000.0319).
 15. Черницкий А.Е., Сидельникова В.И., Рецкий М.И. Модифицированный метод определения среднемолекулярных пептидов в биологических жидкостях. *Ветеринария*, 2014, 4: 56-58.
 16. Несяева Е.В. Незривающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика. *Акушерство и гинекология*, 2005, 2: 3-7.
 17. Wiltbank M.C., Souza A.H., Carvalho P.D., Cunha A.P., Giordano J.O., Fricke P.M., Baez G.M., Diskin M.G. Physiological and practical effects of progesterone on reproduction in dairy cattle. *Animal*, 2014, 8(1): 70-81 (doi: 10.1017/S1751731114000585).
 18. Miyamoto A., Shirasuna K., Shimizu T., Matsui M. Impact of angiogenic and innate immune systems on the corpus luteum function during its formation and maintenance in ruminants. *Reprod. Biol.*, 2013, 13(4): 272-278 (doi: 10.1016/j.repbio.2013.09.006).
 19. Нежданов А.Г., Турков В.Г. Эндокринные взаимоотношения в организме коров в ранний период формирования беременности. *Доклады РАСХН*, 1998, 6: 41-43.
 20. Sidel'nikova V.I., Chernitskiy A.E., Retsky M.I. Endogenous intoxication and inflammation: reaction sequence and informativity of the markers (review). *Agricultural Biology*, 2015, 50(2): 152-161 (doi: 10.15389/agrobiol.2015.2.152eng).
 21. Рослый И.М., Водолажская М.Г. Сравнительные подходы в оценке состояния человека и животных: 4. Субстраты эндотоксикоза и биоэнергетика организма. *Вестник ветеринарии*, 2008, 3(46): 57-66.
 22. Qanungo S., Mukherjee M. Ontogenic profile of some antioxidants and lipid peroxidation in human placental and fetal tissues. *Mol. Cell. Biochem.*, 2000, 215(1-2): 11-19 (doi: 10.1023/A:1026511420505).
 23. Whitson S.W., Harrison W., Dunlap M.K., Bowers D.E., Fisher L.W., Robey P.G., Termine J.D. Fetal bovine bone cells synthesize bone-specific matrix proteins. *J. Cell. Biol.*, 1984, 99: 607-614.
 24. Mekala N.K., Baadhe R.R., Rao Parcha S., Prameela Devi Y. Enhanced proliferation and osteogenic differentiation of human umbilical cord blood stem cells by L-ascorbic acid, in vitro. *Curr. Stem. Cell. Res. Ther.*, 2013, 8(2): 156-162 (doi: 10.2174/1574888X11308020006).
 25. Bird I.M., Zhang L., Magness R.R. Possible mechanisms underlying pregnancy-induced changes in uterine artery endothelial function. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2003, 284: R245-R258 (doi: 10.1152/ajpregu.00108.2002).
 26. Reynolds L.P., Redmer D.A. Angiogenesis in the placenta. *Biol. Reprod.*, 2001, 64(4): 1033-1040 (doi: 10.1095/biolreprod64.4.1033).
 27. Zheng J., Wen Y.X., Austin J.L., Chen D.B. Exogenous nitric oxides stimulates cell proliferation via activation of a mitogenactivated protein kinase pathway in ovine fetoplacental artery endothelial cells. *Biol. Reprod.*, 2006, 74: 375-382 (doi: 10.1095/biolreprod.105.043190).

ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Россельхозакадемии,

394087 Россия, г. Воронеж, ул. Ломоносова, 114-б,
e-mail: cherae@mail.ru

*Поступила в редакцию
3 августа 2015 года*

METABOLIC STATUS OF THE COWS UNDER INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION OF EMBRYO AND FETUS

A.G. Nezhdanov, V.I. Mikhalev, G.G. Chusova, N.E. Papin, A.E. Chernitskiy, E.G. Lozovaya

All-Russian Research Veterinary Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, Federal Agency of Scientific Organizations, 114-b, ul. Lomonosova, Voronezh, 394087 Russia, e-mail cherae@mail.ru

Received August 3, 2015

doi: 10.15389/agrobiology.2016.2.230eng

Abstract

Intrauterine growth retardation of embryo and fetus (IUGR) in cows is a polyfactorial syndrome which is defined as an inconsistency between the sizes of forming embryos and fetuses and gestation periods. It is thought that the processes of embryo and fetus growth and development in cows are determined by morphofunctional integrity of gametes entering into the process of insemination and are mainly regulated by the character of maternal nutrition, state of metabolic homeostasis and maternal genitals. This work was devoted to the study of cows' metabolic status under intrauterine growth retardation of embryo and fetus. In 2013 at a large dairy complex (Agrotekh-Garant Ltd. Nashchekino, Anninskii Region, Voronezh Province) a total of 53 Red-motley Holstein cows with average annual productivity of 6.0-6.5 thousand kg were studied for protein metabolism indices (content of total proteins, protein fractions, serum urea), carbohydrates (blood concentration of glucose, lactic and pyruvic acids), vitamins (A, E, C), hormonal homeostasis (blood serum content of progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, testosterone, estradiol, cortisol, triiodothyronine), endogenous intoxication (concentration of middle molecular peptides, urea, creatinine, transaminase blood serum activity) and nitric oxide system on the days 38-40, 60-65, 110-115 and 230-240 of gestation. The impact of these indices on the development of embryo and fetus was also studied. Blood was collected from the jugular vein in the morning before feeding. The evaluation of genitals and metrics of embryo and fetus were done by the method of transrectal palpation and sonography with the use of bovine ultrasound scanner Easi-Scan-3 with 4.5-8.5 MHz linear transducer (BCF Technology Ltd, United Kingdom). The diameter of the fertilized horn, placenta size, body diameter and coccyx-parietal size of the fetus were determined. Coccyx-parietal size of 12-16 mm and body diameter of 7-9 mm were the criteria of development at the age of 38-40 days, 25-45 mm and 12-16 mm — at the age of 60-65 days, respectively. The diameter of the fertilized horn of 9-15 cm and placenta of 10-17 mm were the criteria of development at the age of 110-115 days. The animals with IUGR, diagnosed during 38-40 days of gestation, were included into the experiment on the days 230-240. It is stated that during early stages of fetus formation (38-40 days) the retardation of its growth and development is connected with hypoprogesteronemia determined by hypoplasia of the yellow body. The cows with IUGR also demonstrated blood serum decrease of cortisol by 36.9 % ($p < 0.01$) and increase of triiodothyronine by 35.4 % ($p < 0.005$) in comparison with the animals with physiological gestation course that proves total hormonal imbalance. At the stage of placentation (60-65 days) the cows with IUGR demonstrated evident deficit of nitric oxide that was proved by the decrease of its stable metabolite concentration ($\text{NO}^{2-} + \text{NO}^{3-}$) in blood serum by 23.9 % ($p < 0.05$) in comparison with the level of the cows with physiological gestation. Authentic decrease of vitamin C content in blood serum, increase of middle molecular peptides level and activity of γ -glutamyl transferase by 42.9-51.0 %, 32.6-67.7 % and 22.1-54.0 % ($p < 0.01$), respectively, in comparison with the animals with physiological gestation were observed in cows with IUGR throughout the research. The article discusses the role of metabolic disorders in pathogenesis of intrauterine growth retardation of embryo and fetus in cows.

Keywords: cows, gestation, intrauterine growth retardation of embryo and fetus, metabolism, hormones, nitric oxide, vitamin C, middle molecular peptides, γ -glutamyl transferase.

Научные собрания

INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIODIVERSITY

(28-29 мая 2016 года, Bandung, Indonesia)

Организаторы: Society for Indonesian Biodiversity & Padjajaran University Bandung.

Основная цель очередной конференции — определить роль биоразнообразия Индонезии в решении проблем устойчивого развития, экологии, сельскохозяйственного производства, животноводства, рыбоводства, аквакультуры.

Тематика: биология, генетика, экология, науки о жизни, биотехнология.

Контакты и информация: <http://biosains.mipa.uns.ac.id/S/2016/bandung/home.html>