

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ В ПОСЛЕРОДОВОЙ ПЕРИОД У КОРОВ-ПЕРВОТЕЛОК ПРИ ВВЕДЕНИИ ИМ ЭКСТРАКТА ПЛАЦЕНТЫ*

О.С. МИТЯШОВА, И.В. ГУСЕВ, И.Ю. ЛЕБЕДЕВА

Большинство репродуктивных нарушений у коров молочных пород связано с состоянием обмена веществ после отела. Одним из подходов к нормализации воспроизводительной функции служит использование биостимуляторов, которые оказывают модулирующее действие на иммунную, метаболическую и эндокринную системы. Целью представленной работы было изучение влияния экстракта плаценты крупного рогатого скота на метаболическую адаптацию и функционирование репродуктивной системы в послеродовой период у коров-первотелок. Мы впервые провели мониторинг показателей обмена веществ и стероидогенной активности яичников у коров-первотелок, обработанных экстрактом плаценты, в течение транзитного периода и через 2 мес после отела, а также оценили показатели воспроизводства. Сырьем для изготовления препарата служил послед, отделившийся в течение 4-6 ч после отела. Экстракт из плаценты выделяли в соответствии с методикой, описанной ранее (М.В. Вареников с соавт., 2010), с модификациями. Влияние экстракта оценивали на коровах-первотелках черно-пестрой породы (*Bos taurus taurus*) на базе ЗАО ПЗ «Барыбино» (Домодедовский р-н, Московская обл.) в 2015-2016 годах. За 7-14 сут до отела и на дату отела животным I группы (контроль, $n = 8$) вводили физиологический раствор, коровам II группы (опыт, $n = 11$) — 20 мл экстракта плаценты. Перед обработкой, на 3-и-5-е, 20-25-е и 50-60-е сут после отела у животных брали кровь для биохимического и иммуноферментного анализов. В пробах сыворотки крови измеряли концентрацию общего белка и его фракций, мочевины, билирубина, холестерина, кальция, фосфора, активность ферментов аспаратаминотрансферазы (АсАТ, ЕС 2.6.1.1) и аланинаминотрансферазы (АлАТ, ЕС 2.6.1.2), содержание эстрадиола-1 β и прогестерона. Через 12 мес после отела, проанализировав данные зоотехнического и племенного учета, определяли показатели воспроизводства в обеих группах коров (доля стельных животных, сервис-период, индекс осеменения) и удой за 305 сут лактации. Повышение ($p < 0,001$) содержания в крови общего белка (на 24,9 %) и его глобулиновой фракции (на 51,8 %) наблюдалось на 20-25-е сут после отела только у животных II группы. Концентрация холестерина в крови у этих коров оставалась неизменной, тогда как в контроле она была пониженной на 33 % ($p < 0,05$) с 3-5-х по 20-25-е сут после отела. В течение исследуемого периода возрастание сывороточной активности АлАТ было более выраженным у коров II группы, в то время как повышение активности АсАТ оказалось значительным только у контрольных животных. На 20-25-е сут концентрация прогестерона в крови коров, получивших экстракт плаценты, была на 57,7 % ниже, чем в контроле ($p < 0,05$). Однако через 50-60 сут после отела содержание прогестерона у таких животных резко возрастало и оказывалось в 4 раза выше, чем у контрольных ($p < 0,01$). Обработка коров также приводила к сокращению сервис-периода с $123,5 \pm 10,5$ до $95,1 \pm 5,8$ сут ($p < 0,05$). Таким образом, введение коровам-первотелкам экстракта плаценты крупного рогатого скота оказывает модулирующее влияние на обменные процессы, в первую очередь липидный обмен, а также усиливает лютеальную активность яичников в послеродовой период. Нормализация метаболического и гормонального статуса коров, очевидно, связана с повышением репродуктивной способности животных и приводит к сокращению последующего сервис-периода.

Ключевые слова: коровы-первотелки, экстракт плаценты, обмен веществ, овариальные стероидные гормоны, репродуктивная способность.

Низкая интенсивность воспроизводства стада — одна из основных проблем современного молочного скотоводства как в России, так и за рубежом (1, 2). Пониженная репродуктивная способность коров молочного направления обусловлена пролонгированным послеродовым анэструсом, дисфункцией яичников, низкой оплодотворяемостью, высокой эмбриональной смертностью, повышением частоты инфекционных заболеваний матки вследствие ослабленного иммунитета и другими нарушениями (1, 3). Как следствие, до 20 % коров в хозяйствах подвергается выбраковке уже в первую лактацию, а межотельный интервал составляет более 400 сут (4, 5).

Установлено, что большинство нарушений у высокопродуктивных

* Работа выполнена при финансовой поддержке ФАНО (темы 0600-2014-0014, 0600-2016-0005).

молочных коров связано с состоянием обмена веществ после отела (1, 6, 7). Для поддержания лактации в ранний послеродовой период животным не хватает питательных веществ, поступающих с кормом, что приводит к отрицательному энергетическому балансу, который компенсируется посредством мобилизации собственных ресурсов. В этих условиях вследствие ограниченной обеспеченности организма глюкозой основным источником энергии служат жировые депо (8). Катаболический характер обмена веществ в период ранней лактации приводит к изменению содержания метаболитов и метаболических гормонов в крови, которые влияют на фертильность животных (1, 7, 9). Кроме того, перенаправление основных метаболических потоков на нужды лактации вызывает недостаток энергетических и пластических ресурсов для поддержания других функций, в первую очередь воспроизводительной. В наиболее сложной ситуации оказываются коровы-первотелки, поскольку их рост требует дополнительных ресурсов (10).

Для ускоренного восстановления репродуктивной функции коров после отела широко практикуются гормональные препараты (11, 12). Альтернативным подходом к решению этой проблемы представляется использование биостимуляторов, которые оказывают модулирующее действие на иммунную, метаболическую и эндокринную системы животных (13-15). Такими биостимуляторами могут служить экстракты или тканевые препараты плаценты, которые оказывают лечебное и профилактическое влияние на воспалительные, окислительные и дегенеративные процессы, рассасывание экссудатов и рубцов, эндокринные расстройства, процессы роста (16-20). Введение гомологичного экстракта плаценты овцам до и после окота стимулирует развитие молочной железы и увеличивает выход молока (21). Получены данные о снижении количества послеотельных осложнений и акушерско-гинекологических заболеваний у коров после применения препаратов на основе плаценты человека (22, 23). Сотрудниками Всероссийского НИИ животноводства продемонстрировано положительное влияние экстракта плаценты крупного рогатого скота (КРС) на репродуктивное здоровье и репродуктивную функцию коров (24, 25). Установлено, что максимальное сокращение сервис-периода достигается после введения экстракта плаценты животным с более высокой молочной продуктивностью (свыше 5000 кг молока), то есть с более выраженными послеродовыми нарушениями метаболизма. Эти данные позволяют предположить, что компоненты препарата на основе плаценты КРС оказывают нормализующее действие на обмен веществ у коров после отела, что обуславливает модуляцию их последующей репродуктивной способности.

В представленной работе мы впервые исследовали обмен веществ и стероидогенную активность яичников у коров-первотелок, которым вводили экстракт плаценты, в течение транзитного периода и через 2 мес после отела, а также проанализировали их показатели воспроизводства. У подопытных коров были выявлены более высокое содержание холестерина в крови и укороченный сервис-период по сравнению с контрольными животными. Кроме того, наблюдалось выраженное повышение сывороточной концентрации прогестерона через 2 мес после отела, что указывает на более быстрое восстановление полового цикла у коров при введении им экстракта плаценты.

Нашей целью было изучение влияния экстракта плаценты крупного рогатого скота на метаболическую адаптацию и функционирование репродуктивной системы в послеродовой период у коров-первотелок с молочной продуктивностью свыше 6000 кг молока.

Методика. Сырьем для изготовления препарата служил послед, от-

делившийся в течение 4-6 ч после отела. Чистую плаценту без видимых патологических изменений тканей отбирали у здоровых коров черно-пестрой голштинской породы 2-4-го отелов, содержащихся в ОАО «Румянцевское» (Нижегородская обл.). Экстракт из плаценты выделяли в соответствии с методикой, описанной ранее (24), с применением модификаций. После микроволнового воздействия на сырье полученный экстракт смешивали с дистиллированной водой (1:3) и кипятили в СВЧ-печи R-2471J («Sharp Corporation», Таиланд) в течение 5 мин. После остывания полученную взвесь центрифугировали 20 мин при 1000 g на центрифуге GR 412 («Jouan», Франция), затем супернатант пропускали через бумажный фильтр. Для антибактериальной обработки препарата к полученному фильтрату добавляли 0,5 % спиртовой раствор фенола (в объеме 0,6 % от общего объема жидкости) и фильтровали через стерильный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Цитотоксичность готового экстракта плаценты оценивали на инфантильных самках лабораторных крыс линии Wistar. После подкожной инъекции 0,5 мл экстракта за крысами наблюдали в течение 1 нед.

Влияние экстракта плаценты на обмен веществ и репродуктивную функцию коров-первотелок черно-пестрой породы (*Bos taurus taurus*) исследовали на базе ЗАО ПЗ «Барыбино» (Домодедовский р-н, Московская обл.) в 2015-2016 годах. Животные находились в условиях беспривязного содержания. Рацион кормления соответствовал зоотехническим нормам. Все эксперименты проводили в соответствии с Хельсинской декларацией (World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects, 1964-2013) и требованиями надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009). За 1-2 нед до предполагаемого отела по принципу аналогов были отобраны 19 коров-первотелок, которых разделили на две группы. Животных I группы (контроль, $n = 8$) обрабатывали физиологическим раствором. Животным II группы (опыт, $n = 11$) 2-кратно (за 7-14 сут до предполагаемого отела и на дату фактического отела) вводили подкожно в область шеи 20 мл экстракта плаценты.

Кровь брали перед (за 7-14 сут до отела) и после введения экстракта (на 3-и-5-е, 20-25-е и 50-60-е сут после фактического отела) из хвостовой вены с помощью вакуумной системы Apexlab («Hebei Xinle Sci&Tech Co., Ltd», Китай). После получения сыворотки образцы замораживали и хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ для последующего определения биохимических показателей и концентрации овариальных стероидных гормонов.

В пробах сыворотки крови измеряли концентрацию общего белка и его фракций, мочевины, билирубина, холестерина, кальция, фосфора, а также активность ферментов аспартатаминотрансферазы (АсАТ, ЕС 2.6.1.1) и аланинаминотрансферазы (АлАТ, ЕС 2.6.1.2) на автоматическом биохимическом анализаторе ChemWell («Awareness Technology», США) с реагентами фирмы «Analyticon Biotechnology AG» (Германия). Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли содержание эстрадиола-17 β и прогестерона. Тесты проводили с использованием планшетного спектрофотометра Униплан («Пикон», Россия) и коммерческих наборов реагентов «НВО Иммунотех» (Россия) согласно инструкции фирмы-производителя. Чувствительность метода составляла 30 пмоль/л (эстрадиол-17 β) и 0,4 нмоль/л (прогестерон). Все анализы выполняли в двух повторностях, коэффициент вариации в анализе не превышал 15 %.

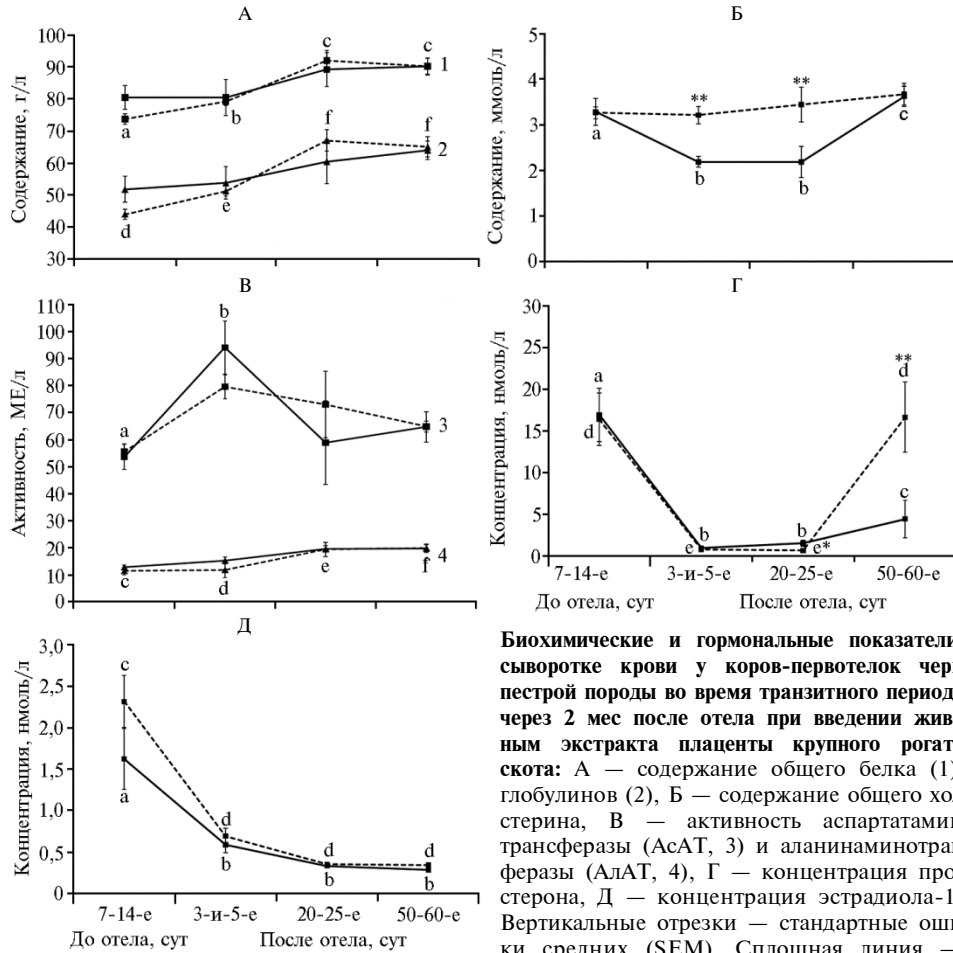
Через 12 мес после отела, проанализировав данные зоотехнического и племенного учета, определяли показатели воспроизводства в обеих группах коров (доля стельных животных, сервис-период, индекс осемене-

ния) и удой за 305 сут лактации.

Данные обрабатывали методом однофакторного (one-way ANOVA) и двухфакторного (two-way ANOVA) дисперсионного анализа при помощи программы SigmaStat («Systat Software, Inc.», США). Результаты представлены в виде средних значений (\bar{X}) и стандартной ошибки (SEM). Достоверность различия сравниваемых средних значений оценивали с использованием критерия Тьюки (Tukey's test).

Результаты. Подкожная инъекция крысам 0,5 мл экстракта плаценты КРС в течение 1 нед не вызвала воспалительного процесса в месте введения. Общее состояние животных было удовлетворительным.

Перед введением экстракта плаценты коровам (за 1-2 нед до отела) биохимические показатели крови и содержание половых стероидных гормонов в сравниваемых группах достоверно не различались.



Биохимические и гормональные показатели в сыворотке крови у коров-первотелок чернопестрой породы во время транзитного периода и через 2 мес после отела при введении животным экстракта плаценты крупного рогатого скота: А — содержание общего белка (1) и глобулинов (2), Б — содержание общего холестерина, В — активность аспартатамино-трансферазы (АсАТ, 3) и аланинаминотрансферазы (АлАТ, 4), Г — концентрация прогестерона, Д — концентрация эстрадиол-17β. Вертикальные отрезки — стандартные ошибки средних (SEM). Сплошная линия — I группа (контроль, $n = 8$), пунктирная линия — II группа (опыт, $n = 11$).

А: а, с_p < 0,001, б, с_p < 0,05 (общий белок); д, f_p < 0,001, е, f_p < 0,01 (глобулины). Б: а, б_p < 0,05, б, с_p < 0,01 (общий холестерин); **р < 0,01 (между контрольной и подопытной группами). В: а, б_p < 0,05 (АсАТ); с, с_p < 0,001, с, f_p < 0,001, д, с_p < 0,01, д, f_p < 0,001 (АлАТ). Г: а, б_p < 0,001, а, с_p < 0,01, д, с_p < 0,001 (прогестерон); *р < 0,05, **р < 0,01 (между контрольной и подопытной группами). Д: а, б_p < 0,001, с, с_p < 0,001 (эстрадиол-17β).

Согласно общепризнанному мнению, критически значимым отрезком времени, определяющим здоровье, молочную продуктивность и репродуктивный потенциал высокоудойных коров, служит транзитный период, который охватывает 2-3 нед до отела и 3 нед после него (26). Этот

период характеризуется наиболее выраженными изменениями обмена веществ, которые к концу первого триместра лактации постепенно исчезают.

Введение коровам экстракта плаценты модифицировало изменение ряда биохимических показателей в течение транзитного периода. В крови у животных II группы между 7-14-ми сут до отела и 20-25-ми сут после отела было выявлено значительное повышение ($p < 0,001$) концентрации общего белка (на 24,9 %) и его глобулиновой фракции (на 51,8 %), чего не наблюдалось в контрольной группе (рис., А).

Содержание холестерина в крови у контрольных животных снижалось на 33 % ($p < 0,05$) к 3-5-м сут после отела и сохранялось таким до 20-25-х сут, а затем возрастало ($p < 0,01$) до предотельного значения к 50-60-м сут (см. рис., Б). У получавших препарат животных показатель не изменялся в течение всего периода исследований. При этом в середине и в конце транзитного периода концентрация холестерина в крови у коров в подопытной группе была в 1,5-1,6 раза выше, чем в контрольной ($p < 0,01$).

На 3-и-5-е сут после отела наблюдалось резкое повышение активности АсАТ в контроле (на 75,2 %, $p < 0,05$), тогда как в опыте оно было гораздо менее выраженным (см. рис., В). Активность АлАТ в сыворотке крови у коров II группы не изменялась до середины транзитного периода, но повышалась на 68,8 % ($p < 0,001$) к его концу (см. рис., В). В контрольной группе активность АлАТ в крови возрастала несущественно и постепенно. В то же время мы не выявили влияния экстракта плаценты на концентрацию альбуминов, мочевины, билирубина, кальция и фосфора или на их изменения в послеродовой период.

Введение экстракта плаценты КРС коровам-первотелкам также оказало долговременное действие на их гормональный статус. В обеих группах концентрация прогестерона в крови уменьшалась почти в 20 раз на 3-и-5-е сут после отела и сохранялась невысокой до конца транзитного периода (см. рис., Г). При этом на 20-25-е сут после отела этот показатель у животных из II группы был на 57,7 % ниже ($p < 0,05$), чем в контроле. Через 50-60 сут после отела содержание прогестерона у подопытных коров резко возрастало (в 26 раз, $p < 0,001$), что свидетельствовало о начале лютеальной активности яичников. У контрольных животных содержание прогестерона повышалось менее значительно, оставаясь почти в 4 раза ниже, чем у животных II группы ($p < 0,01$). В то же время концентрация эстрадиола-17 β и характер ее снижения в крови у коров-первотелок в послеродовой период оказались сходными у животных обеих групп (см. рис., Д).

Показатели воспроизводства и молочной продуктивности у коров-первотелок черно-пестрой породы при подкожном введении перед и во время отела экстракта плаценты крупного рогатого скота ($\bar{X} \pm \text{SEM}$, ЗАО ПЗ «Барыбино», Домодедовский р-н, Московская обл., 2015-2016 годы)

Показатель	Группа	
	I, контроль ($n = 8$)	II, опыт ($n = 11$)
Доля стельных животных, %	75,0 \pm 15,3	90,9 \pm 8,7
Сервис-период, сут	123,5 \pm 10,5	95,1 \pm 5,8*
Индекс осеменения	1,5 \pm 0,3	1,5 \pm 0,2
Удой за 305 сут лактации, кг	7209 \pm 546	7256 \pm 251

Примечание. Описание групп см. в разделе «Методика».

* Различия между контрольной и подопытной группами статистически значимы при $p < 0,05$.

Введение животным экстракта плаценты приводило к значительному сокращению продолжительности сервис-периода (на 28,4 сут, $p < 0,05$), а также к некоторому повышению результативности искусственного осеменения (на 15,9 %), но не влияло на индекс осеменения (табл.). Молочная продуктивность за 305 сут лактации в подопытной и контрольной группах

была практически одинаковой.

Следовательно, наиболее существенные метаболические изменения, обусловленные введением экстракта плаценты КРС коровам-первотелкам, связаны с липидным обменом, а именно с поддержанием более высокого содержания холестерина в крови в транзитный период. При этом концентрация холестерина оставалась в пределах нормальных значений для этого показателя. Сходная тенденция к повышению содержания холестерина в послеродовой период наблюдалась после введения многотельным коровам красно-пестрой породы препарата из плаценты человека (22). Ранее было показано, что концентрация холестерина в крови у высокоудойных коров в послетельный период положительно связана с восстановлением половой цикличности и снижением продолжительности сервис-периода (27, 28). Эти данные согласуются с полученными нами результатами.

Как известно, мобилизация жировых депо в период ранней лактации приводит к повышению концентрации в крови свободных жирных кислот, а β -окисление последних — к избытку ацетил-КоА и усилению синтеза кетоновых тел в печени (7, 8). Кетоновые тела, в свою очередь, оказывают негативное влияние на репродуктивную функцию коров (29). Поэтому положительная связь между содержанием холестерина и воспроизводительной способностью коров может быть обусловлена частичным использованием избытка ацетил-КоА на его образование и соответствующим снижением синтеза кетоновых тел. Кроме того, холестерин способен уменьшать скорость метаболического клиренса прогестерона, необходимого для адекватного поддержания стельности (6, 30).

Таким образом, введение коровам-первотелкам экстракта плаценты крупного рогатого скота до и во время отела оказывает модулирующее влияние на обменные процессы (в первую очередь, на липидный обмен) в послеродовой период. Введение экстракта плаценты также вызывает повышение лютеальной активности яичников через 2 мес после отела, что свидетельствует о стимуляции выхода животных из состояния послеродового анэструса. Нормализация метаболического и гормонального статуса коров, очевидно, связана с повышением репродуктивной способности животных и приводит к сокращению последующего сервис-периода.

*ФГБНУ Всероссийский НИИ животноводства
им. академика Л.К. Эрнста,
142132 Россия, Московская обл., г.о. Подольск, пос. Дубровицы, 60,
e-mail: irldev@mail.ru*

*Поступила в редакцию
30 декабря 2016 года*

Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology], 2017, V. 52, № 2, pp. 323-330

METABOLISM AND REPRODUCTIVE FUNCTION DURING THE POSTPARTUM PERIOD IN FIRST-CALF COWS WHEN INTRODUCING THE PLACENTA EXTRACT

O.S. Mityashova, I.V. Gusev, I.Yu. Lebedeva

L.K. Ernst All-Russian Research Institute of Animal Husbandry, Federal Agency of Scientific Organizations, 60, pos. Dubrovitsy, Podolsk District, Moscow Province, 142132 Russia, e-mail irldev@mail.ru

ORCID:

Mityashova O.S. orcid.org/ 0000-0002-0401-5088

Lebedeva I.Yu. orcid.org/ 0000-0002-7815-7900

Gusev I.V. orcid.org/ 0000-0002-2346-4313

The authors declare no conflict of interests

Acknowledgements:

Supported financially by Federal Agency of Scientific Organizations

Received December 30, 2016

doi: 10.15389/agrobiol.2017.2.323eng

Abstract

Most reproductive disorders in dairy cows are associated with postpartum metabolic state. One approach to normalizing the reproductive function is to use biostimulators, which have a modu-

lating effect on the immune, metabolic, and endocrine systems. The aim of the present research was to study the action of the cattle placenta extract on the metabolic adaptation and reproductive system functioning during the postpartum period in first-calf cows. We have conducted for the first time monitoring of indicators of metabolism and the steroidogenic ovarian activity in first-calf cows, treated with the placenta extract, during the transition period and two months after calving and also assessed the reproduction indices. The raw material for the preparation was placenta separated within 4-6 hours after calving. The extract was isolated from placenta according to the procedure, described earlier (M.V. Varenikov et al., 2010), with the use of some modifications. Effects of the extract were evaluated in first-calf cows of the Black Pied breed (*Bos taurus taurus*) on the basis of ZAO PZ «Barybino» (Domodedovo Region, Moscow Province) in 2015-2016. Seven to fourteen days prior to calving and on the day of calving, cows of the group I (control, $n = 8$) received the saline, and cows of the group II (experiment, $n = 11$) received 20 ml of the placenta extract. Before the treatment and on days 3 to 5, 20 to 25 and 50 to 60 after calving, the animal blood was taken for biochemical analysis and enzyme immunoassay. In serum samples, the concentration of total protein and its fractions, urea, bilirubin, cholesterol, calcium, and phosphorus, the activity of aspartate aminotransferase (AST, EC 2.6.1.1) and alanine aminotransferase (ALT, EC 2.6.1.2), and the content of progesterone and estradiol-17 β were measured. Twelve months after calving, based on the analysis of zootechnical and pedigree records, the reproduction indices (the pregnancy rate, calving to conception interval, and service per conception rate) and the 305-day milk yield were determined. A rise ($p < 0,001$) in the blood content of total protein (by 24.9 %) and its globulin fraction (by 51.8 %) was observed on days 20 to 25 after calving only in animals of the group II. The cholesterol concentration in the blood of these cows remained unchanged, whereas it was reduced by 33 % ($p < 0.05$) in control cows from days 3-5 to days 20-25 after calving. During the studied period, an increase in the serum activity of ALT was more pronounced in cows of the group II, while a raise in the activity of AST was considerable only in control animals. On days 20-25, the progesterone concentration in the blood of experimental cows was 57.7 % lower than in the control group ($p < 0.05$). However, 50-60 days after calving, the level of blood progesterone in experimental animals rose sharply and was four times higher than in control ones ($p < 0.01$). The treatment of cows also resulted in a reduction in the calving to conception interval from 123.5 ± 10.5 to 95.1 ± 5.8 days ($p < 0.05$). Thus, the injection of the cattle placenta extract to first-calf cows exerts modulating effects on metabolism, primarily lipid metabolism, as well enhances the luteal activity of ovaries during the postpartum period. Normalization of the metabolic and hormonal status of cows is, obviously, related to a rise in the reproductive ability of the animals and leads to a reduction in the subsequent calving to conception interval.

Keywords: first-calf cows, placenta extract, metabolism, ovarian steroid hormones, reproductive ability.

REFERENCES

1. Chagas L.M., Bass J.J., Blache D., Burke C.R., Kay J.K., Lindsay D.R., Lucy M.C., Martin G.B., Meier S., Rhodes F.M., Roche J.R., Thatcher W.W., Webb R. Invited review: New perspectives on the roles of nutrition and metabolic priorities in the subfertility of high-producing dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 2007, 90(9): 4022-4032 (doi: 10.3168/jds.2006-852).
2. Lyagin F.F. *Zootekhniya*, 2003, 5: 25-27. Available <http://elibrary.ru/item.asp?id=9125091>. No date.
3. Dobson H., Smith R.F., Royal M.D., Knight Ch., Sheldon I. The high producing dairy cow and its reproductive performance. *Reprod. Domest. Anim.*, 2007, 42(2): 17-23 (doi: 10.1111/j.1439-0531.2007.00906.x).
4. Brickell J.S., Wathes D.C. A descriptive study of the survival of Holstein-Friesian heifers through to third calving on English dairy farms. *J. Dairy Sci.*, 2011, 94(4): 1831-1838 (doi: 10.3168/JDS.2010-3710).
5. Wu J.J., Wathes D.C., Brickell J.S., Yang L.G., Cheng Z., Zhao H.Q., Xu Y.J., Zhang S.J. Reproductive performances and survival of Chinese Holstein dairy cows in central China. *Anim. Prod. Sci.*, 2012, 52(1): 11-19 (doi: 10.1071/AN11146).
6. Wathes D.C. Mechanisms linking metabolic status and disease with reproductive outcome in the dairy cow. *Reprod. Domest. Anim.*, 2012, 47(4): 304-312 (doi: 10.1111/j.1439-0531.2012.02090.x).
7. Wathes D.C., Clempson A.M., Pollott G.E. Associations between lipid metabolism and fertility in the dairy cow. *Reprod. Fertil. Dev.*, 2012, 25: 48-61 (doi: 10.1071/RD12272).
8. Van Knegsel A.T.M., van den Brand H., Dijkstra J., Tamminga S., Kemp B. Effect of dietary energy source on energy balance, production, metabolic disorders and reproduction in lactating dairy cattle. *Reprod. Nutr. Dev.*, 2005, 45(6): 665-688 (doi: 10.1051/rnd:2005059).
9. Lebedev V.A., Lebedeva I.Yu., Kuz'mina T.I., Shapiey I.Sh. Role of metabolic hormones in the regulation of ovarian function in cattle (review). *Agricultural Biology*, 2005, 2: 14-22 (in Russ.).
10. Ettema J.F., Santos J.E. Impact of age at calving on lactation, reproduction, health, and income in first-parity Holsteins on commercial farms. *J. Dairy Sci.*, 2004, 87: 2730-2742 (doi:

10.3168/jds.S0022-0302(04)73400-1).

11. Xu Z.Z., Burton L.J., McDougall S., Jolly P.D. Treatment of noncyclic lactating dairy cows with progesterone and estradiol or with progesterone, GnRH, prostaglandin F2 alpha, and estradiol. *J. Dairy Sci.*, 2000, 83(3): 464-470 (doi: 10.3168/jds.S0022-0302(00)74904-6).
12. Bhoraniya H.L., Dhama A.J., Naikoo M., Parmar B.C., Sarvaiya N.P. Effect of estrus synchronization protocols on plasma progesterone profile and fertility in postpartum anestrous Kankrej cows. *Trop. Anim. Health Prod.*, 2012, 44(6): 1191-1197 (doi: 10.1007/s11250-011-0057-1).
13. Pal'chikov M.Yu. *Bionormalizuyushchee deistvie preparatov iz platsenty cheloveka pri rannei stimulyatsii polovoi tsiklichnosti u korov. Kandidatskaya dissertatsiya* [Bionormalizing effect of human placenta extract for early stimulation of ovarian cycle in cows. PhD Thesis]. Belgorod, 2005 (in Russ.).
14. Gizatullin P.P. *Gigienicheskoe obosnovanie korrektsii estestvennoi rezistentnosti organizma telyat biologicheskim stimulyatorom «Biostim»*. Kandidatskaya dissertatsiya [Hygienic evidence for correction of natural resistance in calves by Biostim, the biostimulating preparation. PhD Thesis]. Ufa, 2001 (in Russ.).
15. Lobodin K.A., Nezhdanov A.G., Buzlama V.S. *Veterinariya*, 2006, 3: 39-44. Available <http://elibrary.ru/item.asp?id=9242703>. No date (in Russ.).
16. Blank M.S., Friesen H.G. Effects of placentophagy on serum prolactin and progesterone concentrations in rats after parturition or superovulation. *J. Reprod. Fertil.*, 1980, 60(2): 273-278 (doi: 10.1530/jrf.0.0600273).
17. Wu C.H., Chang G.Y., Chang W.C., Hsu C.T., Chen R.S. Wound healing effects of porcine placental extracts on rats with thermal injury. *Br. J. Dermatol.*, 2003, 148(2): 236-245 (doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05164.x).
18. Hong J.W., Lee W.J., Hahn S.B., Kim B.J., Lew D.H. The effect of human placenta extract in a wound healing model. *Ann. Plast. Surg.*, 2010, 65(1): 96-100 (doi: 10.1097/SAP.0b013e3181b0bb67).
19. Park S.Y., Phark S., Lee M., Lim J.Y., Sul D. Anti-oxidative and anti inflammatory activities of placental extracts in benzo[a] pyrene-exposed rats. *Placenta*, 2010, 31(10): 873-879 (doi: 10.1016/j.placenta.2010.07.010).
20. Mityashova O.S. V sbornike: *Biologiya — nauka XXI veka*. [In: Biology — the science of XXI century]. Pushchino, 2015: 353-354. Available <http://www.psn.ru/biology21/Page354.pdf>. No date (in Russ.).
21. Cotor G., Pop A., Ghita M. The effect of ovine placenta extract on mammogenesis, lactogenesis, and galactopoiesis in sheep. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 2011, 35: 137-142.
22. Lobodin K.A. *Veterinariya*, 2006, 7: 38-42. Available <http://elibrary.ru/item.asp?id=9242726>. No date (in Russ.).
23. Kornienko V.S. *Lekarstvennyi preparat ban. A.C. 2140275 (RF) MKI3 A61K35/12, A61K35/50. Filial N 5 GNTS-Institut biofiziki FU «Medbioekstrem» pri MZ Rossii. № 98110825/13* [Ban, the medicinal preparation. A.C. 2140275 (RF) MKI3 A61K35/12, A61K35/50. Subsidiary N 5, GNC-Institute of Biophysics of Medbioextrem, Ministry of Health of the Russian Federation № 98110825/13]. Appl. June 04, 1998. Publ. October 27, 1999 (in Russ.).
24. Varenikov M.V., Chomaev A.M., Artyukh V.M., Prytkov Yu.A., Liepa V.L. *Sposob polucheniya biostimulyatora iz platsenty korov. A.S. 2377999 (RF) MKI3 A61K35/50. Vserossiiskii gosudarstvennyi nauchno-issledovatel'skii institut zhivotnovodstva (VIZH). № 2007143944/13* [Method for preparation of a biostimulating biological from cow placenta. A.C. 2377999 (RF) MKI3 A61K35/50. All-Russian State Institute of Animal Husbandry (VIZh). № 2007143944/13]. Appl. November 29, 2007. Publ. January 10, 2010 (in Russ.).
25. Liepa V.L. *Vliyaniye primeneniya Platsentina-A v sochetanii s biologicheskimi aktivnymi veshchestvami na sroki involyutsii matki u korov. Avtoreferat kandidatskoi dissertatsii* [A combined influence of Placentin-A and bioactive compounds on timing of uterus involution in cows. PhD Thesis]. Dubrovitsy, 2011 (in Russ.).
26. Zebeli Q., Ghareeb K., Humer E., Metzler-Zebeli B.U., Besenfelder U. Nutrition, rumen health and inflammation in the transition period and their role on overall health and fertility in dairy cows. *Res. Vet. Sci.*, 2015, 103: 126-136 (doi: 10.1016/j.rvsc.2015.09.020).
27. Dhama A.J., Nakrani B.B., Hadiya K.K., Patel J.A., Shah R.G. Comparative efficacy of different estrus synchronization protocols on estrus induction response, fertility and plasma progesterone and biochemical profile in crossbred anestrous cows. *Vet. World*, 2015, 8(11): 1310-1316 (doi: 10.14202/vetworld.2015.1310-1316).
28. Reist M., Erdin D.K., von Euw D., Tschümperlin K.M., Leuenberger H., Hammon H.M., Morel C., Philipona C., Zbinden Y., Künzi N., Blum J.W. Postpartum reproductive function: association with energy, metabolic and endocrine status in high yielding dairy cows. *Theriogenology*, 2003, 59(8): 1707-1723 (doi: 10.1016/S0093-691X(02)01238-4).
29. Shin E.K., Jeong J.K., Choi I.S., Kang H.G., Hur T.Y., Jung Y.H., Kim I.H. Relationships among ketosis, serum metabolites, body condition, and reproductive outcomes in dairy cows. *Theriogenology*, 2015, 84: 252-260 (doi: 10.1016/j.theriogenology.2015.03.014).
30. Hawkins D.E., Niswender K.D., Oss G.M., Moeller C.L., Odde K.G., Sawyer H.R., Niswender G.D. An increase in serum lipids increases luteal lipid content and alters the disappearance rate of progesterone in cows. *J. Anim. Sci.*, 1995, 73(2): 541-545 (doi: 10.2527/1995.732541x).