УДК 619:636.2:618.15:617.57:616-092

ПРОДУКЦІЯ ОКСИДУ АЗОТУ ТА БІЛКІВ ГОСТРОЇ ФАЗИ ЗА ГЕСТАЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ, МЕТРИТУ І ОРТОПЕДИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У КОРІВ

С. А. Власенко, М. В. Рубленко

Білоцерківський національний аграрний університет

Вивчена динаміка вмісту в крові корів оксиду азоту та білків гострої фази протягом вагітності й після родів, а також за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців і післяродової патології. Встановлено, що у здорових корів протягом вагітності зростає вміст у крові гаптоглобіну та зменшується рівень церулоплазміну. Після родів, навпаки, концентрація гаптоглобіну знижується, а церулоплазміну – збільшується. Рівень оксиду азоту (NO) перед родами підвищується удвічі. За розвитку метриту характерними показниками є зменшення концентрації NO, та збільшення церулоплазміну та гаптоглобіну. За гнійно-некротичних уражень уміст церулоплазміну протягом вагітності зменшений, а перед родами і після них – збільшений. До того ж, рівень NO у цих тварин значно нижчий протягом вагітності. Підвищення умісту в крові корів гаптоглобіну є діагностичним показником гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців.

Ключові слова: КОРОВА, ВАГІТНІСТЬ, ПІСЛЯРОДОВИЙ ПЕРІОД, ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНІ УРАЖЕННЯ КІНЦІВОК, ПІСЛЯРОДОВА ПАТОЛОГІЯ, ОКСИД АЗОТУ, БІЛКИ ГОСТРОЇ ФАЗИ, ГАПТОГЛОБІН, ЦЕРУЛОПЛАЗМІН

Однією із нагальних проблем як світового, так і вітчизняного молочного скотарства є значне поширення акушерської, гінекологічної та ортопедичної патології, яке зумовлене багатофакторним впливом біотичних і абіотичних чинників на організм корів. При цьому розвиток і перебіг цих хвороб нерідко ускладнюється патологією обміну речовин чи специфічними інфекційно-запальними процесами. У зв’язку з цим, первинність того чи іншого етіологічного фактора чи патогенного ланцюга здебільшого має дискусійний характер за відсутності доказової бази.

Так, вивченню причин і розвитку ортопедичних хвороб у корів присвячено численні наукові роботи [1–10]. При цьому встановлена патогенетична роль низької імунної реактивності і неспецифічної резистентності організму корів [7, 11], порушень обмінних процесів [2, 5, 9, 12, 13], інфекційних факторів та імунопатологічних реакцій [14–16, 17], травм [1, 7, 10] і ендогенного токсикозу [10]. Водночас, незважаючи на багатокомпонентність і багатогранність патогенетичних механізмів, у їх реалізації, як правило, задіяні одні і тіж системи організму.

У зв’язку з цим у сучасних наукових роботах особлива увага надається поглибленому аналізу механізмів запальної реакції, зокрема продукції білків гострої фази (БГФ) [18]. Доведено [19], що у корів підвищення концентрації позитивних білків гострої фази (гаптоглобіну, сироваткового амілоїду, фібриногену) є більш раннім та інформативним показником запалення, а ніж класичні зміни в популяціях лейкоцитів. Також вважається [20], що за вмістом та співвідношенням БГФ можна більш точно диференціювати субклінічний, гострий та хронічний запальні процеси, а у клінічному значенні ці біомаркери можуть використовуватися як індикатори прогнозу та ефективності лікування.

До БГФ, зокрема, відносять гаптоглобін (Hp) та церулоплазмін (Cp), що належать до класу α2–глобулінів. Вони синтезуються гепатоцитами та функціонально тісно пов'язані із гемостазом та різними медіаторними системами запалення [21]. Стимулятором їх секреції саме є підвищення виділення фагоцитами інтерлейкіну-1 у відповідь на прозапальний агент [22].

Основна функція Hp полягає у вибірковому зв'язуванні гемоглобіну (Hb). Цей комплекс є грубо дисперсним, а тому він не фільтрується через ниркові клубочки, завдяки чому попереджується втрата організмом заліза. З другого боку, це зумовлює бактеріостатичний ефект, оскільки обмежується доступ заліза для мікроорганізмів. Надалі комплекс Hp–Hb надходить у систему мононуклеарних фагоцитів, де й руйнується. При цьому з Hp звільняються молекули заліза, які у кров'яному руслі зв'язуються з трансферином та транспортуються в кістковий мозок для забезпечення еритроцитопоезу. При цьому зміни концентрації Hp у крові можуть бути діагностичним маркером для численних патологій. Так, його вміст у крові різко зменшується за важкого як внутрішнього, так і позасудинного гемолізу, анемії, гемоглобінурії, хвороб печінки, підшлункової залози, спленомегалії, порушеного еритропоезу, інфаркту нирок, карцином з метастазами, аутоімунних захворювань. Підвищення ж його концентрації може свідчити про гостре та хронічне запалення, некроз тканин, неспецифічний поліартрит, нефротичний синдром, колагеноз, холестаз [22]. В окремих випадках засвідчують бактеріостатичні та імуномоделюючі властивості Hp [20].

Церулоплазмін відноситься до групи БГФ, концентрація яких, як вважають [23], збільшується в умовах запального процесу незначно. Він є головним купрумумісним білком плазми крові та обмежує вивільнення заліза, активує окиснення аскорбінової кислоти, норадреналіну, серотоніну і сульфгідрильних сполук. Недостатній його синтез зумовлює вихід іонів Са у позасудинний простір. Збільшення концентрації Ср у крові спостерігається за неоплазій, запальних процесів, цирозу печінки, механічної жовтухи, гепатиту, інфаркту міокарда, гострих інфекцій, а зниження – за нефротичного синдрому та захворювань травного тракту.

Зазначені білки є активними учасниками оксидантної системи. Комплекс Hp–Hb володіє високою пероксидазною активністю та може гальмувати процеси пероксидного окиснення ліпідів, а Ср, у свою чергу, проявляє цей ефект через здатність інактивувати активні форми кисню [24].

Тканинну резистентність у значній мірі забезпечують морфо-функціональний стан ендотелію кровоносних судин та рівновага прооксидантно-антиоксидантних реакцій. Порушення їх функціональної рівноваги можна розглядати як первинні передумови розвитку запалення, у тому числі гнійно-некротичних процесів у ділянці пальців, акушерської та гінекологічної патології.

Однією з основних біологічно активних речовин, що синтезує ендотелій вважається оксид азоту (NO) [25], який є найбільш потужним вазодилятатором та пригнічує утворення ендотеліну–1 і вивільнення норадреналіну із закінчень симпатичних нейронів, зменшує надмірні ефекти таких судинозвужувальних факторів як тромбоксан А2, ангіотензин, а також опосередковує судинорозширювальні ефекти ендотелійзалежних вазодилятаторів (ацетилхоліну, брадикініну, гістаміну) [26, 27]. NO стимулює синтез ендотеліального фактора росту й ангіогенез [28], але водночас гальмує проліферацію і міграцію гладком’язових клітин та гіпертрофію стінки судин, залежно від дози зменшує або збільшує апоптоз, пригнічує синтез позаклітинного матриксу. Також NO гальмує агрегацію і адгезію тромбоцитів, експресію фактора активації тромбоцитів, що забезпечує потужну протизапальну й антитромбоцитарну дію, блокує стимульовану цитокінами експресію адгезивних молекул ендотелію, зменшує агрегацію та інфільтрацію моноцитів [26, 29]. Відомо [30], що NO виконує також функцію нейротрансмітера і забезпечує довготривалу пам'ять нейронів, інгібує адгезію формених елементів крові до ендотелію.

За підвищеного рівня NO активується звільнення інтерлейкінів – 1,6,8 та інших індукторів запальної реакції. Крім того, спостерігається його опосередкована (через регуляцію рівня внутрішньоклітинного кальцію та активності міозина й актоміозина) дозозалежна дія на тонус гладеньких м'язів.

Розкрита участь NO в патогенезі клітинного стресу [29]. Останній характеризується зниженням рівня АТФ, підвищенням умісту гіпоксантіна, ксантіоксидази, яка утворює

прооксиданти. В умовах гіпоксії за відновлення кровотоку відбувається приплив молекулярного кисню і кальцію, що забезпечує викид вільних радикалів. Це оксидантне середовище генерує пероксиди ліпідів, які збільшують проникність клітинних мембран для кальцію та активують фосфоліпазу. Внаслідок таких процесів проходить експресія індуцибельної NO–синтази, адгезивних молекул та інших індукторів запалення. Активовані нейтрофіли прилипають до реперфузованої тканини, продукують супероксидні аніони та NO, утворюють пероксинітрит, чим зумовлюють некроз тканин.

Таким чином, NO є активним учасником не лише ангіогенних реакцій, а й інтегральною ланкою в гемостатичних, оксидативних, імунних, нейрогуморальних та інших процесах. Водночас перебіг вагітності, родів і післяродового періоду цілком залежить від компенсаторних резервів організму корови та адаптивної реакції усіх органів і функціональних систем, а тому розвиток у ці періоди будь-якої патології швидко набуває з локального системний характер та має певні патогенетичні особливості.

Нажаль, здебільшого, зазначені молекулярно-біологічні ефекти БГФ та оксиду азоту не отримали свого широкого і глибокого клініко-патогенетичного трактування, особливо в аспекті їх фармакологічної корекції за конкретних нозологічних форм різноманітної патології у тварин.

Мета роботи — встановлення вмісту в крові корів оксиду азоту та білків гострої фази в динаміці гестаційного процесу, за його ускладнень і гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців.

Матеріали і методи

У дослідження було включено 100 корів голштинської породи 2–4 лактації з продуктивністю 7200–9600 кг, які належали ФГ «Ніна» Обухівського району Київської області. Весь загал корів за періодами гестаційного процесу був поділений на дослідних тварин, у яких діагностували хвороби кінцівок чи акушерську патологію або ж їх сумісний перебіг та контрольних — із здоровими кінцівками, фізіологічним перебігом вагітності та нормальною післяродовою інволюцією.

При цьому, в дослідних тварин гнійно-некротичні ураження ділянки пальців були представлені виразками тканин міжпальцевого склепіння й м'якуша, флегмонами вінчика чи гнійними пододерматитами, нерідко гнійними норицями на латеральній поверхні заплесневого суглоба чи стегна. У післяродовому періоді у дослідних тварин діагностували акушерську патологію у формі субінволюцій матки чи гострого метриту.

У сироватці крові корів дослідних і контрольних груп визначали рівень оксиду азоту за сукупністю його стійких метаболітів (NO_x) — нітратів і нітритів, методом Гріна у модифікації Голікова [30], а наборами фірми „Реагент” — уміст загального білка за біуретовою реакцією, альбуміну — за реакцією з бромкрезоловим зеленим, гаптоглобіну – за реакцією з риванолом, і церулоплазміну — методом Равіна.

Результати й обговорення

Отримані дані щодо вмісту в крові корів NO, альбуміну, загального білка, Ср, Нр на різних етапах гестаційного процесу залежно від ортопедичної чи акушерської патології (табл. 1). Встановлено, що у корів із здоровими кінцівками протягом вагітності вміст загального білка є в межах фізіологічної норми. Проте, з поглибленням вагітності його вміст поступово зменшується, а перед родами досягає найменшого значення – 68,3±2,77 г/л ($P<0,01$), а після родів, навпаки, збільшується – 78,9±1,21г/л ($P<0,01$).

Подібною виявилася і динаміка вмісту в сироватці крові альбуміну, який відноситься до групи негативних білків гострої фази. Його концентрація в крові здорових корів мала тенденцію до зменшення в період перед родами, після яких вона знову поверталася до середнього рівня 43,5 г/л.

Щодо вмісту в сироватці крові корів без ортопедичної патології Ср та Нр, то слід зазначити, що перший показник – 113,5±3,55 мг/л, на 3–4-ому місяці вагітності поступово зменшувався до 74,5±1,57 мг/л перед родами, а після них – збільшувався до 126,0±6,3 мг/л. рівень гаптоглобіну на 3–4-му місяці вагітності – 0,39 г/л, з її поглибленням поступово збільшувався і перед родами досягав 0,48±0,04 г/л.

Таким чином, за нормального та неускладненого перебігу вагітності родовий процес супроводжується помірним проявом реакції гострої фази, що зумовлено механізмами адаптаційного стресу.

Водночас уміст NO на 3–4 та 7-ому місяцях вагітності складав у середньому 22,0 та 21,0 мкмоль/л, відповідно, перед родами збільшувався майже вдвічі і досягав рівня 40,4±2,3 мкмоль/ л ($P<0,001$), у післяродовому періоді він, навпаки, зменшився вдвічі – 22,3±0,97 мкмоль/л.

Отже, у корів без ортопедичної патології протягом вагітності до родів відмічається помірне в межах фізіологічної норми зниження у крові загального білку, альбуміну та суттєве церулоплазміну. Уміст Нр збільшується поступово, а рівень NO різко збільшується більше ніж удвічі.

Після родів відзначалося підвищення концентрації загального білка, альбуміна, Ср та зниження Нр і оксиду азоту вдвічі.

За виникнення гнійно-некротичних уражень у вагітних корів уміст загального білка вже вірогідно відрізнявся від показника у тварин зі здоровими кінцівками. Так, його зменшення відмічали на 3-4-ому місяці вагітності (75,5±1,05 г/л проти 81,1±1,5 г/л).

Концентрація альбуміну в ортопедично хворих корів на 7-му місяці вагітності виявилася вірогідно нижчою – 37,9±1,03г/л, ніж у здорових корів – 42,8±1,7г/л ($P<0,05$). Після родів ця різниця виявилася ще більшою – 33,2±1,6г/л проти 43,5±1,27 г/л ($P<0,001$). У корів з післяродовою та ортопедичною патологією рівень альбуміну був ще нижчим – у середньому 31,4 – 31,8 г/л.

Динаміка вмісту церулоплазміну виявилася більш суттєвою. Так, на 3–4-му місяці вагітності у ортопедично хворих корів він був у 1,2 рази меншим ($P<0,001$), досягаючи найнижчого рівня на 7-му місяці вагітності — 83,4±2,5г/л. Далі концентрація церулоплазміну збільшувалася перед родами до 100,6±8 мг/л та до 116,7±3,3 мг/л після них, але найвищим його рівень виявився у тварин з акушерською та ортопедичною патологією – в середньому 146,5–153 мг/л.

Щодо Нр, то слід зазначити, що в усіх групах ортопедична патологія супроводжувалася значним підвищенням його показників: на 3–4 та 7-ому місяці вагітності уміст Нр був більшим, ніж у здорових корів на 66 % перед родами — на 61 %, після родів — на 226 %, а з метриту — на 89 %.

Уміст NO в крові ортопедично хворих тварин відрізнявся зниженими показниками на 3–4-ому місяці вагітності на 38 % (15,90 NO х мкмоль/л проти 22,02 NO х мкмоль/л) і перед родами на 53 % (30,0 NO х мкмоль/л проти 45,8 NO х мкмоль/л). На 7-ому місяці вагітності, після родів та за метриту він був вищим на 19, 34 і 31 %, аніж у контролі. Загалом, у динаміці концентрації NO не спостерігається її двократне збільшення перед родами та подібне зменшення після них, що є притаманним для здорових корів.

Таким чином, зважаючи на динамічні зміни NO протягом гестаційного процесу, його роль у регуляції плацентарного кровотоку є надзвичайно важливою. За умов ортопедичної патології у вагітних корів порушується баланс у продукції оксиду азоту, а, відповідно, функція фетоплацентарного комплексу та створюються передумови до розвитку акушерської патології

Отримані результати власних досліджень та дані літератури дозволяють окреслити нові окремі положення щодо патогенетичних механізмів гнійно-некротичних процесів у ділянці пальців у корів, їх впливу на перебіг вагітності, родів, післяродового періоду та закономірностей асоційованого розвитку з метритом.

Динаміка умісту білка альбуміну в здорових корів протягом вагітності характеризується його зниженням до родів та підвищенням у пуерперальному періоді. Це пов'язано, насамперед, зростаючим споживанням білків у фетоплацентарній системі за вагітності та активації білкового синтезу в інволюційному періоді. За метриту спостерігається підвищення концентрації загального білка, що слід розглядати як реактивний захист від дії мікробних і токсичних факторів. Водночас, має місце зменшення альбуміну в ортопедично хворих корів, особливо після родів, за метриту й асоціації ортопедичної патології та метриту. Це пов’язано з тим, що альбумін є негативним БГФ, а тому за гострого запалення його уміст зменшується внаслідок конкурентного більш інтенсивного синтезу позитивних БГФ.

Щодо Ср і Нр, то найбільш виразним було підвищення останнього в ортопедично хворих корів у всі періоди вагітності. В літературі є повідомлення, що Нр є найбільш чутливим БГФ запалення у корів, зокрема за уражень кінцівок, метриту, маститу [18, 19], що підтверджують і наші дослідження. Значне підвищення концентрації Нр у хворих корів пов'язане з його компенсаторною властивістю зменшувати оксидне навантаження за гемолізу й запального процесу. Особливо чітко це прослідковується у корів після родів. Також встановлено, що у корів зі здоровими кінцівками за метриту Нр підвищується на 11 %, а за його асоціації з ураженням кінцівок — майже удвічі, що свідчить про розвиток системної запальної реакції організму.

Уміст Ср у крові здорових тварин значно знижується перед родами та збільшувався після них, що пояснюється інтенсивним його використовуванням у тканинах для запобігання надмірного пероксидного окиснення ліпідів перед родами.

У корів з післяродовим метритом та за асоціації з ортопедичною патологією концентрація Ср різко збільшується, що відображає реакцію гострої фази.

Безперечно, важливу роль у клітинному метаболізмі, регуляції численними фізіологічними процесами у т.ч. стресовою резистентністю має NO. За отриманими результатами власних досліджень нами встановлене значне підвищення (у 2,2 рази) NO у здорових корів перед родами, що, ймовірно зумовлене розвитком оксидного тканинного стресу наприкінці вагітності, загального стресу перед родами та активною участю NO в клітинному обміні Ca^{2+} як опосередкованій регуляції тонусу міометрію та розслабленні міоцервікса при розкритті шийки матки на початку родів. Відсутність кратного підвищення NO в крові ортопедично хворих корів перед родами є патогенетичним підґрунтям для розвитку аномальних родів і післяродових акушерських хвороб, ймовірність яких у таких самок збільшується у 2,7 раза.

Висновки

1. У здорових корів протягом вагітності до родів у крові зростає уміст гаптоглобіна та зменшується рівень церулоплазміна. Концентрація NO перед родами підвищується більше аніж удвічі. Після родів відмічається значне підвищення умісту церулоплазміна та зниження гаптоглобіна й NO.

2. За післяродового метриту у корів характерним, порівняно з самками із нормальним перебігом післяродового періоду, є зменшення концентрації NO та збільшення церулоплазміна й гаптоглобіна.

3. За гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців у корів уміст Ср протягом вагітності зменшений, а перед родами й після них – збільшений. У таких тварин показники

NO нижчі за контрольні протягом вагітності й перед родами, що є передумовою розвитку акушерської патології.

4. Підвищений уміст гаптоглобіна можна вважати діагностичним показником гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців незалежно від стадій гестаційного процесу у корів.

5. Асоційоване виникнення метриту та ортопедичних хвороб у корів зумовлює підвищення рівня в крові церулоплазміна й гаптоглобіна.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення нейрогуморальних механізмів патогенетичного зв'язку між рівнями білків гострої фази та NO за асоційованого перебігу акушерської та ортопедичної патології.

S. Vlasenko, M. Rublenko

PRODUCTS OF OXIDE OF NITROGEN AND ACUTE PHASE PROTEINS AT A GESTATIONAL PROCESS, METRITIS AND ORTHOPAEDIC PATHOLOGY FOR COWS

S u m m a r y

The dynamics of content is studied in blood of cows of oxide of nitrogen and acute phase proteins during pregnancy and after childbirth, and also at festering-necrotizing defeats in area of fingers and postnatal pathology. It is set that for healthy cows during all pregnancy rises maintenance in blood of haptoglobin and the level of ceruloplasmin diminishes. After childbirth, opposite, the concentration of haptoglobin goes down, and ceruloplasmin — increases. The level of NO before childbirth rises twice. At development of metritis characteristic indexes there are diminishing of concentration of NO and increase of ceruloplasmin and haptoglobin. At orthopaedic pathology ceruloplasmin during pregnancy is mionectic, and before childbirth and after them — megascopic. Besides, level of NO in blood of these animals during pregnancy considerably below. An increase of maintenance in blood of cows of haptoglobin is the diagnostic index of festering-necrotizing defeats in area of fingers.

С. А. Власенко, М. В. Рубленко

ПРОДУКЦИЯ ОКСИДА АЗОТА И БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ, МЕТРИТЕ И ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У КОРОВ

А н н о т а ц и я

Изучена динамика содержимого в крови коров оксида азота и белков острой фазы на протяжении беременности и после родов, а также при гнойно-некротических поражениях в области пальцев и послеродовой патологии. Установлено, что у здоровых коров на протяжении всей беременности возростает содержание в крови гаптоглобина и уменьшается уровень церулоплазмина. После родов, напротив, концентрация гаптоглобина снижается, а церулоплазмину — увеличивается. Уровень NO перед родами повышается вдвое. При развитии метрита характерными показателями являются уменьшения концентрации NO и увеличение церулоплазмина и гаптоглобина. При ортопедической патологии церулоплазмин на протяжении беременности сниженый, а перед родами и после них — увеличеный. К тому же, уровень NO в крови этих животных на протяжении беременности значительно ниже. Повышение содержания в крови коров гаптоглобина является диагностическим показателем гнойно-некротических поражений в области пальцев.

1. *Панько І. С.* Нові підходи до вивчення причин та профілактики хвороб ратиць у високопродуктивних корів / І.С. Панько // Вісник Білоцерківського ДАУ. – 2000.– Вип. 13. – С. 19-28.

2. Поширення захворювань в ділянці пальців у високопродуктивних корів залежно від рівня молочної продуктивності / В. М. Власенко, М. В. Рубленко, М. Г. Ільніцький [та ін.] // Вісник Білоцерківського ДАУ. – 2003.– Вип. 25, ч. 1. – С. 45 –51.

3. *Борисевич В.* Унгульоз – дистрофія копитець великої рогатої худоби / В. Борисевич, Б. Борисевич, В. Борисевич // Ветеринарна медицина України. – 2007. – № 12. – С. 20–22.

4. *Higuchi H.* Relationssship betweenserum biotin concentration and moisture content of the sole horn in cows with clinical laminitis of sound hooves / H. Higuchi, H. Nagahata // Veter. Rec. – 2001. – Vol. 148. – №7.– P. 209–210.

5. *Іздепський В.Й.* Етіологія гнійно-запальних процесів в ділянці пальця у корів у зимово-стійловий період та їх лікування /В.Й. Іздепський, С.М. Кулинич // Вісник Білоцерківського ДАУ. – 2006. – Вип.4. – С. 47–55.

6. *Webster A.J.F.* Effects of honsing practices on the development of foot lesions in dairy heifers in early lactatson / A.J.F. Webster // Veter. Rec. – 2002. – Vol. 151. – N 1. – P. 9–12.

7. *Кутлукаев И. И.* Еффективность ткани ВИОН КН-1 в сочетании с антимикробными препаратами при лечении гнойно-некротических заболеваний пальцев у коров: дис…. канд. вет. наук: 16.00.05 / Кутлукаев Игорь Иванович. – Казань, 2003. – 150 с.

8. *Лопатин С. В.* Оптимизация системы контроля эпизоотического процесса некробактериоза крупного рогатого скота: дис. … док. вет наук: 16.00.03, 16.00.04 / Лопатин Сергей Викторович. – Новосибирск, 2006. – 325 с.

9. *Хомин Н. М.* Асептичні пододерматити у великої рогатої худоби (етіологія, профілактика та лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора вет наук: спец. 16.00.05 «Ветеринарна хірургія / Н.М. Хомин. – Біла Церква, 2006. – 36 с.

10. *Козій В. І.* Ламініт у високопродуктивних корів: автореф. дис.. на здобуття наук. ступеня доктора вет. наук: спец. 16.00.05 «Ветеринарна хірургія» / В. І. Козій. – Біла Церква, 2007. – 36 с.

11. *Стельмухов М. В.* Этиопатогенетическая терапия гнойно-некротических язв копытец у коров: дис. … канд. вет. наук: 16.00.05 / Стельмухов Михаил Владимирович. – Санкт-Петербург, 2009. – 153 с.

12. *Карпенко Л. Ю.* Биохимические аспекты развития костно-суставной патологии у коров / Л. Ю. Карпенко, А.Н. Карпенко // Вісник Білоцерківського ДАУ. – 2008. – Вип. 56. – С. 71–75.

13. *Хомин Н.* Роль остеодистрофії у виникненні пододерматитів у великої рогатої худоби / Н. Хомин, Б. Борисевич // Ветеринарна медицина України. – 2001. – №6. – С. 30.

14. *Панасюк С. Д.* Значение ассоциаций микроорганизмов в этиологии и профилактике инфекционных болезней конечностей крупного и мелкого рогатого скота: некробактериоз, копытная гниль: дис. … доктора вет. наук / Панасюк Сергей Дмитриевич. – Москва, 2007. – 470 с.

15. *Михеева Е. А.* Морфогенез имунных нарушений при некробактериозе крупного рогатого скота: дис… канд. вет. наук: 16.00.02. / Михеева Екатерина Александровна. – Ижевск, 2004. – 167 с.

16. *Молоканов В. А.* Стимуляция имунного ответа при некробактериозе крупного рогатого скота /В.А. Молоканов, Д.В. Малов // Ветеринария. – 2009. – №2. – С. 22–23.

17. *Борисевич В. Б.* Иммунокомплексный пододерматит у коров / В. Б. Борисевич, Б. В. Борисевич, В. Г. Сытюк // Ветеринария. – 2009. – № 4. – С. 40–42.

18. The influence of hoof diseases on the concentrations of some acute phase proteins and other variables of the protein profile in heifers / C. Tothova, O.Nagy, H. Seidel, I. Paulikova // Acta Veter. – 2011. – Vol. 61. – N2–3.–P. 141–150.

19. Determination of selected acute proteins during the treatment of limb diseases in dairy cows / P. Jawori, S. Steinerz, T. Stefaniaki [et al.] // J. Vet. Med. – 2008. – Vol. 53. – P. 173–183.

20. *Cray C.* Acute Phase Response in Animals / C. Cray, J. Zaias, N.H. Altman // J. Comp. Med. – 2009. – Vol. 59. – N6.– P. 517–526.

21. *Паталах І. І.* Система гемостазу та білки гострої фази запалення при тромбогенних патологіях / І. І. Паталах, С. О. Кудинов // Укр. біохім. журнал. – 2008. – №80(1). – С. 5–15.

22. *Заплатников А. Л.* Современные жаропонижающие средства в практике врача-педиатра: вопросы эффективности и безопасности / А. Л. Заплатников // Росс. мед. журнал. – 2011. – №3. – С. 6–11.

23. *Awadallah S. M.* Haptoglobin polymorphism in breast cancer patients from Jordan / S.M. Awadallah, M.F. Atoum // Clin. Chim. Asta. – 2004. – V. 341. – N1–2. – P. 17–21.

24. *Шевченко О. П.* Белки острой фазы воспаления / О. П. Шевченко // Лаборатория. – 1996. – №1. – С. 3–7.

25. *Кондранина Т. Г.* Белки острой фазы воспаления и маркеры ендотоксинемии, их прогностическая значимость в гинекологической практике // Т. Г. Кондранина, В. С. Горин, С. В. Григорьев и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – №3. – С. 26 – 30.

26. *Катюжська С. Г.* Роль оксиду азоту в регуляції агрегатного стану крові: автореф. дис ... на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук:спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / С. Г. Котюжська. – Одеса, 2003. –16 с.

27. *Денисюк В. І.* Ендотеліальна функція судин при ішемічній хворобі серця у поєднанні з артеріальною гіпертензією / В. І. Денисюк, О. В. Ковальчук, О. В. Денисюк // Практична ангіологія. – 2008. – №6 (17) . – С. 26–29.

28. Роль оксида азоту в регуляции микроциркуляторного звена системы гемостаза / Е. В. Антонов, В. Ф. Кирич, А. Н. Иванов, Н. В. Мамонтова // Саратовский науч.-мед. журнал. – 2007. – №3. – С. 39 –42.

29. Nitric oxide synthase lies downstream from vascular endotheliul growth factor-induced but not basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis / V. Ziche, L. Morbidelli, R. Choudhuri Dagger [et al.] // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99. – N11 – P. 2625 – 2634.

30. *Коркушко О. В.* Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микро-сосудов / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневская, Г. В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 5–10.

Рецензент: завідувач лабораторії живлення та біосинтезу продукції жуйних, доктор сільськогосподарських наук, с. н. с. Стапай П. В.