УДК 616.6.612.627.618.147.636.2.034

СИРОВАТКА КОРДОВОЇ КРОВІ ПОЄДНАНО З АКТОВЕГІНОМ ЗА КОРЕКЦІЇ ВІДТВОРНОЇ ФУНКЦІ КОРІВ.

Бондаренко Ірина Вікторівна
кандидат ветеринарних наук, доцент
Сумський національний аграрний університет (м. Суми, Україна)
ORCID: 0000-0002-1019-3446
iryna.bondarenko@snau.edu.ua

Дослідженнями доведена роль сироватки кордової крові та препарату «Актовегін» в процесах відновлення постморбідного ендометрія за рахунок вмісту репродуктивних гормонів, цитокінів, профементів, ферментів, рецепторів, адаптогенів, факторів росту, імунорегуляторних агентів, транспортних білків та інших мультипотентних компонентів. Вищезгаданий ефект від застосування кріоконсервованої сироватки кордової крові досягається й при тривалому її зберіганні: -18-20◦С, оскільки низька температура забезпечує збереження біологічно-активних сполук в нативному стані й фізіологічних співвідношеннях.

Досліджено дію сироватки кордової крові та препарату «Актовегін» на процес ремодуляції морфо-функціональних властивостей ендометрію за постморбідного стану за рахунок нейротрофічного впливу, модуляції та корекції процесів неоангіогенезу й інгібуванні тканин ендометрію. Результати досліджень показали, що достовірно меншою на 14,4 % ($p<0,001$) порівняно з показником групи тварин де препарати не вводились, була кількість днів від корекції відтворної функції до прояву стадії збудження при застосуванні 10 мл. сироватки КК з актовегіном (3,86±0,36 та 14,38±2,1, відповідно). Кількість корів що отелилися після застосуванні 10 мл. сироватки КК п/ш з актовегіном 10мл (400 мг) в/м (93,75%) була більшою на 53.3% порівняно з тваринами де очікувався спонтанний прояв охоти.

Таким чином, застосування сироватки кордової крові та поєднане застосування сироватки КК і препарату «Актовегін» дозволяє відновити морфологічну структуру ендометрія та відновити баланс між факторами активаторами та інгібіторами ангіогенезу, що обумовлює оптимальні умови для формування материнської частини плаценти.

Ключові слова: *корови, сироватка кордової крові, актовегін, корекція відтворної функції.*
DOI: https://doi.org/10.32845/bsnau.vet.2020.4.6

Вступ.

Корекція репродуктивної функції великої рогатої худоби лишається проблемним питанням і має великий практичний і науковий інтерес. Маючи високий генетичний потенціал, відтворна здатність корів лишається низькою. Через це знижується рівень молочної продуктивності, скорочується термін господарського використання тварин, й погіршується рентабельність галузі в цілому. Науковці стверджують, що показники відтворної здатності обумовлені переважно факторами зовнішнього середовища й мають низький рівень успадкування, тому методи корекції та стимуляції базуються на ґрунтовному вивченні фізіологічних можливостей відтворної здатності корів. *(*Morotti F, 2014; Berry D.P. 2014*)*

На показники рентабельності молочного скотарства також впливають і строки використання тварин. Тривала експлуатація позитивно впливає на продуктивність та відшкодування затрат. Фахівці впевнені, що від корови необхідно отримувати продукцію протягом п'яти-шести лактацій, оскільки максимальні середньорічні надої фіксують саме протягом цього періоду (Forde N, 2011*)*.

Чисельні дослідження свідчать, що відсоток неплідності лишається високим через порушення утримання, годівлі, недотримання правил техніки штучного осіменіння, хвороб статевих органів. Негативний вплив абіотичних факторів на відтворну здатність посилюється відсутністю моціону та порушенням режиму експлуатації тварин. Це в свою чергу, обумовлює розвиток патології вагітності, родів, та післяродового періоду, й значно погіршує індекс осіменіння (Forde N, Beltman ME, Lonergan P, Diskin M, Roche JF, Crowe MA. 2010, Mulligan FJ, O'Grady L, Rice DA, Doherty ML. 2006.)

Біологічна особливість організму, дає змогу утримати корів в будь-яку погоду не в капітальних приміщеннях, а під навісами полегшеного типу на глибокій підстилці. Доведено що коровам потрібно лежати по дванадцять годин щодня. Лежання необхідне для жування жуйки, поліпшення секреції молока, зняття навантаження на кінцівки й організм корови в цілому (Mulligan FJ, 2006).

Для корів маточного поголів'я застосовують прив'язну й безприв'язну системи утримання. Прив'язне утримання характеризується тим, що корови відпочивають і харчуються у стійлах на прив'язі. Кожна тварина має індивідуальну годівницю й напувалку. Доять корів також у стійлах на прив'язі, або в доїльних залах. За прив'язного утримання є можливість ретельно нормувати годівлю, роздоювати корів, спостерігати за проявом охоти та станом здоров'я, доглядати конкретну тварину з урахуванням індивідуальних особливостей (Diskin MG, 2012).

До недоліків можна віднести (порівняно з безприв'язним) більші затрати праці на роздавання кормів, доїння, видалення гною та на надання моціону. При недосконалій вентиляції та каналізації, прив'язне утримання зумовлює підвищену вологість повітря, надлишок вуглекислоти та аміаку. Також технологія прив'язного утримання не відповідає природнім потребам корів щодо руху та спілкування з іншими тваринами в стаді. Недоотримують тварини й інсоляцію, необхідну для утворення в організмі вітаміну D. Все це може негативно впливати на показники запліднюваності. (Diskin MG, 2012).

Вищевказане, в комплексі з посиленим проявом лактаційної домінанти, обумовлює тривале безпліддя, оскільки відтворна здатність та молочна продуктивність кореляційно залежні (Opsomer G, 2000; Diskin MG, 2012).

Науковці наголошують, що подовження сервіс-періоду (оптимальний показник - 60 діб), негативно впливає на відтворення поголів'я, оскільки збільшує відсоток яловості. У високопродуктивних тварин з надоєм 6000 і більше кг

молока за лактацію, вагітність настає лише після 3-4 безрезультатних осіменінь (Opsomer G, 2000; Leroy JLMR, 2008).

Окрім того, тривалий сервіс-період негативно впливає на кількісні та якісні показники молока. Наслідками збільшення сервіс-періоду (більше 40 діб), є зниження масової долі жиру та зменшення кількості молока за лактацію (LeBlanc S. 2010). Тривалий сервіс-період зумовлює подовження міжотельного, та провокує самозапуск корів за 3-4 місяці до отелення (LeBlanc S. 2010; Garnswortthy PC, 2008).

Фізіологічні зміни структурних компонентів ендометрія протягом стадії збудження, є необхідною складовою запліднення, тоді як постморбідні патоморфологічні зміни, що виникають при розладах трофічних та метаболічних функцій ендометрія, унеможливлюють фізіологічний перебіг вагітності, через порушення структурної перебудови та неповноцінність секреторної трансформації складових компонентів СОМК (Diskin MG, 2012). Науковці стверджують, що сироватка КК є ефективним засобом для стимуляції й регуляції процесів проліферації, диференціювання та дозрівання епітеліальних клітин, нормалізації імунологічних реакцій організму. Окрім того сироватка КК стимулює репарацію, володіє протизапальною антиоксидантною, адаптогенною, антигіпоксичною, анаболічною та бактеріостатичною дією, пов'язаною з таким антибактеріальним фактором як IgG, лізоцимита комплемент (LeBlanc S. 2010). Сироватка кордової крові містить специфічні плацентарні білки, гормони, фактори росту, цитокіни, гемопоетичні фактори, інтерлейкіни, імуномодулятори опіоідних пептидів та ферментів. Дослідники стверджують, що СКК прискорює згасання запального процесу та регенерацію слизової оболонки й повністю відновлює її морфо-функціональні властивості, на що вказує нормалізація активності лужної фосфатази периферійної крові (Garnswortthy PC, 2008). Проте дані, щодо використання препаратів кордової крові з метою стимуляції та корекції відтворної функції корів, відсутні. Тому пошук та апробація сучасних методів корекції та стимуляції відтворної функції є насущним питанням. Застосування «Актовегіну» та (СКК), повинно, на нашу думку, відновити фізіологічні процеси структурно-морфологічної перебудови постморбідного ендометрію.

Отже, безперечно актуальним завданням є дослідження і застосування сироватки КК порівняно та поєднано з актовегіном з вищевказаною метою.

Аналіз основних досліджень і публікацій.

Під час стадії збудження, структурно-морфологічна перебудова ендометрію чітко регулюється зовнішніми та внутрішніми сигналами-подразниками центральної нервової системи, саме тому тривалість сервіс-періоду підконтрольна утриманню, годівлі, молочній продуктивності, й стимулюючому впливу засобам органічного походження, до яких належить препарат «Актовегін» та сироватка кордової крові (Krohn CC, 1992; Garnswortthy PC, 2008).

Упродовж останніх років увага науковців прикута до сироватки кордової крові (СКК), оскільки вона належить до засобів органічного походження, легко і безпечно отримується, доступна для негайного використання навіть в кріоконсервованому стані, має порівняно низьку вірогідність розвитку гострої або хронічної реакції «трансплантат проти хазяїна». Доведена ефективність сироватки КК при комплексному лікуванні тварин з хронічним ендометритом, в результаті якої відбувається реабілітація структурно-функціонального стану слизової оболонки матки (Hernandez-Mendo O, 2007).

СКК та «Актовегін» володіють біостимулюючою дією, оскільки містять мікроелементи та біологічно активні компоненти, що впливають на каталітичний центр усіх відомих нейропептидів, які необхідні для синтезу клітинних пептидів. Під впливом «Актовегіну» клітини різного походження збільшують споживання глюкози та пришвидшують утилізацію кисню, що активує внутрішньоклітинні енергетичні процеси необхідні під час структурно-морфологічної перебудови постморбідного ендометрію. Також «Актовегін» впливає на відновлення капілярної сітки пошкодженої тканини, активує еритропоез та транспортну функцію еритроцитів (Andersson M, 1984).

Кордовою (плацентарною, пуповинною, фетальною) називають кров, яка лишається в судинах плаценти та пуповини відразу після виведення новонародженого з материнського організму. Фактично КК це складова частина крові плода. Лікарі іменують пуповинну кров рідким золотом, вчені – найбільшою історією успіху в сфері клітинних технологій (Willms WD, 2002).

КК – створює внутрішнє середовище плода що активно розвивається, забезпечуючи транспорт біологічно активних речовин плаценти та фетальних тканин, котрі в свою чергу обумовлюють ріст та диференціювання клітин зародка й регуляцію метаболізму. Завдяки можливості реалізовувати в організмі реципієнта всі притаманні їм властивості (проліферація та диференціювання), клітини КК використовують як тимчасовий і довготривалий (в залежності від ступеню сумісності) трансплантат. Мета використання тимчасових трансплантатів - корекція процесів гемопоезу та імунопоезу, стимуляція факторів неспецифічного імунітету, активація роботи органів і систем які забезпечують постійність гомеостазу. КК містить α-фетопротїн, α2-мікроглобулін фертильності, трофобластичний β1-глікопротеїн, асоційований з вагітністю α2-глікопротеїн, уромодулін, хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген, прогестерон та ін. (Willms WD, 2002; Andersson M, 1984).

Науковці стверджують, що КК має підвищений рівень речовин які беруть участь в роботі антиоксидантної системи: каротиноїдів, аскорбінової кислоти, токоферолів та ін. Саме це обумовлює підвищення резистентності плазми КК до Cu2 та індукованого перекисного окислення ліпідів. КК містить підвищений склад мікроелементів, які беруть участь в різноманітних процесах клітинного метаболізму: калію, кальцію, магнію, фосфору, заліза.

Кількість нікелю, хлору, цинку в КК майже не відрізняється від кількості цих елементів в крові дорослого організму. Серед низькомолекулярних речовин були виявлені глюкоза, лактат, креатин, підвищений рівень бетаїну (Willms WD, 2002).

До теперішнього часу в науковій та клінічній практиці є достатньо інформації щодо впливу КК як на окремі органи, системи та клітинні культури, так і на організм в цілому. Розроблена велика кількість біогенних стимуляторів на основі КК, оскільки пуповинна кров має в своєму складі збалансований комплекс біологічно активних речовин, які беруть участь в індукції, репресії, зворотній інгибіції різних ферментів органів і тканин реципієнта, завдяки чому можливий вплив на метаболізм не тільки хворого організму, а й на організм без вираженої патології (Irina Bondarenko, Andrei

Lazorenko, ,2019).

Також КК різниться з кров'ю дорослого організму за реологічними та імунологічними характеристиками, показниками коагуляції, та переносу кисню, що дозволяє використовувати фетальні еритроцити за тяжких форм геморрагічного шоку, який супроводжується вторинною тканинною гіпоксією (Irina Bondarenko, Andrei Lazorenko, ,2019 Burow E, 2011).

Еритроцити КК мають підвищені транспортні та імунні властивості й містять велику кількість фетального гемоглобіну збагаченого киснем. Саме через це, еритроцити КК спроможні довготривалий час функціонувати в кров'яному руслі після трансфузії (Irina Bondarenko, Andrei Lazorenko, ,2019; Keil NM, 2006).

Лімфоцити КК володіють специфічною імунореактивністю, бо на поверхні третини останніх, так званих «нульових лімфоцитів», відсутні маркери до будь-яких імунокомпетентних клітин, решта не мають рецепторів до інтерлейкіну-2 (Ostojić-Andrić D, 2011; Irina Bondarenko, Andrei Lazorenko, ,2019).

КК збагачена незрілими стовбуровими клітинами – попередниками, які не сприймаються донором як чужорідні й не потребують індивідуального підбору, порівняно із реакцією організму під час переливання крові (Keil NM, 2006; Irina Bondarenko, Andrei Lazorenko, ,2019).

Сироватка КК – унікальне біологічне середовище, що містить проферменти, ферменти, рецептори, адаптогени, фактори росту, імунорегуляторні агенти, транспортні білки та ін. Цитокіни сироватки КК (інтерлейкіни, інтерферони, колонійостимулюючий фактор, фактор некрозу пухлин, трансформуючий фактор росту), приймають участь в процесах імуноендокринної взаємодії матері і плода.

Сироватка КК містить і репродуктивні гормони: хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген, пролактин, хоріоничний тіреотропний та адренокортікотропний гормони, α-меланоцитостимулюючий гормон, та структурні аналоги нейропептидів головного мозку (ендорфіни та енкефаліни) (Oikonomopoulos A, 2015; Irina Bondarenko, Andrei Lazorenko, ,2019).

Науковці стверджують що концентрація вищевказаних гормонів сироватки КК значно більша за показники крові невагітного дорослого організму, оскільки забезпечує гнучку регуляцію життєво важливих процесів під час перинатального періоду. Вищезазначене частково пояснює терапевтичний ефект від застосування препаратів на основі плацентарної крові, в тому числі кріоконсервованої сироватки КК, оскільки низька температура дозволяє зберегти біологічно-активні сполуки в нативному стані та фізіологічних співвідношеннях (Ostojić-Andrić D, 2011).

При вивченні процесів заморожування та зберігання сироватки КК, науковці з'ясували, що за низькотемпературного (–18°С) консервування кількісні показники вмісту гормонів білкового походження незначно знижуються порівняно з базовими. Також досліджено віддалений вплив препаратів виготовлених з кріоконсервованої сироватки КК і на організм в цілому, й на ембріотичну та тератогенну дію. Встановлено, що вищевказані препарати не мають негативного впливу на відтворну функцію та перебіг вагітності, проте знижують перед - та постімплатаційну загальну ембріональну смертність.

На теперішній час науковці володіють позитивним досвідом застосування кріоконсервованої сироватки КК за лікування хронічних запальних процесів (сальпінгітів, оофоритів, ендометритів, панкреатитів та ін.). Доведено стійкий анальгезуючий та протизапальний ефект, відновлення функцій імунної та ендокринної систем, покращення показників клітинного та гуморального імунітету. Застосування сироватки КК позитивно впливає на процеси репарації, знижує ризик виникнення ускладнень, обумовлених дією антибіотиків та цитостатиків, скорочує терміни лікування (Oikonomopoulos A, 2015; Ostojić-Andrić D, 2011).

Плазма КК також унікальна, оскільки збагачена великою кількістю вітамінів, мікроелементів, різноманітних білків, гормонів, нейропептидів та інших низькомолекулярних з'єднань, відсутніх в крові дорослого організму (Ostojić-Andrić D, 2011; Keil NM, 2006;).

Унікальним є й те, що плазма КК містить більш ніж 60 специфічних плацентарних білків, які виконують роль ферментів, гормонів, адаптогенів, рецепторів, факторів росту, імунорегуляторних агентів, і насичена великою кількістю пептидів - структурних аналогів нейропептидів головного мозку та опіоїдних пептидів (ендорфінів та енкефалінів) (Stoltz JF, 2015).

Найпоширенішим, на даний час, є можливість використовувати КК як альтернативного джерела гемопоєтичних стовбурових клітин-попередників, адже, не зважаючи на підвищений вміст багатьох біо-та імуностимуляторів, останні знаходяться в збалансованій концентрації й являють собою біологічно-активний комплекс, необхідний для розвитку організму та нормалізації обміну речовин в разі введення його в організм дорослої тварини. Внаслідок вищевказаних властивостей клітинного складу, КК та виготовлені з неї препарати все частіше застосовуються в клінічній практиці, причому використовується як цільна КК так і її складові (Irina Bondarenko, Andrei Lazorenko, ,2019; Stoltz JF, 2015).

Під час вибору джерела отримання стовбурових клітин, перевагу віддають саме КК, оскільки в цьому випадку відсутні будь-які морально-етичні проблеми її отримання. Привертає увагу й легкість процедури виділення мононуклеарів, та той факт, що вміст стовбурових та ранніх клітин-попередників не відрізняється від кількості останніх в кістковому мозку, тоді як проліферативний потенціал перевищує його. Стовбурові клітини застосовують у лікуванні близько сотні різноманітних захворювань, зокрема раку різної локалізації, генетично зумовлених хвороб, лейкозу, імунодефіцитів, серцево-судинних захворювань, інсульту, ішемії кінцівок, розсіяного склерозу, цукрового діабету, цирозу печінки, панкреонекрозу, м'язової дистрофії, вад зору, а також хронічних і автоімунних захворювань. У пуповинній крові виявлені мезенхімальні стовбурові клітини, з яких будуються кістки, хрящі, зуби та особливий вид так званих плюрипотентних стовбурових клітин, яких немає більше в жодній тканині організму й які можна використовувати в тканинній інженерії для створення нових органів на зміну хворим. В останні роки з пуповинної крові виділяють ще й гемангіобласти (AC133+), які застосовують у тканинній інженерії клапанів серця та імплантів судин (Stoltz JF, 2015).

КК має унікальний субпопуляційний склад лімфоїдних клітин: реєструється кількісне переважання неактивованих, незрілих та клітин-супресорів, що унеможливлює виникнення стану - трансплантат проти господаря, навіть у випадку використання стовбурових клітин пуповинної крові з неповною HLA- сумісністю. КК широко застосовують при

лікуванні різних видів анемій. Доведено, що застосування стовбурових клітин КК не обмежується відновленням системи кровотворення, реакція організму непередбачувана: можливе усунення патології нервових клітин, відновлення паренхіми печінки та клітин підшлункової залози, нормалізація гомеостазу та ін. Мезенхімальні стовбурові клітини за умов культивації особливим способом, трансформуються в фібробласти, клітини кісткової, жирової та фіброзної тканини. До переваг при застосуванні КК можна віднести зниження ризику передачі деяких латентних інфекцій, відсутність посттранфузійних реакцій та необмеженість довготривалого зберігання в замороженому стані (Irina Bondarenko, Andrei Lazorenko, ,2019; Oikonomopoulos A, 2015).

Науковці довели, що застосування сироватки КК за гінекологічних розладів відновлює гормональну рівновагу статевої системи, й на відміну від замісної гормональної терапії, не викликає пригнічення яєчникового стероїдогенезу.

Окрім сироватки КК, на нашу думку, заслуговує увагу лікарський засіб органічного походження препарат «Актовегін», розроблений австрійською фірмою «Nycomed». Молекулярна маса його компонентів не перевищує 5 кДа. Препарат «Актовегін» - є депротеінізованим гемодериватом крові телят, що містить лише фізіологічні речовини з молекулярною масою <5000 Да, такі як низькомолекулярні пептиди, амінокислоти, нуклеозиди, антиоксиданти, мікроелементи, аніони та катіони. «Актовегін» реалізує наступні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та мікроциркуляторний шляхом стимуляції процесу утилізації та транспорту глюкози; процесу захвату та утилізації кисню. Депротеінізований гемодериват крові телят активує утворення аденозиндіфосфату, аденозінтрифосфату, креатинфосфату, амінокислот (включаючи глутамат, аспартат, гамма-аміномасляну кислоту). Також «Актовегін» підвищує клітинний енергетичний метаболізм, енергетичний обмін, стимулює та прискорює процеси загоєння (Irina Bondarenko, Andrei Lazorenko, ,2019; Swamynathan P, 2014).

Як свідчать науковці, (Swamynathan P, 2014) «Актовегін» сприяє нормалізації кровообігу статевих органів, що забезпечує активний ріст ендометрія протягом стадії збудження. Доведено регенеративну дію препарату на слизову оболонку матки при лікуванні ендометриту.

Мета досліджень. Задачею наших досліджень було визначити й проаналізувати вплив сироватки кордової крові та «Актовегіну» на відтворну функцію маточного поголів'я корів в порівняльному аспекті.

Матеріал і методика дослідження.

Дослідження проводились в наступних господарствах: ВАТ ПЗ «Михайлівка» Лебединського району Сумської області (корови швіцької породи); СФГ «Віталія» Буринського району Сумської області (корови симентальської породи). Утримання корів маточного поголів'я прив'язне; продуктивність <6000кг.

Предмет дослідження – етіологічні фактори, стан нейроендокринної регуляції відтворної функції корів.

Об'єкт досліджень – стан репродуктивної функції корів маточного поголів'я.

Клінічно здорових корів віком 3-10 років, що перехворіли на ендометрит або затримку посліду і знаходились в стані анафродизії, було поділено на групи по 16 голів в кожній.

Діагноз встановлювали на підставі загально - клінічних досліджень та акушерсько - гінекологічної диспансеризації.

З метою корекції та стимуляції прояву стадії збудження ми застосовували сироватку кордової крові. Для отримання останньої, під час послідової стадії родів у корів, після виведення плода відбирали кров з вени пупкового канатика за допомогою одноразових шприців великого об'єму. Перед цим накладали гемостатичний пінцет на відстані 3-5 см від пупка теляти. У випадку розриву пупкового канатика на останній накладали гемостатичний пінцет на 2-3 сантиметри вище від місця розриву, після чого проводили його пункцію вени пупкового канатика. Після відстоювання утворену сироватку центрифугували та розливали по 5 мл у стерильні пластикові пробірки і піддавали кріоконсервації у морозильній камері при 18-20◦С, яку зберігали до 3-4 тижнів.

З метою порівняння дії сироватки КК за стимуляції відтворної функції корів, ми також застосовували препарат «Актовегін» - високоочіщений гемодіалізат, отриманий методом ультрафільтрації з крові молочних телят. Дія «Актовегіну» спрямована на коректування біоенергетичних розладів, пригнічення запально-клітинних інфільтратів, відновлення мікроцеркуляції в тканинах слизової оболонки матки.

Основною фармакологічною властивістю даного препарату є покращення транспорту глюкози та поглинання кисню в тканинах, що обумовлює активацію процесів аеробного окислення, який в свою чергу збільшує енергетичний потенціал клітини.

Тваринам першої дослідної групи вводили сироватку КК підшкірно, одноразово в ділянці шиї, у дозі 10 мл.

Коровам другої дослідної групи застосовували комплексне введення сироватки КК підшкірно, одноразово в ділянці шиї, у дозі 10 мл та актовегін у дозі 10мл (400 мг) внутрішньом'язово, одноразово в ділянці шиї.

Тваринам третьої дослідної групи вводили сироватку КК підшкірно, одноразово в ділянці шиї, у дозі 15мл.

Тваринам контрольної групи препарати не вводились.

Ефективність корекції та стимуляції визначали за морфофункціональним станом геніталій корів перед осіменінням,за часом прояву стадії збудження, настанням вагітності, та визначенням індексу осіменіння.

Індекс осіменіння (кількість осіменінь використаних для запліднення), вираховували за формулою, Іо = Ко: Кп; де Іо - індекс осіменіння; Ко - кількість осіменінь, використаних для запліднення дослідної групи корів; Кп - кількість корів дослідної групи що завагітніли.

Методи дослідження - клінічні, біостатистичні. Отриманий цифровий матеріал оброблено методами варіаційної статистики із використанням параметричного t-критерію Стьюдента.

Результати досліджень можуть бути запропоновані як спосіб відновлення та корекції відтворної функції маточного поголів'я корів в господарствах з різною формою власності та за умов різного способу утримання тварин.

Результати досліджень. Отримані дані наведені в таблиці та продовженні таблиці 1.

Таблиця 1.

Вплив сироватки КК та актовегіну на відтворну функцію корів в порівняльному аспекті за прив'язного утримання

Методика обробки у групах	Кількість днів від корекції відтворної функції до прояву стадії збудження	Проявили статевий цикл удруге після осіменіння,%	Отелилося (після двох осіменінь),%	Індекс осіменіння
10 мл сироватки КК п/ш, n=16	5,63±0,36	5/31.25	11/68.75	1,5
15 мл. сироватки КК п/ш, n=16	4,88±0,27	3/18.75	14/87.5	1,4
10 млси-ки КК п/ш, по-єднано з актовегіном 10мл (400 мг) в/м, n=16	3,86±0,36	1/6.25	15/93.75	1,2
препарати не вводились n=16	14,38±2,1	10/62.5	7/43.75	4,3

Біометричний аналіз впливу сироватки кордової крові та актовегіну на відтворну функцію корів в порівняльному аспекті				
P1<	P2<	P3<	P4<	P5<
н. д.	0,003	0,001	0,03	0,001

Примітка:
P1 –10 мл с-ки КК п/ш порівняно із 15 мл. с-ки КК п/ш;
P2 –10 мл с-ки КК п/ш порівняно із 10 мл с-ки КК п/ш, з актовегіном 10мл (400 мг) в/м;
P3 –10 мл с-ки КК п/ш порівняно із препарати не вводились;
P4 –15 мл с-ки КК п/ш порівняно із 10 млс-ки КК п/ш, з актовегіном 10мл (400 мг) в/м;
P5 -15 мл с-ки КК п/ш порівняно із препарати не вводились;
P6 –10 мл с-ки КК п/ш, з актовегіном 10мл (400 мг) в/м порівняно із препарати не вводились.

Отримані дані, що наведені в таблиці 1, свідчать: кількість днів від корекції відтворної функції до прояву стадії збудження при введенні 10 мл. с-ки КК п/ш істотно менша, майже на 14,37% (p<0,003) порівняно з показником групи тварин де препарати не вводились (5,63±0,36 та 14,38±2,1 відповідно). Однак кількість днів від корекції відтворної функції до прояву стадії збудження при застосуванні 10 мл сироватки КК п/ш вірогідно більша на 5,62% (P<0,03) порівняно із відповідним показником при застосуванні 10 мл. сироватки КК п/ш з актовегіном 10мл (400 мг) в/м.

Кількість днів від корекції відтворної функції до прояву стадії збудження при застосуванні 15 мл сироватки КК п/ш, вірогідно менша на 14,37% (P<0,01) відносно показника групи тварин де препарати не вводились.

Вірогідно менша на 4,87 % (P<0,03) кількість днів від корекції відтворної функції до прояву стадії збудження при застосуванні 10 мл. сироватки КК п/ш з актовегіном 10мл (400 мг) в/м порівняно із відповідним показником при застосуванні 15 мл. сироватки КК п/ш.

Істотно меншою майже на 14,37 % (p<0,001) відносно показника групи де препарати не вводились, була кількість днів від корекції відтворної функції до прояву стадії збудження при застосуванні 10 мл. сироватки КК п/ш з актовегіном 10мл (400 мг) в/м (3,86±0,36 та 14,38±2,1 відповідно).

На нашу думку це пояснюється тим, що сироватка кордової крові містить специфічні білки, ферменти, профермменти, гормони, фактори росту, цитокіни, інтерлейкіни, опіоїдні пептиди, та інші речовини, що коректують та стимулюють відновлювальні процеси в тканинах. (Swamynathan P, 2014). До основних механізмів дії СКК належить відновлення гіпоталамо- гіпофізарно- яєчникових зв'язків, вплив на формування цитокінового профілю організму, що обумовлює корекцію й модуляцію неоангіогенезу та викликає інгібіцію патологічних процесів ендометрія (Díez JM,. 2015).

Препарат «Актовегін», напевно, підсилює вплив СКК на організм, завдяки активації обміну речовин на клітинному рівні за рахунок прискорення транспорту та утилізації кисню в клітинах, а також покращуючи анаеробний метаболізм. Дана дія препарату особливо важлива під час відновлювальних процесів ендометрія. (Díez JM,. 2015; Swamynathan P, 2014).

Також ми проаналізували показник повторного прояву стадії збудження після осіменіння. За прив'язного утримання результати були наступними: 31,25% проявили статевий цикл удруге після осіменіння при введенні 10 мл сироватки КК п/ш, що на 39% більше за показник групи де застосовували 15 мл сироватки КК п/ш (18.75%), та на 81% більше за показник групи де застосовували 10 мл. сироватки КК п/ш з актовегіном 10мл (400 мг) в/м (6,25%), однак, цей же показник був на 51% меншим за показник групи де препарати не вводились (62,5%). 18,75% корів проявили статевий цикл удруге після осіменіння при введенні 15 мл сироватки КК п/ш, що на 39% більше за показник групи де застосовували 10 мл сироватки КК п/ш з актовегіном 10мл (400 мг) в/м (6,25%), однак, цей же показник був на 70% меншим за показник групи де препарати не вводились (62,5%).

Істотно меншим, майже на 90% порівняно з показником групи тварин де препарати не вводились, був показник повторного прояву стадії збудження після осіменіння при застосуванні 10 мл. сироватки КК п/ш з актовегіном 10мл (400 мг) в/м (6,25%). Кількість дослідних корів що отелилися після двох осіменінь була наступною: 68,75% при введенні 10 мл сироватки КК п/ш, що на 27,3% менше за показник групи де застосовували 15 мл сироватки КК п/ш (87,5%), та на 36,4% менше за показник групи де застосовували 10мл. сироватки КК п/ш з актовегіном 10мл (400 мг) в/м (93,75%), однак, цей же показник був на 57,14% більшим за показник групи де препарати не вводились (43,75%). 87,5% корів отелилися після двох осіменінь при введенні 15 мл сироватки КК п/ш, що на 7,14% менше за показник групи де застосовували 10мл сироватки КК п/ш з актовегіном 10мл (400 мг) в/м (93,75 %), тоді як цей же показник був на 50% більшим за кількість корів де препарати не вводились (43,75%). Істотно більшим, майже на 53.3% порівняно з показником групи тварин де препарати не вводились, була кількість отеливших корів при застосуванні 10 мл. сироватки КК п/ш з актовегіном 10мл (400 мг) в/м (93,75%).

Проаналізувавши індекс осіменіння дослідних корів, ми з'ясували що: за прив'язного утримання при введенні 10 мл сироватки КК п/ш він дорівнював 1,5; це на 6,7% більше за показник групи де застосовували 15 мл сироватки КК п/ш (1,4), та на 20% більше за показник групи де застосовували 10 мл. сироватки КК п/ш з актовегіном 10мл (400 мг) в/м

(1,2), однак, цей же показник був на 65,1% меншим за показник групи де препарати не вводились (4,3). У дослідних корів при введенні 15 мл сироватки КК п/ш індекс осіменіння дорівнював 1,4, це на 14,28% більше за показник групи де застосовували 10 мл сироватки КК п/ш з актовегіном 10мл (400 мг) в/м (1,2), однак, цей же показник був на 67,44% меншим за показник групи де препарати не вводились (4,3). Істотно меншим, майже на 72,1% порівняно з показником групи тварин де препарати не вводились, був індекс осіменіння у корів яким застосовували 10 мл. сироватки КК п/ш з актовегіном 10мл (400 мг) в/м (1,2).

Отримані нами показники відтворної функції дослідних тварин дозволяють пропонувати застосування СКК, та поєднане застосування СКК і препарату «Актовегін» з метою ремодуляції морфо-функціональних властивостей ендометрію за постморбідного стану (Díez JM,. 2015; Castrén E, 2015).

Перспективи досліджень з даного напрямку.

Перспективою подальших досліджень є опрацювання обраних методів корекції відтворної здатності корів.

Висновки.

1. Кількість днів від корекції до прояву стадії збудження, була достовірно меншою на 14,37% ($p<0,001$) при поєднаному застосуванні сироватки КК та препарату «Актовегін», порівняно з аналогічним показником де препарати не вводились (3,86±0,36 та 14,38±2,1 відповідно).

2. Індекс осіменіння в групі корів де препарати не вводились, був достовірно більшим, на 72,1% ($p<0,001$) відносно групи, де застосували сироватку КК поєднано з препаратом «Актовегін» (1,2 та 4,3 відповідно).

References

1. Berry, DP, Wall, E, Pryce, JE. (2014). Genetics and genomics of reproductive performance in dairy and beef cattle. Animal, 8(s1):105–121. doi: 10.1017/S1751731114000743.

2. Morotti, F, Sanches, BV PJHF, Basso, AC, Siqueira, ER, Lisboa, LA, Seneda, MM. (2014). Pregnancy rate and birth rate of calves from a large-scale IVF program using reverse-sorted semen in *Bos indicus*, *Bos indicus-taurus*, and *Bos taurus* cattle. Theriogenology, 81:696–701. doi: 10.1016/j.theriogenology.2013.12.002.

3. Forde, N, Beltman, ME, Lonergan, P, Diskin, M, Roche, JF, Crowe, MA. (2011). Oestrous cycles in Bos Taurus cattle. Anim Reprod Sci., 124, 163–169. doi: 10.1016/j.anireprosci.2010.08.025. .

4 Mulligan, FJ, O'Grady, L, Rice, DA, Doherty, ML. (2006). A herd health approach to dairy cow nutrition and production diseases of the transition cow. Anim Reprod Sci., 96, 331–353. doi: 10.1016/j.anireprosci.2006.08.011.

5. Diskin, MG, Parr, MH, Morris, DG. (2012). Embryo death in cattle: an update. Reprod Fert Develop., 24, 244–251. doi: 10.1071/RD11914..

6. Opsomer, G, Gröhn, YT, Hertl, J, Deluycker, H, Coryn, M, de Kruif, A. (2000). Risk factors for postpartum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: a field study. Theriogenology, 53, 841–857. doi: 10.1016/S0093-691X(00)00234-X..

7. Leroy, JLMR, Opsomer, G, Van Soom, A, Goovaerts, IGF, Bols, PEJ. (2008). The importance of negative energy balance and altered corpus luteum function to the reduction of oocyte and embryo quality in high yielding dairy cows. Part I – the importance of negative energy balance and altered corpus luteum function to the reduction of oocyte and embryo quality in high-yielding dairy cows. Reprod Domest Anim., 43, 612–622. doi: 10.1111/j.1439-0531.2007.00960.x.

8. LeBlanc, S. (2010). Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. J. Reprod Dev., 56, 29–35. doi: 10.1262/jrd.1056S29.

9. Garnsworthy, PC, Sinclair, KD, Webb, R. (2008). Integration of physiological mechanisms that influence fertility in dairy cows. Animal., 2, 1144–1152. doi: 10.1017/S1751731108002358.

10. Krohn, CC, Munksgaard, L, Jonasen, B. (1992). Behavior of dairy cows kept in intensive (loose housing pasture) or intensive (tie stall) environments. 1. Experimental procedure, facilities, time budgets - Diurnal and seasonal conditions. Appl Anim Behav Sci., 34, 37–47. doi: 10.1016/S0168-1591(05)80055-3.

11. Hernandez-Mendo O, Von Keyserlingk MAG, Veira DM, Weary DM. (2007). Effects of pasture on lameness in dairy cows. J Dairy Sci., 90, 1209–1214. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(07)71608-9.

13. Willms, WD, Kenzie, OR, McAllister, TA, Colwell, D, Veira, D, Wilmshurst JF, Entz T, Olson ME. (2002). Effects of water quality on cattle performance. J Range Manage, 2;, 5:452–460. doi: 10.2307/4003222.

14. Irina Bondarenko, Andrei Lazorenko, Apollinariy Krajewsky (2019). Structural And Morphological Changes Of Endometrium Related To Ovary Cycle And Condition Of Genital Function Of Cows. *Visnyk Sumskoho NAU [Bulletin of Sumy NAU],* 3 (46), 9-22.

15. Burow, E, Thomsen, PT, Sørensen, JT, Rousing, T. 92011). The effect of grazing on cow mortality in Danish dairy herds. Prev Vet Med., 100, 237–241. doi: 10.1016/j.prevetmed.2011.04.001.

16. Keil, NM, Wiederkehr, TU, Friedli, K, Wechsler, B. (2006). Effects of frequency and duration of outdoor exercise on the prevalence of hock lesions in tied Swiss dairy cows. Prev Vet Med., 74, 142–153. doi: 10.1016/j.prevetmed.2005.11.005.

17. Ostojić-Andrić, D, Hristov, S, Novaković, Z, Pantelić, V, Petrović, MM, Zlatanović, Z, Nikšić, D. (2011). Dairy cows welfare quality in loose vs tie housing system. Biotechnol Anim Husb., 27, 975–984. doi: 10.2298/BAH1103975O.

18. Oikonomopoulos, A, van Deen ,WK, Manansala, AR, Lacey, PN, Tomakili ,TA, Ziman, A, Hommes, DW. (2015). Optimization of human mesenchymal stem cell manufacturing: the effects of animal/xeno-free media. Sci. Rep. 5. doi: 10.1038/srep16570.

19. Stoltz, JF, de Isla, N, Li YP, Bensoussan, D, Zhang, L, Huselstein, C, Chen, Y, Decot, V, Magdalou, J, Li N, Reppel, L, He Y.(2015). Stem cells and regenerative medicine: myth or reality of the 21th century. Stem Cells Int. ID 734731. doi: 10.1155/2015/734731.

20. Swamynathan, P, Venugopal, P, Kannan, S, Thej, C, Kolkundar, U, Bhagwat, S, Ta M, Majumdar, AS, Balasubramanian, S. (2014). Are serum-free and xeno-free culture conditions ideal for large scale clinical grade expansion of Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells? A comparative study. Stem Cell Res. Ther., 5(4), 88. doi: 10.1186/scrt477.

21. Díez, JM, Bauman, E, Gajardo, R, Jorquera, JI. (2015). Culture of human mesenchymal stem cells using a candidate pharmaceutical grade xeno-free cell culture supplement derived from industrial human plasma pools. Stem Cell Res. Ther., 6. 28: doi: 10.1186/s13287-015-0016-2.

22. Castrén, E, Sillat, T, Oja, S, Noro, A, Laitinen, A, Konttinen, YT, Lehenkari, P, Hukkanen, M, Korhonen, M. (2015). Osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells in two-dimensional and three-dimensional cultures without animal serum. Stem Cell Res. Ther., 6, 167. doi: 10.1186/s13287-015-0162-6.

Irina Bondarenko, *PhD, Sumy National Agrarian University (Sumy, Ukraine)*

Cord blood serum combined with Actovegin by correction of the reproductive function of cows

Studies have proven the role of cord blood serum and Actovegin in the recovery of postmorbid endometrium due to the content of reproductive hormones, cytokines, proenzymes, enzymes, receptors, adaptogens, growth factors, immunoregulatory agents, transport proteins and other multipotent. The above-mentioned effect from the use of cryopreserved cord blood serum is achieved during its long-term storage: -18-20◦C, as low temperature ensures the preservation of biologically active compounds in the native state and physiological ratios. The effect of cord blood serum and Actovegin on the process of remodulation of morpho-functional properties of the endometrium in the postmorbid state due to neurotrophic effects, modulation and correction of neoangiogenesis and inhibition of endometrial tissues was studied. Correction of the reproductive function of cattle will remain a problem and is of great practical and scientific interest. With high genetic potential, the reproductive capacity of cows will remain low. As a result, the level of dairy productivity decreases, the term of economic use of animals is reduced, and the profitability of the industry as a whole deteriorates. Scientists claim that reproductive performance is mainly due to environmental factors and has a low level of inheritance, so the methods of correction and stimulation are based on a thorough study of the physiological capabilities of the reproductive capacity of cows. For breeding cows, tethered and untied restraint systems are used. Leaning is characterized by the fact that cows rest and feed in stalls on a leash. Each animal has an individual feeder and drinker. Cows are also milked in stalls on a leash or in milking parlors. With tethered keeping, it is possible to carefully regulate feeding, milk cows, observe the manifestation of hunting and health, care for a particular animal, taking into account individual characteristics.

CCM and Actovegin have a biostimulating effect because they contain trace elements and biologically active components that affect the catalytic center of all known neuropeptides that are necessary for the synthesis of cellular peptides. Under the influence of Actovegin, cells of different origins increase glucose consumption and accelerate the utilization of oxygen, which activates the intracellular energy processes required during the structural and morphological rearrangement of the postmorbid endometrium. Also "Actovegin" affects the recovery of the capillary network of damaged tissue, activates erythropoiesis and erythrocyte transport function. It is proved that the use of CC stem cells is not limited to the restoration of the hematopoietic system, the body's response is unpredictable: it is possible to eliminate the pathology of nerve cells, restore the liver parenchyma and pancreatic cells, normalize homeostasis and others. Mesenchymal stem cells under the conditions of cultivation in a special way, are transformed into fibroblasts, cells of bone, adipose and fibrous tissue. The advantages of using QC include a reduced risk of transmission of some latent infections, no post-transfusion reactions and unlimited long-term storage in the frozen state. The results showed that the number of days from the correction of reproductive function to the manifestation of the stage of excitation at 10 ml was significantly lower by 14.4% ($p < 0.001$) compared to the group of animals where the drugs were not administered. serum QC with actovegin (3.86 ± 0.36 and 14.38 ± 2.1, respectively). The number of calving cows after application of 10 ml. serum QC w / w with actovegin 10ml (400 mg) v / m (93.75%) was higher by 53.3% compared with animals where spontaneous hunting was expected. Prospects for research in this area.

The prospect of further research is to develop selected methods for correcting the reproductive capacity of cows.

Conclusions:. The number of days from correction to the manifestation of the stage of excitation was significantly lower by 14.37% ($p < 0.001$) with the combined use of serum QC and the drug "Actovegin", compared with the same indicator where the drugs were not administered (3.86 ± 0, 36 and 14.38 ± 2.1, respectively).

The insemination index in the group of cows where the drugs were not administered was significantly higher, by 72.1% ($p < 0.001$) relative to the group where the serum QC was used in combination with the drug "Actovegin" (1.2 and 4.3, respectively).

Thus, the use of cord blood serum and the combined use of CC serum and the drug "Actovegin" allows to restore the morphological structure of the endometrium and restore the balance between activator factors and inhibitors of angiogenesis, which determines the optimal conditions for the formation of the maternal placenta.

Key words*: cows, cord blood serum, actovegin, reproductive function correction.*

Дата надходження до редакції: 20.11.2020 р.