

УДК 619:[615.03:615.06]:[612.015.3:616-053.3]:636.22/.28

ВЛИЯНИЕ КОКАРБОКСИЛАЗЫ НА КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС ТЕЛЯТ, ПЕРЕНЁСШИХ ИНТРАНАТАЛЬНУЮ АСФИКСИЮ

Шабунин С.В., Алехин Ю.Н.

ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» РАСХН, Воронеж, e-mail: vnvipat@mail.ru

Проведены исследования по изучению фармакологического эффекта различных доз препарата кокарбоксилазы (7,0; 10,0; 14,5 и 20,0 мг/кг) у 80 новорожденных телят с постгипоксическим синдромом. С помощью спирометра определяли дыхательный объём и дефицит экспирации. В крови определяли содержание глюкозы, молочной кислоты, пировиноградной кислоты, пептидов «средней» молекулярной массы, фибриногена и продуктов его распада, ионов водорода, дефицит титруемых оснований, парциальное давление кислорода и углекислого газа. В течение 24 часов после интранатальной асфиксии средней и тяжёлой степени выраженности усиливается тахикардия, одышка и эндогенная интоксикация, сохраняется анаэробный путь метаболизма глюкозы и высокий дефицит экспирации, а также возникает риск развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС). Кокарбоксилаза снижает выраженность ацидоза, гипоксии, гиперкапнии, эндогенной интоксикации, коагулопатии и доли анаэробных путей метаболизма глюкозы. Выраженность фармакологического эффекта зависит от дозы препарата. Оптимальной дозой препарата является 10 мг/кг. При увеличении дозы усиливается транзиторная гипергликемия. Применение кокарбоксилазы снижает, но не исключает риск развития синдрома ДВС.

Ключевые слова: асфиксия новорожденных, постгипоксическое состояние, кокарбоксилаза, телята

COCARBOXYLASE IMPACT ON CLINICAL METABOLIC STATUS OF THE CALVES THAT SUFFERED INTRANATAL ASPHYXIA

Shabunin S.V., Alekhin Y.N.

State Scientific Institution «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy» of the Russian Academy of Agricultural Sciences, Voronezh, e-mail: vnvipat@mail.ru

The article represents the researches devoted to the study of pharmacological effect of various cocarboxylase doses (7,0; 10,0; 14,5 and 20,0 mg/kg) application in 80 calves with post-hypoxic syndrome. Breathing capacity and expiration deficiency were determined with the aid of spirometer. Blood content of glucose, lactic acid, pyruvic acid, peptides with average molecular weight, fibrinogen and hydrogen ion exponent, the deficit of titrated bases, partial pressure of oxygen and carbonic acid were determined. Tachycardia, dyspnea and endogenous intoxication became stronger, anaerobic pathway of glucose metabolism and a high expiration deficiency remained and the risk of the «disseminated intravascular coagulation» (DIC) syndrome development also appeared in calves during 24 hours after medium and severe intranatal asphyxia. The application of cocarboxylase decreases the evidence of acidosis, hypoxia, hypercapnia, endogenous intoxication, coagulopathy and a part of anaerobic pathways of glucose metabolism. The evidence of pharmacological effect depends on the preparation dose. The optimal dose is 10 mg/kg. When the dose increases, transient hyperglycemia intensifies. The application of cocarboxylase decreases, but does not exclude the risk of DIC development.

Keywords: asphyxia of newborn, post-hypoxic state, cocarboxylase, calves

Гипоксическое состояние плода и новорождённого является основной причиной их гибели и возникновения неонатальных болезней [7; 10; 13; 14]. Выделяют антенатальную гипоксию плода и интранатальную асфиксию новорождённого. Хотя в большинстве случаев эти патологии являются проявлением единого патофизиологического процесса, а в клиническом аспекте у новорожденных мы имеем дело уже с постгипоксическим состоянием. Происходящие при этом изменения являются результатом прогрессирования патологических явлений, вызванных внутриутробным дефицитом кислорода или острой асфиксией в процессе родов, так и следствием вторичной гипоксии, возникшей по причине истощения адаптационно-компенсаторного по-

тенциала организма [9; 11; 12]. Основным направлением терапии постгипоксического состояния является нивелирование метаболического ацидоза и гипоксии, поэтому особый интерес представляют препараты, сочетающие указанные фармакологические эффекты [4; 6; 8]. Кокарбоксилаза – кофактор транскетолазы, дегидрогеназ пировиноградной и α -кетоглутаровой кислот и ферментов, которые участвуют в регуляции углеводного и энергетического обменов, в ликвидации метаболического и дыхательного ацидозов, а также в нормализации функций печени и сердечно-сосудистой системы. В медицинской литературе рекомендуется сравнительно широкий спектр доз кокарбоксилазы от 7 до 20 мг/кг для новорождённых детей, хотя при применении

этого препарата наблюдаются побочные эффекты – отмечается риск аллергической реакции и нарушений функций дыхательных мышц [4; 5; 6]. В ветеринарии алгоритм фармакологической коррекции постгипоксического состояния ещё не сформирован, в том числе нет ясности и в отношении доз кокарбоксилазы.

Цель исследования – изучить фармакологический эффект разных доз кокарбоксилазы у новорождённых телят, находящихся в постгипоксическом состоянии.

Материалы и методы исследования

В условиях промышленного комплекса по производству молока был проведён опыт, в котором были задействованы нетели и коровы голштинской породы со сроком стельности 6 месяцев, которые находились под постоянным клиническим наблюдением до и во время отёла. С помощью переносного УЗИ-сканера оценивали развитие плода и частоту сокращения его сердца. Плод-новорождённый находился под наблюдением во время прохождения его по родовым путям матери и в течение первых суток самостоятельной жизни. Всего под наблюдением находилось 680 коров и нетелей, от которых было получено 678 новорождённых. У 80 телят констатировали интранатальную асфиксию средней и тяжёлой степени выраженности [3]. Сформировали пять групп по 20 голов в каждой, из числа которых у 15 животных диагностировали интранатальную асфиксию, а у 5 – её сочетание с гипоксией плода. У всех задействованных в опыте новорождённых начало лёгочного дыхания произошло самостоятельно, поэтому курс реанимации не проводили. Телятам из первой группы (отрицательный контроль) никаких препаратов не назначали. Новорождённым из второй, третьей и четвёртой групп через 30 мин после рождения внутривенно вводили раствор кокарбоксилазы в дозе по действующему веществу соответственно 7,0; 10,0; 14,5 и 20,0 мг/кг. Клиническое наблюдение за животными проводилось в течение 7 дней. При этом определяли частоту сердечных сокращений (HR) и частоту дыхательных движений (f). Внешнее дыхание оценивали с использованием сухого и влажного спирометров (модели СПП и 18В) в соответствии с системой ВTPS по следующим показателям: дыхательный объём вдоха (TV_{in}) и выдоха (TV_{ex}) с последующим расчётом дефицита экспирации (ΔTV). До введения препарата и через 3 и 24 часа после введения отбирали пробы крови из ярёмной вены с помощью внутривенного катетера длительного пользования (по Сельдингеру). Уровень снабжения кислородом оценивали на основании показателя парциального давления кислорода (pO₂) в крови, состояние кислотно-щелочного соотношения (КОС) определяли по значению активной кислотности крови (pH), уровню парциального давления углекислого газа (pCO₂) крови и дефицита титруемых оснований (BD). Указанные показатели определяли на анализаторе КОС Rapidlab-840 (Chiron Diagnostics Ltd., Великобритания) и оксигемометре 057М. В сыворотке крови определяли содержание молекул средней массы (СММ), а в плазме – наличие продуктов деградации фибрина (этаноловый тест) и количества фибриногена [1; 2]. В крови также определяли содержание глюкозы, пировиноградной и молочной кислот (набор

реагентов, ООО НПФ «Абрис+», Россия) и рассчитывали соотношение лактат/пируват. В опытах использовали препарат «Кокарбоксилазы гидрохлорид» (Cocarbonylase Hydrochloride, ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия).

Статистический анализ полученных результатов исследований, проводили с использованием программы Statistica v6.1, оценку достоверности – по критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

У новорождённых телят из группы контроля (первой) в период наблюдения происходило усиление тахикардии и одышки (табл. 1). В период с 2 по 8 часов после рождения у пяти больных животных из первой и второй группы, а также у двух животных из третьей, четвёртой и пятой группы появились «синдром дыхательных расстройств»: дыхание ртом, с расширенными носовыми отверстиями, вытягивание межрёберных пространств, нарушение ритма дыхания (частые периоды апноэ), влажные и крепитирующие хрипы по всей проекции лёгких. В период с 16 по 24 часов опыта три телёнка из контроля и два – из второй и пятой группы пали. Перед смертью (за 15–60 минут) у них появились симптомы спазма и обструкции бронхов: из носовых отверстий и рта обильно выделялась вязкая жидкость (у некоторых с кровью), выдох был затруднён, больные вытягивали шею, беспокоились и громко мычали.

Назначение кокарбоксилазы оказало положительное влияние на динамику показателей внешнего дыхания и частоту пульса. Препарат снижал выраженность тахикардии в дозе 7,0 мг/кг уже через 3 часа после инъекции, но это был краткосрочный эффект и у суточных телят показатель вновь повышался до уровня контроля. Через 3 часа после введения кокарбоксилазы в дозе 10,0; 14,5 и 20,0 мг/кг наблюдалась тенденция к увеличению пульса и частоты дыхания, но затем показатели снижались и у суточных животных они были на 10–17% ниже, чем в контроле. Во всех сопоставимых группах наблюдали аналогичную динамику изменений объёмов вдоха и выдоха. Однако в контроле уменьшение объёма выдоха было более выражено, что проявилось в усилении дисбаланса фаз дыхания. Так, в сравнении с контролем дефицит экспирации у суточных новорождённых телят оказался во второй группе ниже на 37,0%, в третьей, четвёртой – на 49,6% и пятой – на 62,9%.

У новорождённых телят из первой и второй группы в течение 3 часов постгипоксического периода наблюдалось усиление ацидоза, гиперкапнии и гипоксии,

с последующим снижением выраженности указанных явлений у суточных животных (табл. 2). Введение кокарбоксилазы в дозе 10,0 и 14,5 мг/кг позитивно отразилось на состоянии животных, что проявилось в формировании метаболического вектора, ориентированного на нормализацию КОС и газового состава крови. Однако в четвёртой группе у трёх телят, перенёсших интранатальную

асфиксию на фоне антенатальной гипоксии, рН крови оказалась ниже на 18,0% ($P \leq 0,01$), чем у остальных животных. Кокарбоксилаза в дозе 20,0 мг/кг также способствовала улучшению состояния телят, но изменения были менее выражены, а значения активной кислотности и парциального давления кислорода не имели достоверных отличий от параметров второй группы.

Таблица 1

Клинические показатели новорождённых телят ($M \pm m$)

Показатель	Группа телят				
	первая	вторая	третья	четвёртая	пятая
Доза препарата, мг/кг	контроль	7,0	10,0	14,5	20,0
HR, уд/мин	130,0 ± 1,08 142,0 ± 1,77 140,5 ± 1,53	130,0 ± 2,00 129,0 ± 1,64*** 140,5 ± 2,66	130,0 ± 2,17 134,0 ± 1,08*** 121,0 ± 2,00***	130,0 ± 1,50 135,0 ± 1,50** 120,6 ± 1,31***	131,0 ± 0,90 136,1 ± 0,70** 126,5 ± 1,11***
f, дд/мин	38,0 ± 0,35 42,0 ± 0,15 42,8 ± 0,20	38,0 ± 0,25 42,0 ± 0,27 40,0 ± 0,22***	38,8 ± 0,35 40,5 ± 0,40** 37,5 ± 0,40***	38,8 ± 0,21 40,0 ± 0,64** 37,3 ± 0,27***	37,5 ± 0,15 42,0 ± 0,57** 37,5 ± 0,18***
TVin, мл	227,0 ± 1,05 200,7 ± 0,74 185,0 ± 0,74	227,5 ± 1,08 200,0 ± 0,86 180,0 ± 0,86*	227,9 ± 1,33 200,0 ± 1,17 194,0 ± 1,20***	225,8 ± 1,08 200,0 ± 1,15 194,0 ± 1,00***	225,7 ± 1,00 200,4 ± 1,03 192,0 ± 0,80***
TVex, мл	210,5 ± 0,72 185,5 ± 0,54 171,5 ± 0,88	210,5 ± 0,72 185,2 ± 0,54 171,5 ± 0,88	210,9 ± 1,14 188,1 ± 0,62** 187,2 ± 0,57***	209,0 ± 0,75 187,5 ± 0,30*** 187,2 ± 0,48***	208,7 ± 0,51 186,9 ± 0,22*** 187,0 ± 0,46***
ΔTV, мл	17,0 ± 0,50 15,2 ± 0,16 13,5 ± 0,13	17,0 ± 0,51 14,8 ± 0,15** 8,5 ± 0,21***	17,0 ± 0,41 12,0 ± 0,29*** 6,8 ± 0,24***	16,8 ± 0,33 12,5 ± 0,33*** 6,8 ± 0,13***	16,9 ± 0,33 13,5 ± 0,24*** 5,0 ± 0,13***

Примечания здесь и далее:

1. Различие с данными животных аналогичного возраста из первой группы статистически достоверно: * – $P \leq 0,05$; ** – $P \leq 0,01$; *** – $P \leq 0,001$.

2. В верхней строке указаны значения показателей до введения препарата, в средней – через 3 часа после введения препарата, а в нижней – через 24 часа после введения препарата.

Таблица 2

Показатели КОС и газов крови новорождённых телят ($M \pm m$)

Показатель	Группа телят				
	первая	вторая	третья	четвёртая	пятая
Доза препарата мг/кг	контроль	7,0	10,0	14,5	20,0
Ph	7,08 ± 0,005 7,06 ± 0,003 7,20 ± 0,003	7,08 ± 0,003 7,08 ± 0,002*** 7,23 ± 0,003***	7,06 ± 0,003 7,11 ± 0,005*** 7,26 ± 0,010***	7,08 ± 0,003 7,10 ± 0,006*** 7,26 ± 0,006***	7,08 ± 0,003 7,09 ± 0,005*** 7,24 ± 0,007**
pO ₂ , кПа	5,76 ± 0,099 6,10 ± 0,027 6,57 ± 0,050	5,76 ± 0,099 6,10 ± 0,027 6,62 ± 0,050	5,75 ± 0,086 6,16 ± 0,035 6,85 ± 0,052***	5,75 ± 0,068 6,15 ± 0,045 6,88 ± 0,035***	5,75 ± 0,068 6,15 ± 0,037 6,67 ± 0,057
pCO ₂ , кПа	5,5 ± 0,20 5,6 ± 0,12 5,3 ± 0,15	5,5 ± 0,15 5,7 ± 0,10 5,2 ± 0,14	5,5 ± 0,14 5,5 ± 0,17 5,0 ± 0,21	5,5 ± 0,15 5,4 ± 0,20 5,0 ± 0,16	5,5 ± 0,14 5,5 ± 0,16 5,0 ± 0,18
BD, ммоль/л	10,9 ± 1,02 10,0 ± 0,59 9,9 ± 0,26	10,9 ± 1,00 9,9 ± 0,79 9,9 ± 0,53	10,9 ± 1,00 9,9 ± 1,05 9,2 ± 0,79	10,8 ± 0,79 9,9 ± 0,96 9,2 ± 0,88	10,8 ± 0,75 9,9 ± 0,88 9,3 ± 0,79

Таблица 3

Биохимические показатели крови новорождённых телят ($M \pm m$)

Показатель	Группа телят				
	первая	вторая	третья	четвёртая	пятая
Доза препарата, мг/кг	контроль	7,0	10,0	14,5	20,0
Этаноловый тест, +/-	+	+	+	+	+
	++	++	++	++	++
	++	++	+	+	+
Фибриноген, г/л	$3,5 \pm 0,07$	$3,6 \pm 0,05$	$3,5 \pm 0,03$	$3,6 \pm 0,07$	$3,6 \pm 0,04$
	$3,0 \pm 0,07$	$3,0 \pm 0,07$	$3,1 \pm 0,05$	$3,1 \pm 0,07$	$3,1 \pm 0,05$
	$2,7 \pm 0,05$	$2,7 \pm 0,07$	$3,0 \pm 0,07^{**}$	$3,1 \pm 0,08^{***}$	$3,1 \pm 0,06^{***}$
Глюкоза, ммоль/л	$4,93 \pm 0,208$	$4,90 \pm 0,176$	$4,87 \pm 0,220$	$4,86 \pm 0,195$	$4,87 \pm 0,170$
	$3,80 \pm 0,087$	$3,80 \pm 0,099$	$4,03 \pm 0,184$	$4,06 \pm 0,148$	$4,00 \pm 0,108$
	$4,20 \pm 0,092$	$4,40 \pm 0,068^*$	$4,70 \pm 0,188^{***}$	$4,95 \pm 0,107^{***}$	$4,14 \pm 0,096$
Пировиноградная кислота, мкмоль/л	$99,8 \pm 0,60$	$99,8 \pm 0,64$	$100,5 \pm 2,00$	$100,0 \pm 1,37$	$100,0 \pm 1,64$
	$97,0 \pm 0,58$	$97,0 \pm 0,75$	$96,0 \pm 0,98$	$100,0 \pm 1,0^{**}$	$100,0 \pm 1,00^{**}$
	$100,0 \pm 1,10$	$102,2 \pm 1,05$	$100,0 \pm 1,13$	$110,0 \pm 0,79^{**}$	$113,0 \pm 0,79^{***}$
Молочная кислота, ммоль/л	$2,12 \pm 0,009$	$2,12 \pm 0,015$	$2,11 \pm 0,090$	$2,08 \pm 0,075$	$2,05 \pm 0,068$
	$2,07 \pm 0,011$	$2,04 \pm 0,031$	$1,92 \pm 0,075^*$	$2,00 \pm 0,058$	$2,02 \pm 0,046$
	$2,08 \pm 0,015$	$2,04 \pm 0,013^*$	$1,73 \pm 0,095^{**}$	$1,75 \pm 0,30$	$2,10 \pm 0,080$
Соотношение лактат/пируват	$21,2 \pm 0,50$	$21,2 \pm 0,53$	$21,0 \pm 0,75$	$20,8 \pm 0,52$	$20,5 \pm 0,33$
	$21,3 \pm 0,65$	$21,0 \pm 0,75$	$20,0 \pm 0,70$	$20,0 \pm 0,72$	$20,2 \pm 0,57$
	$20,8 \pm 0,75$	$20,0 \pm 0,70$	$17,2 \pm 0,41^{***}$	$17,5 \pm 0,33^{***}$	$18,6 \pm 0,26^*$
ССМ, усл. ед.	$0,36 \pm 0,005$	$0,36 \pm 0,005$	$0,37 \pm 0,003$	$0,37 \pm 0,003$	$0,38 \pm 0,003$
	$0,42 \pm 0,005$	$0,39 \pm 0,003^{***}$	$0,37 \pm 0,003^{***}$	$0,37 \pm 0,005^{***}$	$0,37 \pm 0,005^{***}$
	$0,45 \pm 0,003$	$0,40 \pm 0,003^{***}$	$0,31 \pm 0,001^{***}$	$0,32 \pm 0,005^{***}$	$0,32 \pm 0,008^{***}$

У всех задействованных в опыте новорождённых телят в течение 3 часов после асфиксии сохранялся высокий уровень ССМ и соотношения лактат/пируват, а в крови появились продукты деградации фибрина (табл. 3). В дальнейшем у животных из первой и второй групп сохранялся анаэробный профиль метаболизма глюкозы, прогрессировали синдром эндогенной интоксикации и синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС), в то время как в сопоставимых группах была отмечена достоверная тенденция к нормализации гемостаза и метаболизма. Хотя следует отметить, что снижение выраженности аутоинтоксикации было отмечено и при инъекции кокарбоксилазы в дозе 7,0 мг/кг. Увеличение дозы препарата сопровождалось активацией гликогенолиза и возникновением транзиторной гипергликемии, после инъекции препарата в дозе 20,0 мг/кг помимо отмеченного, возникает риск усиления молочнокислого ацидоза и анаэробного профиля метаболизма. При этом в крови сохранялись продукты распада фибрина, что указывало на возможность рецидива коагулопатии с развитием ДВС.

Заключение

У телят в течение 24 часов после интранатальной асфиксии средней и тяжёлой степени выраженности усиливается та-

хикардия, одышка и эндогенная интоксикация, сохраняется анаэробный профиль метаболизма глюкозы и высокий дефицит экспирации, а также возникает риск развития синдрома ДВС. Кокарбоксилаза при постгипоксическом состоянии оказывает комплексный фармакологический эффект, который проявляется в снижении выраженности ацидоза, гипоксии, гиперкапнии, эндогенной интоксикации, коагулопатии и доли анаэробных путей метаболизма глюкозы. Выраженность фармакологического эффекта зависит от дозы препарата. Наиболее достоверные изменения клинических и лабораторных показателей наблюдались при внутривенном введении раствора кокарбоксилазы гидрохлорида в дозе 10; 14,5 и 20,0 мг/кг. Однако инфузия препарата в дозе 20,0 мг/кг усиливает транзиторную гипергликемию, что стало причиной усиления ацидоза и гипоксии. Риск аналогичных изменений также отмечен у новорождённых, перенёсших интранатальную асфиксию на фоне гипоксии плода. Поэтому оптимальной разовой дозой является 10–15 мг/кг, но при сочетании антенатальной гипоксии и интранатальной асфиксии или при отсутствии данных о внутриутробном развитии плода рекомендуется назначать препарат в дозе 10 мг/кг. После применения кокарбоксилазы снижается, но не исключается риск развития синдрома ДВС,

что необходимо учитывать при разработке схем интенсивной терапии постгипоксического синдрома.

Список литературы

1. Алехин Ю.Н. Эндогенные интоксикации животных (методические рекомендации). – Воронеж: ВНИВИФиТ, 2000. – 12 с.
2. Алехин Ю.Н. Патология фибринолитической системы: клиническое проявление и диагностика / Ю.Н. Алехин, С.В. Куркин. – Воронеж: ВНИВИФиТ, 2007. – 23 с.
3. Алехин Ю.Н. Методы диагностики перинатальной патологии у крупного рогатого скота. – Воронеж: ВНИВИФиТ, 2013. – 25 с.
4. Маркова И.В. Клиническая фармакология новорожденных / И.В. Маркова, Н.П. Шабалов. – Л.: Медицина, 1984. – 288 с.
5. Савельева Г.М. Реанимация и интенсивная терапия новорожденных. – М.: Медицина, 1981. – 176 с.
6. Шабалов Н.П. Асфиксия новорожденных / Н.П. Шабалов, В.А. Любименко, А.Б. Пальчик, В.К. Ярославский. – М.: МЕДпресс информ, 2003. – 368 с.
7. Шабунин С.В. Практическое руководство по обеспечению продуктивного здоровья крупного рогатого скота / С.В. Шабунин, Ф.И. Василевич, А.Г. Нежданов, А.Г. Шахов, Н.Т. Климов, Ю.Н. Алехин, А.И. Золотарёв, М.И. Рецкий, И.Т. Шапошников. – Воронеж: «Антарес», 2011. – 220 с.
8. Balikci E. Effects on arterial blood gases and some clinical parameters of caffeine, atropine sulphate or doxapram hydrochloride in calves with neonatal asphyxia / E. Balikci, A. Yildiz // *Revue Méd. Vét.* – 2009. – Vol. 160 (6). – P. 282–287.
9. Fanaroff A.A. Neonatal-perinatal Medicine Disease: of the Fetus and Infant. 7th edition / A.A. Fanaroff, R.J. Martin // Mosby 2002. Vol. 2. – P. 676–1732.
10. Gillett P. Clinical pediatric arrhythmias / P. Gillett, A. Garson. – Philadelphia, USA: W.B. Saunders Company, 1999. – P. 306–319.
11. Johannigman J.A. Prone positioning and inhaled nitric oxide: synergistic therapies for acute respiratory distress syndrome / J.A. Johannigman, K.Jr. Davis, S.L. Miller et al. // *J. Trauma.* – 2001. – Vol. 50(4). – P. 589–596.
12. Karapinar T. Treatment of premature calves with clinically diagnosed respiratory distress syndrome / T. Karapinar, M. Dabak // *J. Vet. Int. Med.* – 2008. – Vol. 22. – P. 462–466.
13. Kersting K. Postpartum care of cow and calf. In: Current therapy in large animal theriogenology / K. Kersting. – Philadelphia, USA: UNGQUIST S.W.B., Saunders Company, 1997. – P. 324–329.
14. De Kruif A. Perinatal mortality and the birth of weak calves / A. De Kruif, G. Benedictus // *Tijdschr. Diergeneeskd.* – 1993. – Vol. 118. – P. 684–688.

References

1. Alehin Ju.N. Jendogennye intoksikacii zhivotnyh (metodicheskie rekomendacii) / Ju.N. Alehin. Voronezh: VNIVIFiT, 2000. 12 p.

2. Alehin Ju.N. Patologija fibrinolitičeskoj sistemy: kliničeskoe projavlenie i diagnostika / Ju.N. Alehin, S.V. Kurkin. Voronezh: VNIVIFiT, 2007. 23 p.
3. Alehin Ju.N. Metody diagnostiki perinatalnoj patologii u krupnogo rogatogo skota / Ju.N. Alehin. Voronezh: VNIVIFiT, 2013. 25 p.
4. Markova I.V. Kliničeskaja farmakologija novoroždennyh / I.V. Markova, N.P. Shabalov. L.: Medicina, 1984. 288 p.
5. Saveleva G.M. Reanimacija i intensivnaja terapija novoroždennyh / G.M. Saveleva. M.: Medicina, 1981. 176 p.
6. Shabalov N.P. Asfiksija novoroždennyh / N.P. Shabalov, V.A. Ljubimenko, A.B. Palchik, V.K. Jaroslavskij. M.: MEDpress inform, 2003. 368 p.
7. Shabunin S.V. Praktičeskoe rukovodstvo po obeščeniju produktivnogo zdorovja krupnogo rogatogo skota / S.V. Shabunin, F.I. Vasilevich, A.G. Nezhdanov, A.G. Shahov, N.T. Klimov, Ju.N. Alehin, A.I. Zolotarjov, M.I. Reckij, I.T. Shaposhnikov. Voronezh: «Antares», 2011. 220 p.
8. Balikci E. Effects on arterial blood gases and some clinical parameters of caffeine, atropine sulphate or doxapram hydrochloride in calves with neonatal asphyxia / E. Balikci, A. Yildiz // *Revue Méd. Vét.* 2009. Vol. 160 (6). pp. 282–287.
9. Fanaroff A.A. Neonatal-perinatal Medicine Disease: of the Fetus and Infant. 7th edition / A.A. Fanaroff, R.J. Martin // Mosby 2002. Vol. 2. pp. 676–1732.
10. Gillett, P. Clinical pediatric arrhythmias / P. Gillett, A. Garson. Philadelphia, USA: W.B. Saunders Company, 1999. pp. 306–319.
11. Johannigman J.A. Prone positioning and inhaled nitric oxide: synergistic therapies for acute respiratory distress syndrome / J.A. Johannigman, K.Jr. Davis, S.L. Miller et al. // *J. Trauma.* 2001. Vol. 50(4). pp. 589–596.
12. Karapinar T. Treatment of premature calves with clinically diagnosed respiratory distress syndrome / T. Karapinar, M. Dabak // *J. Vet. Int. Med.* 2008. Vol. 22. pp. 462–466.
13. Kersting K. Postpartum care of cow and calf. In: Current therapy in large animal theriogenology / K. Kersting. Philadelphia, USA: UNGQUIST S.W.B., Saunders Company, 1997. pp. 324–329.
14. De Kruif A. Perinatal mortality and the birth of weak calves / A. De Kruif, G. Benedictus // *Tijdschr. Diergeneeskd.* 1993. Vol. 118. pp. 684–688.

Рецензенты:

Нежданов А.Г., д.в.н., ведущий эксперт, ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» Россельхозакадемии, г. Воронеж;

Слободяник В.И., д.в.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и фармакологии, ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный аграрный университет им. Петра I», г. Воронеж.