

Показатели вегетативной нервной системы и эндотоксикоза у коров при физиологической и осложненной гестозом беременности

О. С. Попова¹✉, П. А. Паршин², Ю. Н. Алехин²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия

² Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии, Воронеж, Россия

✉ E-mail: alef_z@mail.ru

Аннотация. Целью исследования было изучение состояния вегетативной нервной системы и уровня маркеров эндогенной интоксикации у животных при беременности физиологической и осложненной гестозом и токсической дистрофией печени (гепатоз) и их сочетанием. **Материалы и методы** использованы согласно поставленным задачам. Так, в условиях двух хозяйств, специализирующихся на производстве молока и расположенных в Белгородской и Псковской областях, проведены исследования, объектом которых были коровы красно-пестрой и голштинской черно-пестрой пород в возрасте 3–6 лет со сроком беременности 240–250 дней. В **результате** опытных испытаний выявлено, что у коров при гестозе средней тяжести течения, помимо традиционных гипертензии, протеинурии и отеков, имеют место увеличение вариабельности сердечного ритма, тахикардия, гиперсимпатикотония, нейтрофилоцитоз, лимфоцитопения и резорбтивная эндотоксикация. При сочетании гестоза и гепатоза наблюдается появление новых (интегральных) и усиление специфических для каждой из этих патологий патофизиологических явлений. В результате формируется симптомокомплекс тяжелой степени патологии с брадикардией, ваготонией, резорбтивной и обменной эндогенной интоксикацией, дисбалансом лейкограммы с преобладанием молодых клеток, моноцитопенией, эозинопенией, более выраженными нейтрофилоцитозом и лимфоцитопенией, а также со снижением адаптационного потенциала. **Научная новизна** заключается в том, что, согласно полученным данным, одним из направлений прогрессирования преэклампсии (гестоза) может быть развитие коморбидной патологии. При этом ухудшение состояния животного является следствием утяжеления каждой из сочетанных патологий и формированием интегральной патогенетической интеграции в организме. В данном случае выбор средств терапии следует ориентировать на устранение или облегчение проявления гестоза и сопутствующих патологий, а также на нивелирование патогенетических механизмов коморбидности.

Ключевые слова: эндотоксикация, гестоз, гепатоз, коморбидность, коровы, маркеры эндотоксикации.

Для цитирования: Попова О. С., Паршин П. А., Алехин Ю. Н. Показатели вегетативной нервной системы и эндотоксикоза у коров при физиологической и осложненной гестозом беременности // Аграрный вестник Урала. 2023. Т. 23, № 11. С. 75–85. DOI: 10.32417/1997-4868-2023-23-11-75-85.

Дата поступления статьи: 13.04.2023, **дата рецензирования:** 12.05.2023, **дата принятия:** 01.09.2023.

Indicators of the autonomic nervous system and endotoxemia in cows with physiological and pregnancy complicated by gestosis

O. S. Popova¹✉, P. A. Parshin², Yu. N. Alekhin²

¹ Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia

² All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, Voronezh, Russia

✉ E-mail: alef_z@mail.ru

Abstract. The purpose of the study was to study the state of the autonomic nervous system and the level of endogenous intoxication markers in animals during pregnancy, physiological and complicated by gestosis and toxic liver dystrophy (hepatosis) and their combination. **Materials and methods** were used in accordance with the assigned tasks. In the conditions of two farms specializing in the production of milk and located in the Belgorod and Pskov regions, studies were conducted, the object of which were cows of the Red-and-White and Holstein Black-and-White breeds at the age of 3–6 years with a gestational age of 240–250 days. **As a result** of experimental tests, it was revealed that in cows with moderate gestosis, in addition to traditional hypertension, proteinuria and edema, there is an increase in heart rate variability, tachycardia, hypersympathicotonia, neutrophilocytosis, lymphocytopenia and resorptive endotoxification. With a combination of gestosis and hepatosis, the appearance of new (integral) and strengthening of pathophysiological phenomena specific to each of these pathologies is observed. As a result, a symptom complex of severe pathology is formed with bradycardia, vagotonia, resorptive and metabolic endogenous intoxication, leukogram imbalance with a predominance of young cells, monocytopenia, eosinopenia, more pronounced neutrophilocytosis and lymphocytopenia, as well as a decrease in adaptive potential. **The scientific novelty** lies in the fact that, according to the data obtained, one of the directions of the progression of preeclampsia (gestosis) may be the development of comorbid pathology. At the same time, the deterioration of the animal's condition is a consequence of the aggravation of each of the associated pathologies and the formation of integral pathogenetic integration in the body. In this case, the choice of therapies should be focused on eliminating or alleviating the manifestation of gestosis and associated pathologies, as well as on leveling the pathogenetic mechanisms of comorbidity.

Keywords: endotoxification, preeclampsia, hepatosis, comorbidity, cows, markers of endotoxification.

For citation: Popova O. S., Parshin P. A., Alekhin Yu. N. Pokazateli vegetativnoy nervnoy sistemy i endotoksikoza u korov pri fiziologicheskoy i oslozhennoy gestozom beremennosti [Indicators of the autonomic nervous system and endotoxemia in cows with physiological and pregnancy complicated by gestosis] // Agrarian Bulletin of the Urals. 2023. Vol. 23, No. 11. Pp. 75–85. DOI: 10.32417/1997-4868-2023-23-11-75-85. (In Russian.)

Date of paper submission: 13.04.2023, **date of review:** 12.05.2023, **date of acceptance:** 01.09.2023.

Постановка проблемы (Introduction)

Перинатальная патология у крупного рогатого скота является одной из наиболее распространенных причин сдерживания проявления репродуктивных качеств коров и снижения полноценности передачи ими генетического потенциала продуктивности потомству [1; 2]. Одной из форм проявления перинатальной патологии является гестоз (преэклампсия), который представляет собой клиническое проявление нарушения адаптации организма матери к беременности. [3; 4]. Интенсификация скотоводства, одной из основных целей которой является увеличение молочной продуктивности, формирует риск актуализации проблемы гестоза. Так, ранее проведенные нами исследования показали наличие связи между продуктивностью и частотой случаев гестоза. У коров с годовым удоем до 3200 кг данная патология констатируется у 2,8 % животных, но с увеличением продуктивности до 5600–8500 кг заболеваемость возрастает до 17,3 %. При этом в большинстве случаев наблюдалось его сочетание с анемией, патологией печени и другими экстрагенитальными заболеваниями [5]. Учитывая важную роль синдрома эндогенной интоксикации и дисбаланса вегетативной нервной системы в возникновении осложнений беременности [6], мы предположили, что эти патофизиологические явления могут быть интеграционным механизмом син-

тропии. Поэтому целью наших исследований было изучение состояния вегетативной нервной системы и уровня маркеров эндогенной интоксикации у коров при беременности физиологической и осложненной гестозом, гепатозом и их сочетанием.

Методология и методы исследования (Methods)

Исследования были проведены в двух хозяйствах, специализирующихся на производстве молока и расположенных в Белгородской и Псковской областях. Проведение синхронного опыта в разных регионах снижает риск ошибки, обусловленной зональными особенностями обмена веществ, что повышает информативность и значимость полученных результатов. Объектом исследования были коровы красно-пестрой и голштинской черно-пестрой пород в возрасте 3–6 лет со сроком беременности 240–250 дней. Животные в обоих хозяйствах содержались беспривязно в групповых секции с индивидуальными полубоксами для отдыха. Питательность их рациона соответствовала существующим в настоящее время рекомендациям [7].

На основании результатов комплексного обследования коров были сформированы четыре группы по 12 головы в каждой, по 6 голов из хозяйства Белгородской области и по 6 голов – Псковской области. В группу № 1 (контроль) вошли клинически здоровые животные, а в остальные три – больные с диагнозом соответственно: № 2 – гестоз, № 3 –

гестоз, гепатоз, № 4 – гепатоз. Дифференциация патологий осуществляли на основании специфических клинических симптомов и результатов лабораторных исследований крови [8; 9]. При этом на наличие у животных гестоза указывали протеинурия (содержание белка в моче более 0,3 г/л), артериальная гипертензия (систолическое давление более 135,0 мм рт. ст., диастолическое – более 55,0 мм рт. ст.) и отеки в области подгрудка, брюшной стенки и задних конечностей. Основанием для диагноза гепатоз было увеличение в крови уровня холестерина ($\geq 5,5$ ммМ/л) и общего билирубина ($\geq 18,0$ мкМ/л), а также активности сорбитолдегидрогеназы ($\geq 1,5$ Ед/л, СДГ), гаммаглутаминтрансферазы ($\geq 25,0$ Ед/л, ГГТ), аспартатаминотрансферазы ($\geq 100,0$ Е/л, АсАТ), аланинаминотрансферазы ($\geq 40,0$ Ед/л, АлАТ) и щелочной фосфатазы ($\geq 200,0$ Ед/л, ЩФ).

Клиническое обследование коров проводили утром за 2 часа до кормления. Вначале определяли частоту дыхания (ЧДД) и сердечных сокращений (ЧСС), а затем после 30-минутного отдыха у животных отбирали пробы крови (за 1,0–1,5 часа до кормления).

Используя величины частоты дыхания и пульса, рассчитывали индекс кардиореспираторной синхронизации Хильдебранта ($ИХ = ЧСС/ЧДД$). Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление измеряли на хвостовой артерии с помощью полуавтоматического тонометра (AND, манжета 16–24 см).

Пробы крови отбирали из яремной вены в вакуумные пробирки ЕЛАМЕД с антикоагулянтом (K_3 ЭДТА) для сохранения ее интактного состояния и с активатором свертывания (SiO_2) для получения сыворотки (АО «Елатомский приборный завод», Россия). Указанные выше показатели крови определяли с помощью унифицированных методов и коммерческих наборов реактивов «ДиаВет Тест» (АО «Диакон-ДС», Россия). Помимо этого, изучали уровень маркеров эндогенной интоксикации: сорбционная способность эритроцитов (ССЭ), содержание молекул средней массы на длинах волн 237 (MCM_{237}) и 254 (MCM_{254}) нм [2]. Используя авторскую методику [3], оценивали состояние рецепторов локализованных на мембранах эритроцитов. При этом результаты метода, принцип которого заключается в сравнительной оценке степени гемолиза в пробах до и после внесения в них модификаторов (адреналин и адrenoблокатор), использовали для расчета коэффициента модификации мембранных адренорецепторов (КМА):

$$КМА = E_{аб} : E_{а}, \quad (1)$$

где $E_{а}$ – экстинкция пробы с адреналином;

$E_{аб}$ – экстинкция пробы, в которую вначале внесли адrenoблокатор, а затем – активное вещество (адреналин).

При оценке лейкоцитарного профиля крови животных определяли количество лейкоцитов, процентное содержание лимфоцитов (Лим), эозинофилов (Э), базофилов (Б), моноцитов (М), нейтрофилов юных (Ю), палочкоядерных (ПЯ) и сегментоядерных (СЯ), а также рассчитывали индекс интоксикации Кальф-Калифа ($ЛИИ = 2*П + С$) / $((М + Лим) * (Э + 1))$, формула 1950 года), индекс зрелости нейтрофилов (авторская формула, $ИЗН = ПЯ + Ю / СЯ$), индекс сдвига лейкоцитов крови ($ИСЛК = СЯ + ПЯ + Э + Б / М + Лим$), индекс Л. Х. Гаркави ($ИГ = Лим / СЯ$) и индекс Е. М. Кребса ($ИК = СЯ + ПЯ / Лим$) [4]. При расчете лейкоцитарных индексов было выявлено, что их показатели имеют сравнительно большой диапазон разброса, поэтому для снижения их варибельности из анализируемой выборки были удалены по 10 % максимальных и минимальных величин.

Пробы мочи отбирали при естественном акте мочеиспускания утром за 1–3 часа до кормления с последующим их исследованием в течение 1 часа, которое проводили с помощью тест-полосок («Урибел», Россия) и «Набора реагентов для определения белка в моче и спинномозговой жидкости (метод с пирогаллоловым красным)» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Результаты исследований анализировали с помощью статистических программ Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., США) с расчетом среднего арифметического и его ошибки ($M \pm m$), достоверности межгруппового различия (p) по критерию Стьюдента и коэффициента вариации (V).

Результаты (Results)

Наблюдение за коровами с физиологической беременностью (группа 1) показало, что у них не было симптомов патологии, они были активные и имели хороший аппетит. Общее состояние животных с гепатозом или гестозом (группы 2 и 4) существенно не отличалось от параметров здоровых. Хотя у коров с осложненной гестозом беременностью (группа 2) в сравнении со здоровыми животными величина ЧСС оказалась выше на 21,2 %, а коэффициент вариации данного показателя увеличился от 4,3 до 12,9 %. Помимо этого, у них наблюдается повышение ЧДД на 15,1 %, САД на 15,5 % и ДАД на 26,3 % (таблица 1).

У больных осложненной формой гестоза в сравнении с монопатией выявлено снижение ЧСС (на 41,7 %, $P \leq 0,001$), ЧДД (на 6,9 %, $P \geq 0,05$), но артериальное давление существенно не изменилось. При сравнении коров с осложненной и неосложненной формами гестоза оказалось, что у последних более высокий уровень пульса (на 55,0 %), но ниже показатели САД (на 8,8 %) и ДАД (на 24,2 %), что свидетельствует о достоверном влиянии гестоза на развитие брадикардии и артериальной гипертензии у коморбидных больных.

Таблица 1

Показатели беременных коров с неосложненной и осложненной беременностью

Показатели	Физиологическая беременность	Осложненная беременность, диагноз		
		Гестоз	Гестоз, гепатоз	Гепатоз
ЧСС/мин	68,5 ± 1,05	83,0 ± 3,81*	48,4 ± 2,98*	75,0 ± 2,75*
ЧДД/мин	18,26 ± 1,440	21,01 ± 1,277	19,56 ± 0,950	19,33 ± 1,141
САД, мм рт. ст.	120,0 ± 4,17	138,6 ± 3,725*	138,2 ± 3,08*	126,0 ± 3,207
ДАД, мм рт. ст.	45,70 ± 1,121	57,0 ± 1,082*	58,06 ± 1,084*	44,0 ± 1,075
ИХ	3,75 ± 0,233	3,95 ± 0,106	2,47 ± 0,101*	3,88 ± 0,097*
КМЭ	1,05 ± 0,065	1,17 ± 0,018	0,85 ± 0,018*	1,14 ± 0,020*

Примечание. * Различие достоверно в сравнении с показателями здоровых ($p \leq 0,05$).

Table 1

Indicators of pregnant cows with uncomplicated and complicated pregnancy

Indicators	Physiological pregnancy	Complicated pregnancy, diagnosis		
		Gestosis	Gestosis, hepatitis	Hepatitis
HR/min	68.5 ± 1.05	83.0 ± 3.81*	48.4 ± 2.98*	75.0 ± 2.75*
RR/min	18.26 ± 1.440	21.01 ± 1.277	19.56 ± 0.950	19.33 ± 1.141
SBP, mm Hg	120.0 ± 4.17	138.6 ± 3.725*	138.2 ± 3.08*	126.0 ± 3.207
DBP, mm Hg	45.70 ± 1.121	57.0 ± 1.082*	58.06 ± 1.084*	44.0 ± 1.075
Hildebrandt index	3.75 ± 0.233	3.95 ± 0.106	2.47 ± 0.101*	3.88 ± 0.097*
Modifications of membrane adrenoreceptors	1.05 ± 0.065	1.17 ± 0.018	0.85 ± 0.018*	1.14 ± 0.020*

Note. * The difference is significant in comparison with the indicators of healthy animals ($p \leq 0.05$).

Таким образом, развитие гестоза сопровождается увеличением вариабельности сердечного ритма, возникновением тахикардии и артериальной гипертензии. При сочетании гестоза и патологии печени возрастает тяжесть нарушения сердечного ритма, возникает брадикардия и тенденция к усилению гипертензии. Отмеченные изменения являются результатом дисбаланса регуляторов сердечно-сосудистого гомеостаза, среди которых важная роль принадлежит вегетативной нервной системе (ВНС) [11]. Состояние ВНС мы оценивали по уровню индекса Хильдебрандта (ИХ) и коэффициента адrenomодификации мембран эритроцитов (КМЭ).

Индекс Хильдебрандта – это интегральный показатель баланса функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем [12]. При гестозе и гепатозе в сравнении с уровнем здоровых он увеличился соответственно на 5,3 и 3,5 % ($p \geq 0,05$), но при коморбидной патологии достоверно уменьшился на 34,1 %. Изменение кардиореспираторного баланса произошло преимущественно за счет изменения ЧСС, в частности при монопатиях отмечена тахикардия, а при полипатии – брадикардия.

Важнейшим показателем функционального состояния мембран, в частности, эритроцитов, является уровень их реакции на действие адреноактивных веществ [13], которую мы оценивали по уровню коэффициента модификации мембран адреналином (КМА). Данный показатель отражает состояние на мембранах эритроцитов бета-адренорецепторов [14,15]. При неосложненном гестозе и гепатозе КМА увеличился на 11,4 и 8,6 %, но при

его коморбидной форме оказался ниже, чем у здоровых, на 19,0 %.

Существуют различные мнения о соотношении симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в третьем триместре беременности [16–19]. Наши исследования показали сравнительно высокий уровень коэффициента вариации ($V = 20,5$ %) показателей ИХ и КМА у коров с физиологической беременностью, что указывает на повышенную индивидуальную вариабельность у них состояния ВНС. Однако у большинства животных имеет место слабовыраженная симпатикотония. Развитие гестоза сопровождается активацией симпатического отдела ВНС. Менее выраженная, но аналогичная тенденция наблюдается при гепатозе. При сочетании указанных патологий происходят кардинальные преобразования автономной нервной системы с возникновением парасимпатикотонии. Изменения соотношения активности звеньев ВНС от симпатикотонии при неосложненном гестозе до ваготонии при его коморбидной форме указывает на формирование кататоксической программы, при которой адаптивные процессы протекают с изменением внутренней среды, что создает риск истощения адаптационного потенциала и дезадаптации.

Таким образом, показано, что один их механизмов формирования коморбидной патологии с участием гестоза и гепатоза заключается в формировании вегетативного дисбаланса с преобладанием ваготонии, нарушения кардиореспираторного соотношения и депрессии адренорецепторов на поверхности мембран.

Морфологические показатели крови и маркеры эндогенной интоксикации

Показатели	Группа животных			
	Здоровые	Гестоз	Гестоз, гепатоз	Гепатоз
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,6 ± 0,40	9,5 ± 0,31	8,3 ± 0,33	8,7 ± 0,27
Эозинофилы, %	6,0 ± 0,53	5,9 ± 1,69	3,8 ± 0,87	5,0 ± 0,91
Моноциты, %	3,0 ± 0,055	2,0 ± 0,044	0,5 ± 0,032	2,8 ± 0,048
Базофилы, %	0,2 ± 0,011	0,10 ± 0,013	0,10 ± 0,015	0,3 ± 0,015
Лимфоциты, %	54,1 ± 1,40	47,0 ± 1,25	44,0 ± 1,17	50,0 ± 1,08
Нейтрофилы юные и миелоциты %	0	0	0,1 ± 0,003	0
Нейтрофилы палочкоядерные, %	4,0 ± 0,24	7,0 ± 0,19	11,1 ± 0,23	7,9 ± 0,16
Нейтрофилы сегментоядерные, %	32,7 ± 1,31	38,0 ± 1,10	40,5 ± 1,16	34,0 ± 1,08
ЛИИ	0,12 ± 0,010	0,18 ± 0,009	0,36 ± 0,014	0,19 ± 0,006
ИК	0,68 ± 0,009	0,96 ± 0,005	1,18 ± 0,011	0,84 ± 0,008
ИГ	1,72 ± 0,010	1,23 ± 0,009	1,05 ± 0,009	1,47 ± 0,006
ИСЛК	0,75 ± 0,003	1,09 ± 0,012	1,25 ± 0,014	0,89 ± 0,006

Примечание. * Различие достоверно ($P \leq 0,05$) в сравнении со здоровыми, ** различие достоверно ($P \leq 0,05$) в сравнении с больными «чистым» гестозом, *** различие достоверно ($P \leq 0,05$) в сравнении с больными осложненным гестозом (гестоз, гепатоз и анемия).

Table 2
Blood morphological parameters and endogenous intoxication markers

Indicators	Group of animals			
	Healthy	Gestosis	Gestosis, hepatitis	Hepatitis
Leukocytes, 10 ⁹ /l	8,6 ± 0,40	9,5 ± 0,31	8,3 ± 0,33	8,7 ± 0,27
Eosinophils, %	6,0 ± 0,53	5,9 ± 1,69	3,8 ± 0,87	5,0 ± 0,91
Monocytes, %	3,0 ± 0,055	2,0 ± 0,044	0,5 ± 0,032	2,8 ± 0,048
Basophils, %	0,2 ± 0,011	0,10 ± 0,013	0,10 ± 0,015	0,3 ± 0,015
Lymphocytes, %	54,1 ± 1,40	47,0 ± 1,25	44,0 ± 1,17	50,0 ± 1,08
Young neutrophils and myelocytes %	0	0	0,1 ± 0,003	0
Stab neutrophils, %	4,0 ± 0,24	7,0 ± 0,19	11,1 ± 0,23	7,9 ± 0,16
Segmented neutrophils, %	32,7 ± 1,31	38,0 ± 1,10	40,5 ± 1,16	34,0 ± 1,08
Leukocyte index of intoxication	0,12 ± 0,010	0,18 ± 0,009	0,36 ± 0,014	0,19 ± 0,006
Krebs index	0,68 ± 0,009	0,96 ± 0,005	1,18 ± 0,011	0,84 ± 0,008
Index of L. Kh. Garkavi	1,72 ± 0,010	1,23 ± 0,009	1,05 ± 0,009	1,47 ± 0,006
Leukocyte shift index	0,75 ± 0,003	1,09 ± 0,012	1,25 ± 0,014	0,89 ± 0,006

Note. * The difference is significant ($P \leq 0.05$) in comparison with healthy cows, ** the difference is significant ($P \leq 0.05$) in comparison with animals with "pure" gestosis, *** the difference is significant ($P \leq 0.05$) in comparison with animals with complicated gestosis (gestosis, hepatitis and anemia).

У коров с осложненной беременностью происходят изменения морфологического статуса крови, характер проявления которых зависит от нозологической структуры перинатальной патологии (таблица 2). Так, общее число лейкоцитов незначительно увеличилось при заболевании печени (на 1,2 %, $P \geq 0,05$) и достоверно повысилось при гестозе (на 10,5 %), но при сочетании этих патологий отмечен курс на снижение данного показателя (3,5 %, $P \geq 0,05$).

Доля в лейкоцитарной формуле эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов при гестозе или гепатозе имеет тенденцию к уменьшению, но при их совместном присутствии у животных тренд на снижение усиливается. Повышение выраженности патофизиологической реакции также наблюдается со стороны палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, уровень которых возрастает при монопа-

тиях соответственно в 75,0–97,5 % и на 4,0–16,2 %, но при коморбидной форме патологии – в 2,8 раза и на 23,9 %.

У больных гепатозом в сравнении со здоровыми животными достоверно выше доля нейтрофилов преимущественно за счет палочкоядерных клеток. При этом индекс зрелости нейтрофилов (ИЗН) оказался равен 0,23, что 91,7 % выше, чем у коров с неосложненной беременностью (0,12). Данный показатель у животных с гестозом и его сочетанием с патологией печени составил соответственно 0,18 и 0,28. Увеличение доли нейтрофилов с несегментированным ядром указывает на активацию нейтрофилопоэза, что, как правило, сочетается с повышением количества моноцитов. Это обусловлено тем, что, во-первых, эти клетки образуются из единой колониобразующей единицы гранулоцитарно-макрофагального ряда в красном костном мозге, а

во-вторых, нейтрофилопоз регулируется сложной системой стимуляторов и ингибиторов, вырабатываемых в том числе и в моноцитах [20; 21]. Однако наши наблюдения показали обратную патофизиологическую реакцию, когда на фоне увеличения нейтрофилов происходит уменьшение моноцитов. У всех животных с патологической беременностью отмечено снижение лимфоцитов, что может быть обусловлено высоким уровнем глюкокортикоидов и/или эндотоксинов [22; 23].

Выявленные нами нейтрофилоцитоз, моноцитопения и лимфоцитопения указывают на формирование провоспалительного профиля лейкограммы, что характерно для гестоза и часто используется при оценке тяжести его течения [24–26]. При комбинированной патологии выраженность отмеченных изменений значительно выше, при этом дополнительно возникает эозинопения, что подтверждает роль кортикостероидов в изменениях структуры лейкоцитов [27; 28] и указывает на необходимость исследования возможного наличия локального или системного воспаления.

С целью повышения информативности оценки клеточного состава крови были рассчитаны лейкоцитарные индексы (ЛИ). ЛИИ Кальф-Калифа (1950) оказался выше показателя здоровых на 50,0 % у коров с гестозом, на 58,5 % – при гепатозе и в 3 раза при сочетании этих патологий, индекс Кребса – соответственно на 41,2, 23,5 и 73,5 %, ИСЛК – на 45,3, 18,7 и 66,6 %, но ИГ понизился на 28,5, 14,5 и 40,0 %.

Выявленные изменения лейкоцитарных индексов указывают на то, что у животных с осложнённой беременностью высока вероятность наличия синдрома эндогенной интоксикации, снижения адаптационного потенциала и дисбаланса лейкограммы с преобладанием молодых клеток [29; 30].

Наличие эндотоксикоза было также подтверждено результатами исследования маркеров эндогенной интоксикации, в частности, сорбционной способности эритроцитов и содержания молекул средней массы. Среднемолекулярные пептиды образуются в процессе протеолиза как в поврежденных тканях, так и в плазме крови при наличии в ней протеолитических ферментов. Они участвуют в патогенезе многих заболеваний, обладают выраженной мембранодеструктивной активностью, проникают через гистогематический, гематоэнцефалический и плацентарный барьеры [31; 32]. В группу среднемолекулярных пептидов входит большое количество веществ, обладающих токсическими свойствами и имеющих молекулярную массу от 300 (500) до 5000 Да, но разного происхождения и химической структуры. С целью внутригрупповой идентификации мы определяли содержание МСМ на разных волнах. При длине волны 237 нм обнаруживаются токсины, преимущественно образующиеся в искусственных и естественных полостях в результате деструкции мембран клеток и продукты жизнедеятельности микрофлоры. К их числу относятся белки-гистоны, продукты распада ДНК и др. На длине волны 254 нм преимущественно выявляются гидрофобные токсины, возникающие в результате нарушенных процессов обмена веществ [32; 33]. Полученные нами результаты показали (таблица 3), что у коров с неосложненным гестозом в сравнении со здоровыми показатель МСМ 237 увеличился на 26,5 % и оказался выше верхнего предела нормы (1,00 усл. ед, МСМ 254 – на 5,4 % (0,300 усл. ед) на 254 нм и ССЭ на 4,6 % (38,5 %).

При сочетании гестоза и гепатоза накопление маркеров эндотоксикоза оказалась значительно выше. В сравнении со здоровыми у них оказался выше уровень ССЭ на 7,5 % ($P \leq 0,01$), МСМ на

Таблица 3
Уровень маркеров эндогенной интоксикации в крови и содержимом рубца

Показатели	Группа животных			
	Здоровые	Гестоз	Гестоз, гепатоз	Гепатоз
МСМ, 237 нм, усл. ед.	0,917 ± 0,088	1,160 ± 0,035*	1,540 ± 0,062**	0,957 ± 0,075***
МСМ, 254 нм, усл. ед.	0,299 ± 0,007	0,315 ± 0,052*	0,489 ± 0,031**	0,460 ± 0,090
ССЭ, %	38,20 ± 0,473	39,96 ± 0,452*	41,05 ± 0,803**	38,50 ± 0,505***

Примечание. * Различие достоверно ($P \leq 0,05$) в сравнении со здоровыми, ** различие достоверно ($P \leq 0,05$) в сравнении с большими «чистым» гестозом.

Table 3
The level of markers of endogenous intoxication in the blood and the contents of the rumen

Indicators	Group of animals			
	Healthy	Gestosis	Gestosis, hepatitis	Hepatitis
Molecules of average mass, 237 nm, con. units	0.917 ± 0.088	1.160 ± 0.035*	1.540 ± 0.062**	0.957 ± 0.075***
Molecules of average mass, 254 nm, con. units	0.299 ± 0.007	0.315 ± 0.052*	0.489 ± 0.031**	0.460 ± 0.090
ESR, %	38.20 ± 0.473	39.96 ± 0.452*	41.05 ± 0.803**	38.50 ± 0.505***

Note. * The difference is significant ($P \leq 0.05$) in comparison with healthy cows, ** - the difference is significant ($P \leq 0.05$) in comparison with animals with "pure" gestosis.

длине волны 237 нм – на 67,9 % ($P \leq 0,001$) и на 254 нм – на 63,5 % ($P \leq 0,001$), а в отношении неосложненного токсикоза превышение составило соответственно 2,7, 32,8 и 55,2 %. У больных гепатозом отмеченные показатели оказались выше уровня коморбидных больных соответственно на 6,6, 60,1 и 6,3 %.

Таким образом, развитие гестоза сопровождается накоплением токсических метаболитов преимущественно по причине нарушения мембранных структур организма и образующихся в естественных полостях (вероятно, в плаценте, матке), в то время как при гепатозе преобладают токсические продукты нарушенного обмена веществ. У больных с совмещением гестоза с патологией печени наблюдается сочетание и усиление как резорбтивного, так и обменного механизма эндотоксикоза. При этом ведущая роль в возникновении мембранных дисфункций и резорбции токсинов из полостей принадлежит гестозу, но уровень метаболических сбоев определяют дисфункции печени.

Обсуждение и выводы (Discussion and Conclusion)

Проведены исследования состояния вегетативной нервной системы и уровня маркеров эндогенной интоксикации у коров при беременности физиологической и осложненной гестозом и токсической дистрофией печени (гепатоз) и их сочетанием.

Выявлено, что у животных при гестозе средней тяжести течения, помимо традиционных гипертензии, протеинурии и отеков, имеют место увеличение variability сердечного ритма, тахикардия, гиперсимпатикотония, нейтрофилоцитоз, лимфоцитопения и резорбтивная эндотоксикация. При сочетании гестоза и гепатоза наблюдается появление новых (интегральных) и усиление специфических для каждой из этих патологий патофизиологических явлений. В результате формируется симптомокомплекс тяжелой степени патологии с брадикардией, ваготонией, резорбтивной и обменной эндогенной интоксикацией, дисбалансом лейкограммы с преобладанием молодых клеток, моноцитопенией, эозинопенией, более выраженным нейтрофилоцитозом и лимфоцитопенией, а также со снижением адаптационного потенциала. Полученные результаты указывают на то, что одним из направлений прогрессирования преэклампсии (гестоза) может быть развитие коморбидной патологии. При этом ухудшение состояния животного является следствием утяжеления каждой из сочетанных патологий и формированием интегральной патогенетической интеграции в организме. В данном случае выбор средств терапии следует ориентировать на устранение или облегчение проявления гестоза и сопутствующих патологий, а также на нивелирование патогенетических механизмов коморбидности.

Библиографический список

1. Скориков В. Н. Прогнозирование осложнений послеродового периода у коров на этапе формирования фетоплацентарной системы с применением ультразвукового сканирования // Ветеринарный фармакологический вестник. 2021. № 1 (14). С. 146–153.
2. Черницкий А. Е., Шабунин С. В., Сафонов В. А. Преэклампсия у коров: функциональные нарушения в системе мать-плацента-плод и их последствия для здоровья потомства // Сельскохозяйственная биология. 2019. Т. 54. № 2. С. 246–258.
3. Алехин Ю. Н. Методы диагностики перинатальной патологии у крупного рогатого скота: методическое пособие. Воронеж: Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I, 2013. 25 с.
4. Erez O., Romero R., Jung E., Chaemsaitong P., Bosco M., Suksai M., Gallo D. M., Gotsch F. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2022. No. 226 (2S). Pp. S786–S803. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.
5. Iqbal R., Beigh S. A., Mir A. Q., Shaheen M., Hussain S. A., Nisar M., Dar A. A. Evaluation of metabolic and oxidative profile in ovine pregnancy toxemia and to determine their association with diagnosis and prognosis of disease // Tropical Animal Health and Production. 2022. No. 54 (6). Article number 338. DOI: 10.1007/s11250-022-03339-9.
6. Шахов А. Г., Федосов Д. В., Сашнина Л. Ю., Масьянов Ю. Н., Алехин Ю. Н., Ерина Т. А. Иммунный статус телят с разным уровнем морфофункционального развития // Вестник Российской академии сельскохозяйственных наук. 2013. № 6. С. 58–61.
7. Yousif D., Bellos I., Penzlin A. I., Hijazi M. M., Illigens B. M., Pinter A., Siepmann T. Autonomic Dysfunction in Preeclampsia: A Systematic Review // Frontiers in Neurology. 2019. No. 10. Article number 816. DOI: 10.3389/fneur.2019.00816.
8. Методические рекомендации по диагностике и терапии гестоза у молочных коров и свиноматок / А. Г. Нежданов, С. В. Шабунин, В. Д. Мисайлов [и др.]. Воронеж: Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I, 2009. 32 с.

9. Алехин Ю. Н. Перинатальная патология у крупного рогатого скота и фармакологические аспекты ее профилактики и лечения: автореферат дис. ... д-ра вет. наук. Воронеж: Всерос. науч.-исслед. ветеринар. ин-т патологии, фармакологии и терапии, 2013. 45 с.
10. Зарипова Т. Н., Антипова И. И., Тицкая Е. В. Лейкоцитарные индексы у больных бронхиальной астмой: информативная значимость использования // Терапевтический архив. 2021. № 93 (3). С. 273–278. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200653.
11. Маянская С. Д., Ганеева А. В., Габидуллина Р. И. Вариабельность артериального давления у беременных с факторами риска преэклампсии // Казанский медицинский журнал. 2019. № 100 (3). С. 426–433.
12. Gutyj B., Grymak Y., Drach M. et al. The impact of endogenous intoxication on biochemical indicators of blood of pregnant cows // Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2017. No. 8 (3). Pp. 438–443.
13. Хадарцев А. А., Наумова Э. М., Валентинов Б. Г., Грачев Р. В. Эритроциты и окислительный стресс (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. Т. 29. № 1. С. 93–100. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-93-100.
14. Афанасьев С. А., Реброва Т. Ю., Муслимова Э. Ф., Борисова Е. В. Ассоциация полиморфных вариантов гена ADRB1 с сократительной дисфункцией миокарда и адренореактивностью эритроцитов у пациентов с нарушениями ритма // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24. No. 7. С. 47–52. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-7-47-52.
15. Khandoker A. H., Wahbah M., Yoshida C., Kasahara Y., Funamoto K., Niizeki K., Kimura Y. Investigating the effect of cholinergic and adrenergic blocking agents on maternal-fetal heart rates and their interactions in mice fetuses // Biology Open. 2022. No. 11 (4). Article number bio058999. DOI: 10.1242/bio.058999.
16. Fu Q. Hemodynamic and Electrocardiographic Aspects of Uncomplicated Singleton Pregnancy // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2018. No. 1065. Pp. 413–431. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4_26.
17. D'Souza A. W., Hissen S. L., Okada Y., Jarvis S. S., Washio T., Akins J. D., Nelson D. B., Fu Q. Differential regulation of sympathetic neural burst frequency and amplitude throughout normal pregnancy: a longitudinal study // American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. 2023. No. 324 (2). Pp. R249–R259. DOI: 10.1152/ajpregu.00239.2022.
18. Филинов А. Г., Брагина Л. Б., Галицкая С. А. Сравнительная оценка состояния вегетативной нервной системы у женщин в различные сроки нормально протекающей беременности // Медицинский альманах. 2015. № 4 (39). С. 58–62.
19. Walther T., Wessel N., Baumert M. et al. Longitudinal analysis of heart rate variability in chronic hypertensive pregnancy // Hypertension Research. 2005. Vol. 28. No. 2. Pp. 113–118.
20. Miková E., Hrdý J. The role of neutrophils in preeclampsia // Česká gynekologie. 2020. No. 85 (3). Pp. 206–213.
21. Долгушин И. И., Мезенцева Е. А., Савочкина А. Ю., Кузнецова Е. К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9. № 1. С. 9–38.
22. Zhang D., Zeng J., Miao X., Liu H., Ge L., Huang W., Jiao J., Ye D. Glucocorticoid exposure induces preeclampsia via dampening 1,25-dihydroxyvitamin D₃ // Hypertension Research. 2018. No. 41 (2). Pp. 104–111. DOI: 10.1038/hr.2017.98.
23. Асранкулова Д. Б., Уринова Д. Эндогенная интоксикация и среднемолекулярные пептиды при преэклампсии // Re-health journal. 2021. № 2 (10). С. 29–32.
24. Mawlood S., Mahmoud B. Hematological Changes, Serum Interferon Gamma and Interleukin-4 Alterations in Normal Pregnancy and Preeclampsia // International Electronic Journal of Medicine. 2020. No. 9. Pp. 44–51. DOI: 10.34172/iejm.2020.08.
25. Юсупова З. С., Новикова В. А., Оленев А. С. Современные представления о преэклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование // Практическая медицина. 2018. № 6. С. 45–51.
26. Hamed S., Khalifa T., Ali M., Ali S. Relationship of Maternal and Gestation Ages, Complete Blood Count Parameters, Blood Pressure and Mode of Parturiency with Pre-eclampsia. Libyan Journal of Basic Sciences. 2020. Vol. 11. No. 1. Pp. 48–57.
27. Silva J., Magenta M., Sisti G., Serventi L., Gaither K. Association Between Complete Blood Count Components and Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy // Cureus. 2020. No. 12 (12). Article number e12381. DOI: 10.7759/cureus.12381.
28. Karakonstantis S., Kalemaki D., Tzagkarakis E., Lydakakis C. Pitfalls in studies of eosinopenia and neutrophil-to-lymphocyte count ratio // Infectious Diseases (London). 2018. No. 50 (3). Pp. 163–174. DOI: 10.1080/23744235.2017.1388537.
29. Gogoi P., Sinha P., Gupta B., Firmal P., Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia // International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2019. No. 144 (1). Pp. 16–20. DOI: 10.1002/ijgo.12701.

30. Пашина Е. В., Золотавина М. Л. Комплекс биохимических показателей в оценке формирования стадий эндогенной интоксикации в клетке [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29437> (дата обращения: 09.10.2022).

31. Taysi S., Tascan A. S., Ugur M. G., Demir M. Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2019. No. 19 (3). Pp. 178–193. DOI: 10.2174/1389557518666181015151350.

32. Абрамов А. А., Семенов М. П., Кузьмина Е. В., Гринь В. А. Изучение уровня среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови лабораторных крыс при фармакотерапии острого токсического гепатита // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. 2019. № 8 (2). С. 232–237.

33. Громышевская Л. Л. Средние молекулы как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме // Лабораторная диагностика. 1997. № 1. С. 11–16.

Об авторах:

Ольга Сергеевна Попова¹, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры фармакологии и токсикологии, ORCID 0000-0002-0650-0837, AuthorID 903438; +7 (812) 387-11-58, +7 981 754-99-18, alef_z@mail.ru

Павел Андреевич Паршин², доктор ветеринарных наук, профессор, директор, ORCID 0000-0002-8790-0540, AuthorID 404943; vnvipat@mail.ru

Юрий Николаевич Алехин², доктор ветеринарных наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной терапии, ORCID 0000-0003-0666-7722, AuthorID 576365; vnivipat@mail.ru

¹ Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия

² Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии, Воронеж, Россия

References

1. Skorikov V. N. Prognozirovanie oslozhneniy poslerodovogo perioda u korov na etape formirovaniya fetoplatsentarnoy sistemy s primeneniem ul'trazvukovogo skanirovaniya [Prediction of complications of the postpartum period in cows at the stage of formation of the fetoplacental system using ultrasound scanning // Veterinary pharmacological bulletin. 2021. No. 1 (14). Pp. 146–153. (In Russian.)

2. Chernitskiy A. E., Shabunin S. V., Safonov V. A. Preeklampsiya u korov: funktsional'nye narusheniya v sisteme mat'-platsenta-plod i ikh posledstviya dlya zdorov'ya potomstva [Preeclampsia in cows: functional disorders in the mother-placenta-fetus system and their consequences for the health of the offspring] // Agricultural biology. 2019. Vol. 54. No. 2. Pp. 246–258. (In Russian.)

3. Alekhin Yu. N. Metody diagnostiki perinatal'noy patologii u krupnogo rogatogo skota: metodicheskoe posobie [Methods for diagnosing perinatal pathology in cattle: a methodological manual]. Voronezh: Voronezhskiy gosudarstvennyy agrarnyy universitet im. Imperatora Petra I, 2013. 25 p. (In Russian.)

4. Erez O., Romero R., Jung E., Chaemsaitong P., Bosco M., Suksai M., Gallo D. M., Gotsch F. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2022. No. 226 (2S). Pp. S786–S803. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.

5. Iqbal R., Beigh S. A., Mir A. Q., Shaheen M., Hussain S. A., Nisar M., Dar A. A. Evaluation of metabolic and oxidative profile in ovine pregnancy toxemia and to determine their association with diagnosis and prognosis of disease // Tropical Animal Health and Production. 2022. No. 54 (6). Article number 338. DOI: 10.1007/s11250-022-03339-9.

6. Shakhov A. G., Fedosov D. V., Sashnina L. Yu., Mas'yanov Yu. N., Alekhin Yu. N., Erina T. A. Immunnyy status telyat s raznym urovnem morfofunktsional'nogo razvitiya [Immune status of calves with different levels of morphofunctional development] // Vestnik Rossiyskoy akademii sel'skokhozyaystvennykh nauk. 2013. No. 6. Pp. 58–61. (In Russian.)

7. Yousif D., Bellos I., Penzlin A. I., Hijazi M. M., Illigens B. M., Pinter A., Siepmann T. Autonomic Dysfunction in Preeclampsia: A Systematic Review // Frontiers in Neurology. 2019. No. 10. Article number 816. DOI: 10.3389/fneur.2019.00816.

8. Metodicheskie rekomendatsii po diagnostike i terapii gestoza u molochnykh korov i svinomatok [Methodological recommendations for the diagnosis and treatment of gestosis in dairy cows and sows] / A. G. Nezhdanov, S. V. Shabunin, V. D. Misailov et al. Voronezh: Voronezhskiy gosudarstvennyy agrarnyy universitet im. Imperatora Petra I, 2009. 32 p. (In Russian.)

9. Alekhin Yu. N. Perinatal'naya patologiya u krupnogo rogatogo skota i farmakologicheskie aspekty ee profilaktiki i lecheniya: avtoref. dis. ... d-ra vet. nauk [Perinatal pathology in cattle and pharmacological aspects of its prevention and treatment: abstract of dissertation ... doctor of veterinarian sciences. Voronezh: Vseros. nauch.-issled. veterinar. in-t patologii, farmakologii i terapii, 2013. 45 p. (In Russian.)

10. Zaripova T. N., Antipova I. I., Titskaya E. V. Leykotsitarnye indeksy u bol'nykh bronkhial'noy astmoy: informativnaya znachimost' ispol'zovaniya [Leukocyte indices in patients with bronchial asthma: informative significance of use] // Therapeutic archive. 2021. No. 93 (3). Pp. 273–278. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200653. (In Russian.)
11. Mayanskaya S. D., Ganeeva A. V., Gabidullina R. I. Variabel'nost' arterial'nogo davleniya u beremennykh s faktorami riska preeklampsii [Blood pressure variability in pregnant women with risk factors for preeclampsia] // Kazan Medical Journal. 2019. No. 100 (3). Pp. 426–433. (In Russian.)
12. Gutyj B., Grymak Y., Drach M. et al. The impact of endogenous intoxication on biochemical indicators of blood of pregnant cows // Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2017. No. 8 (3). Pp. 438–443.
13. Khadartsev A. A., Naumova E. M., Valentinov B. G., Grachev R. V. Eritrotsity i okislitel'nyy stress (obzor literatury) [Red blood cells and oxidative stress (literature review)] // Bulletin of new medical technologies. 2022. Vol. 29. No. 1. Pp. 93–100. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-93-100. (In Russian.)
14. Afanas'ev S. A., Rebrova T. Yu., Muslimova E. F., Borisova E. V. Assotsiatsiya polimorfnykh variantov gena ADRB1 s sokratitel'noy disfunktsiey miokarda i adrenoreaktivnost'yu eritrotsitov u patsientov s narusheniyami ritma [Association of polymorphic variants of the ADRB1 gene with myocardial contractile dysfunction and erythrocyte adrenoreactivity in patients with rhythm disturbances] // Russian Journal of Cardiology. 2019. Vol. 24. No. 7. Pp. 47–52. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-7-47-52. (In Russian.)
15. Khandoker A. H., Wahbah M., Yoshida C., Kasahara Y., Funamoto K., Niizeki K., Kimura Y. Investigating the effect of cholinergic and adrenergic blocking agents on maternal-fetal heart rates and their interactions in mice fetuses // Biology Open. 2022. No. 11 (4). Article number bio058999. DOI: 10.1242/bio.058999.
16. Fu Q. Hemodynamic and Electrocardiographic Aspects of Uncomplicated Singleton Pregnancy // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2018. No. 1065. Pp. 413–431. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4_26.
17. D'Souza A. W., Hissen S. L., Okada Y., Jarvis S. S., Washio T., Akins J. D., Nelson D. B., Fu Q. Differential regulation of sympathetic neural burst frequency and amplitude throughout normal pregnancy: a longitudinal study // American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. 2023. No. 324 (2). Pp. R249–R259. DOI: 10.1152/ajpregu.00239.2022.
18. Filinov A. G., Bragina L. B., Galitskaya S. A. Sravnitel'naya otsenka sostoyaniya vegetativnoy nervnoy sistemy u zhenshchin v razlichnye sroki normal'no protekayushchey beremennosti [Comparative assessment of the state of the autonomic nervous system in women at different stages of normal pregnancy] // Medicinskij al'manah. 2015. No. 4 (39). Pp. 58–62. (In Russian.)
19. Walther T., Wessel N., Baumert M. et al. Longitudinal analysis of heart rate variability in chronic hypertensive pregnancy // Hypertension Research. 2005. Vol. 28. No. 2. Pp. 113–118.
20. Miková E., Hrdý J. The role of neutrophils in preeclampsia // Česká gynekologie. 2020. No. 85 (3). Pp. 206–213.
21. Dolgushin I. I., Mezentseva E. A., Savochkina A. Yu., Kuznetsova E. K. Neytrofil kak “mnogofunktsional'noe ustroystvo” immunnyy sistemy [Neutrophil as a “multifunctional device” of the immune system] // Infection and Immunity. 2019. Vol. 9. No. 1. Pp. 9–38 (In Russian.)
22. Zhang D., Zeng J., Miao X., Liu H., Ge L., Huang W., Jiao J., Ye D. Glucocorticoid exposure induces preeclampsia via dampening 1,25-dihydroxyvitamin D₃ // Hypertension Research. 2018. No. 41 (2). Pp. 104–111. DOI: 10.1038/hr.2017.98.
23. Asrankulova D. B., Urinova D. Endogennaya intoksikatsiya i srednemolekulyarnye peptidy pri preeklampsii [Endogenous intoxication and medium molecular peptides in preeclampsia] // Re-health journal. 2021. No. 2 (10). Pp. 29–32. (In Russian.)
24. Mawlood S., Mahmoud B. Hematological Changes, Serum Interferon Gamma and Interleukin-4 Alterations in Normal Pregnancy and Preeclampsia // International Electronic Journal of Medicine. 2020. No. 9. Pp. 44–51. DOI: 10.34172/iejm.2020.08.
25. Yusupova Z. S., Novikova V. A., Olenev A. S. Sovremennye predstavleniya o preeklampsii – patogenez, diagnostika, prognozirovaniye [Modern ideas about preeclampsia – pathogenesis, diagnosis, prognosis] // Practical Medicine. 2018. No. 6. Pp. 45–51 (In Russian.)
26. Hamed S., Khalifa T., Ali M., Ali S. Relationship of Maternal and Gestation Ages, Complete Blood Count Parameters, Blood Pressure and Mode of Parturiency with Pre-eclampsia. Libyan Journal of Basic Sciences. 2020. Vol. 11. No. 1. Pp. 48–57.
27. Silva J., Magenta M., Sisti G., Serventi L., Gaither K. Association Between Complete Blood Count Components and Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy // Cureus. 2020. No. 12 (12). Article number e12381. DOI: 10.7759/cureus.12381.

28. Karakonstantis S., Kalemaki D., Tzagkarakis E., Lydakakis C. Pitfalls in studies of eosinopenia and neutrophil-to-lymphocyte count ratio // *Infectious Diseases (London)*. 2018. No. 50 (3). Pp. 163–174. DOI: 10.1080/23744235.2017.1388537.
29. Gogoi P., Sinha P., Gupta B., Fimal P., Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019. No. 144 (1). Pp. 16–20. DOI: 10.1002/ijgo.12701.
30. Pashina E. V., Zolotavina M. L. Kompleks biokhimicheskikh pokazateley v otsenke formirovaniya stadiy endogennoy intoksikatsii v kletke [A complex of biochemical indicators in assessing the formation of stages of endogenous intoxication in a cell] [e-resource] // *Modern problems of science and education*. 2019. No. 6. URL: <https://science-ducation.ru/ru/article/view?id=29437> (date of reference: 10.09.2022). (In Russian.)
31. Taysi S., Tascan A. S., Ugur M. G., Demir M. Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2019. No. 19 (3). Pp. 178–193. DOI: 10.2174/1389557518666181015151350.
32. Abramov A. A., Semenenko M. P., Kuz'minova E. V., Grin' V. A. Izuchenie urovnya srednemolekulyarnykh peptidov v syvorotke krovi laboratornykh krysv pri farmakoterapii ostrogo toksicheskogo gepatita [Study of the level of medium molecular peptides in the blood serum of laboratory rats during pharmacotherapy of acute toxic hepatitis] // *Collection of scientific papers of the Krasnodar Scientific Center for Animal Science and veterinary medicine*. 2019. No. 8 (2). Pp. 232–237 (In Russian.)
33. Gromyshevskaya L. L. Srednie molekuly kak odin iz pokazateley “metabolicheskoy intoksikatsii” v organizme [Medium molecules as one of the indicators of “metabolic intoxication” in the body] // *Laboratory diagnostics*. 1997. No. 1. Pp. 11–16 (In Russian.)

Authors' information:

Olga S. Popova¹, candidate of veterinary sciences, associate professor of the department of pharmacology and toxicology, ORCID 0000-0002-0650-0837, AuthorID 903438; +7 (812) 387-11-58, +7 981 754-99-18, alef_z@mail.ru

Pavel A. Parshin², doctor of veterinary sciences, professor, director, ORCID 0000-0002-8790-0540, AuthorID 404943; vnivipat@mail.ru

Yuriy N. Alekhin², doctor of veterinary sciences, chief researcher of the experimental therapy department, ORCID 0000-0003-0666-7722, AuthorID 576365; vnivipat@mail.ru

¹Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia

²All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, Voronezh, Russia