

Л. В. Савченко, В. И. Михалев

Эффективность применения препарата лютеотропного действия для профилактики нарушений эмбрионального развития у молочных коров

Аннотация.

Цель: изучение эффективности применения препарата лютеотропного действия для профилактики нарушений эмбрионального развития.

Материалы и методы. Объект исследований — лактирующие животные через 60–75 дней после отела, проявляющих половую цикличность и разделенные на 4 группы. Первая группа (n=11) — при осеменении парэнтерально инъецировали препарат таутин в дозе 5 мл. Вторая группа (n=11) — таутин вводили в дозе 10 мл в те же сроки, что и коровам первой группы. Третья группа (n=12) — таутин инъецировали по 10 мл дважды: при осеменении и на 14-ый день после осеменения. Четвертая группа (n=12) — вводили физиологический раствор в день осеменения и на 14-ый день в дозе 10 мл (отрицательный контроль). Проводили трансректальное и ультразвуковое исследование по окончании 1-го и 2-го месяца гестации, при котором учитывались размеры желтого тела беременности, эмбриона и плода. При завершении беременности у всех животных учтены: характер течения родов (физиологическое течение, родовспоможение, мертворождаемость, задержание последа), послеродового периода (физиологическое течение, субинволюция матки, эндометрит), состояние новорожденных телят (пол плода, время проявления уверенной позы стояния, сосательного рефлекса, масса тела).

Результаты. Установлено, что двукратное введение таутина при осеменении и на 14-ый день после в дозе 10,0 мл сопровождается повышением оплодотворения на 19,7–28,8%, снижением синдрома задержки развития плода в 1,4–4,0 раза, при отсутствии эмбриональной смертности. Применение препарата таутин двукратно в дозе 10,0 мл сопровождается увеличением размеров желтого тела беременности в 1,43–2,15 раза в сравнении с другими режимами его использования, копчиково-теменного размера — на 12,9–37,6% и диаметра корпуса — на 10,1–46,6%. Использование лютеотропного препарата сопровождается снижением заболеваемости коров задержанием последа в 1,8 раза, субинволюцией матки — в 1,8 раза, эндометритом — в 2,7 раза, времени проявления уверенной позы стояния новорожденных телят — на 15,6 минут, сосательного рефлекса — на 16,5 мин и диарейного синдрома — в 2,7 раза.

Заключение. Научная новизна исследований заключается в том, что получены новые знания об эффективности применения препарата лютеотропного действия, созданного с использованием технологии рекомбинантных белков, для профилактики нарушений эмбрионального развития у коров.

Ключевые слова: коровы; нарушения эмбрионального развития; таутин; профилактика.

Авторы:

Савченко Людмила Вадимовна — аспирант; e-mail: lusita2009@gmail.com;

Михалев Виталий Иванович — доктор ветеринарных наук; e-mail: mikhalevvit@yandex.ru.

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии»; 394087, Россия, г. Воронеж, ул. Ломоносова, 114-б.

Введение. Эмбриопатии у высокопродуктивных коров, проявляющиеся в форме задержки развития и гибели зародышей на ранних этапах гестации, имеют достаточно широкое распространение и вызывают ощутимые экономические потери в связи со снижением плодовитости и продуктивности [1–4]. Одним из определяющих моментов в эмбриональном развитии являются состояние половых клеток, вступающих в процесс оплодотворения, и биологическая полноценность корм-

ления животных, обеспечивающая нормальный гомеостаз их организма и половых органов [5, 6].

Причинами эмбриональной смертности могут служить температурные, технологические, алиментарные факторы, приводящие к нарушению взаимоотношений между организмом матери и развивающегося эмбриона [7, 8].

Основой развития патологий эмбриогенеза являются нарушения в содержании половых, кор-

тикостероидных гормонов, а также интерлейкинов, вырабатываемых маткой и плацентой в процессе гестации [9–12].

Особое место в системе цитокинов принадлежит интерферону-tau (INFT), синтезируемому в естественных условиях трофобластными клетками зародыша и обеспечивающему иммунологическую толерантность матки к принятию эмбриона путем пролонгации прогестероносинтезирующей функции желтого тела и ингибирования продукции провоспалительных интерлейкинов [13–16]. Научная новизна исследований заключается в том, что получены новые знания об эффективности применения препарата лютеотропного действия, созданного с использованием технологии рекомбинантных белков, для профилактики нарушений эмбрионального развития у коров.

Цель исследований — изучение эффективности применения препарата лютеотропного действия для профилактики нарушений эмбрионального развития.

Материалы и методы. Объектом исследований являлись лактирующие животные через 60–75 дней после отела, проявляющих половую цикличность и разделенных на 4 группы. Коровам первой группы (n=11) при осеменении парентерально инъецировали препарат таутина в дозе 5 мл. Животным второй группы (n=11) таутин вводили в дозе 10 мл в те же сроки, что и коровам первой группы. Коровам третьей группы (n=12) таутин инъецировали по 10 мл дважды: при осеменении и на 14-й день после осеменения. Животным четвертой группы (n=12) вводили физиологический раствор в день осеменения и на 14-й день в дозе 10 мл (отрицательный контроль).

В процессе проведения исследований животные, включенные в опыт, подвергались трансректальному и ультразвуковому исследованию по окончании первого и второго месяца гестации, при котором учитывались размеры желтого тела беременности, эмбриона и плода. Клинико-акушерские исследования проведены с использованием общепринятых в акушерстве методов, а также с использованием УЗИ-сканера с линейным датчиком.

При завершении беременности у всех животных были учтены: характер течения родов (физиологическое течение, родовспоможение, мертворождаемость, задержание последа), послеродового периода (физиологическое течение, субинволюция матки, эндометрит), состояние новорожденных телят (пол пло-

да, время проявления уверенной позы стояния, сосательного рефлекса, масса тела).

Обработку экспериментальных данных проводили с использованием прикладной статистической программы «Statistica 8.0» («Stat-Soft, Inc», USA).

Результаты и обсуждение. В ходе эксперимента установлено (рис. 1), что у коров четвертой группы, которым дважды вводили физиологический раствор, патология беременности в виде синдрома задержки развития плода зарегистрирована в 40,0% случаев, а эмбриональная смертность — в 20,0%. После двукратного введения таутина в дозе 10,0 мл стельными оказались 83,3%, что на 19,7% выше в сравнении с однократным введением таутина в дозе 10,0 мл, на 28,8% — в сравнении с однократным введением таутина в дозе 5,0 мл и на 43,3% — в сравнении с отрицательным контролем. Введение препарата лютеотропного действия дважды в дозе 10,0 мл способствует снижению синдрома задержки развития плода в 1,4–4,0 раза.

Введение препарата лютеотропного действия в день осеменения и через 14 дней оказало благоприятное влияние на состояние развивающегося зародыша. Установлено (табл. 1), что после двукратного введения таутина размеры желтого тела беременности в 30–32 дня составили 21,7 мм, что в 1,43 раза ($P < 0,001$) больше, чем после однократного введения в дозе 10,0 мл, в 1,71 раза ($P < 0,001$) — чем после однократного в дозе 5,0 мл и в 2,15 раза ($P < 0,001$) — в сравнении с отрицательным контролем. В 60–65 дней беременности после двукратного введения таутина размеры желтого тела составили 29,7 мм, что больше на 23,2% ($P < 0,02$), чем после однократного применения в дозе 10,0 мл, на 45,6% ($P < 0,001$) — после однократного в дозе 5,0 мл и в 2,1 раза ($P < 0,001$) — в сравнении с отрицательным контролем.

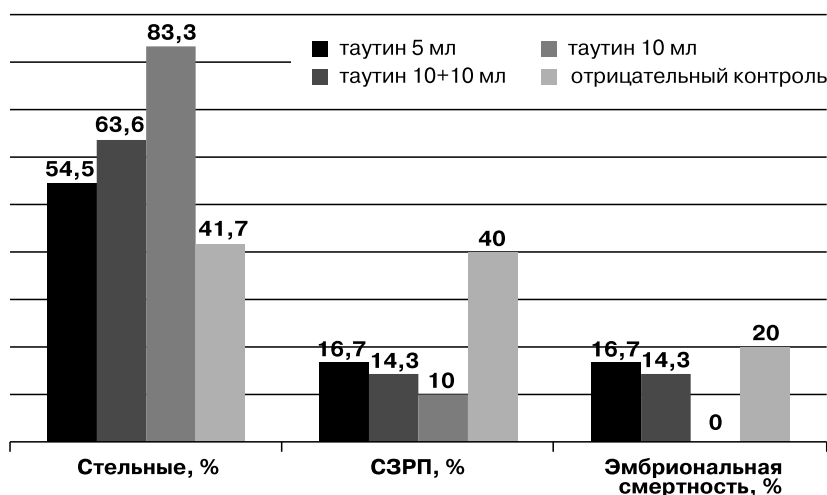


Рис. 1. Показатели клинической эффективности применения препарата лютеотропного действия для профилактики нарушений эмбрионального развития у коров

Экзогенное введение рекомбинантного интерферона-тау блокирует лютеолитические процессы, приводящее к развитию функционально активного желтого тела беременности, выработке достаточного количества прогестерона для сохранения и поддержания беременности [17–19].

После двукратного введения таутина в 30–32 дня беременности копчиково-теменной размер эмбриона составил 23,4 мм, что на 21,9% ($p<0,05$) больше, чем после однократного в дозе 10,0 мл, на 37,6% ($p<0,01$) — после однократного в дозе 5,0 мл и в 1,78 раза ($p<0,001$) — в сравнении с отрицательным контролем, а в 60–65 дней беременности — соответственно на 12,4%, 26,1% ($p<0,02$) и в 1,88 раза ($p<0,001$) (табл. 2).

Диаметр корпуса эмбриона после двукратного введения таутина в 30–32 дня беременности составил 13,1 мм, что больше на 10,1% в сравнении с однократным введением в дозе 10,0 мл, на 36,5% ($p<0,001$) — с однократным в дозе 5,0 мл и в 1,79 раза ($p<0,001$) — чем в отрицательном контроле. В 60–65 дней беременности диаметр плода после

применения таутина превышал показатели других групп соответственно на 14,9%, 46,6% ($p<0,001$) и в 1,88 раза ($p<0,001$).

Применение препарата таутин, в конечном итоге, оказало положительное влияние на течение родов, послеродового периода и состояние получаемого приплода (табл. 3).

Так, у коров, которым вводили препарат таутин, не диагностировали слабость родовой деятельности, при этом в 1,8 раза меньше диагностировано задержание последа, в 1,8 раза — острую субинволюцию матки и в 2,7 раза — острый послеродовой эндометрит. Масса плодов после использования лютеотропного препарата составила $35,6\pm 2,3$ кг, что на 7,5 кг больше ($p<0,05$), чем в отрицательном контроле. Новорожденные телята, полученные от коров, которым вводили таутин, на 15,6 минут ($p<0,001$) раньше проявляли уверенную позу стояния, на 16,5 минут ($p<0,001$) — сосательный рефлекс и у них в 2,7 раза реже регистрировали диарейный синдром.

Таблица 1. Размеры желтого тела беременности при назначении препарата таутин для профилактики эмбриопатий у молочных коров, мм

| Группа животных | Дни беременности | |
|----------------------------|--|--|
| | 30–32 | 60–65 |
| Таутин 5 мл (1 группа) | $12,7\pm 0,7$ | $20,4\pm 1,5$ |
| Таутин 10 мл (2 группа) | $15,2\pm 1,1$ | $24,1\pm 1,7$ |
| Таутин 10+10 мл (3 группа) | $21,7\pm 1,1^* \blacktriangle \bullet$ | $29,7\pm 1,3^* \blacktriangle \bullet$ |
| Отрицательный контроль | $10,1\pm 0,6$ | $14,2\pm 0,9$ |

Примечание: * $p<0,001$ — по сравнению с 1 группой; \blacktriangle $p<0,05$ – $0,001$ — по сравнению с 2 группой; \bullet $p<0,001$ — по сравнению с отрицательным контролем

Таблица 2. Метрические показатели эмбрионов и плодов при назначении таутина для профилактики эмбриопатий у молочных коров, мм

| Группа животных | Дни беременности | |
|----------------------------------|--|--|
| | 30–32 | 60–65 |
| Копчиково-теменной размер | | |
| Таутин 5 мл (1 группа) | $17,0\pm 1,2$ | $62,7\pm 3,9$ |
| Таутин 10 мл (2 группа) | $19,2\pm 1,1$ | $70,4\pm 4,5$ |
| Таутин 10+10 мл (3 группа) | $23,4\pm 1,6^* \blacktriangle \bullet$ | $79,1\pm 4,6^* \blacktriangle \bullet$ |
| Отрицательный контроль | $13,1\pm 0,8$ | $42,1\pm 3,1$ |
| Диаметр корпуса | | |
| Таутин 5 мл (1 группа) | $9,6\pm 0,5$ | $16,3\pm 1,0$ |
| Таутин 10 мл (2 группа) | $11,9\pm 0,6$ | $20,8\pm 1,1$ |
| Таутин 10+10 мл (3 группа) | $13,1\pm 0,7^* \blacktriangle \bullet$ | $23,9\pm 1,4^* \blacktriangle \bullet$ |
| Отрицательный контроль | $7,3\pm 0,46$ | $12,7\pm 0,9$ |

Примечание: * $p<0,05$ – $0,001$ — по сравнению с 1 группой; \blacktriangle $p<0,05$ — по сравнению с 2 группой; \bullet $p<0,001$ — по сравнению с отрицательным контролем

Выводы. Введение препарата лютеотропного действия дважды с 14-дневным интервалом, начиная с осеменения, способствует увеличению количества стельных животных на 19,7–28,8%, при снижении случаев синдрома задержки развития плода в 1,4–4,0 раза. Применение препарата таутин двукратно в дозе 10,0 мл сопровождается увеличением размеров желтого тела беременности в 1,43–2,15 раза в сравнении с другими режимами его использования, копчиково-теменного размера — на 12,9–37,6% и диаметра корпуса —

на 10,1–46,6%. Использование лютеотропного препарата оказало благоприятное влияние на характер течения родов, послеродового периода, состояние новорожденного молодняка, что проявилось снижением заболеваемости коров задержанием последа в 1,8 раза, субинволюцией матки — в 1,8 раза, эндометритом — в 2,7 раза, времени проявления уверенной позы стояния новорожденных телят — на 15,6 минут, сосательного рефлекса — на 16,5 мин и диарейного синдрома — в 2,7 раза.

Таблица 3. Заболеваемость коров во время родов, послеродовой период и состояние новорожденных телят после применения препарата таутин

| Показатели | Отрицательный контроль (n=11) | Таутин (n=10) |
|---|-------------------------------|---------------|
| Слабость родовой деятельности, % | 9,1 | 0,0 |
| Задержание последа, % | 18,2 | 10,0 |
| Острая субинволюция матки, % | 36,4 | 20,0 |
| Острый эндометрит, % | 27,3 | 10,0 |
| Масса плода, кг | 28,1±1,6 | 35,6±2,3* |
| Время проявления уверенной позы стояния, мин | 42,9±3,1 | 27,3±1,9** |
| Время проявления сосательного рефлекса, мин | 50,6±3,5 | 34,1±2,6** |
| Заболеваемость новорожденных телят диареей, % | 27,3 | 10,0 |

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ — по сравнению с отрицательным контролем

Литература

- Дюльгер Г. П. Репродуктивные потери у коров в период плодношения / Г. П. Дюльгер // Ветеринария сельскохозяйственных животных. — 2012. — № 11. — С. 30–35.
- Милованов В. К. Пути устранения потерь в процессе воспроизводства молочного скота. В кн. Теория и практика воспроизведения животных / В. К. Милованов, И. И. Соколовская. — Москва: Колос, 1984. — С. 47–68.
- Нежданов А. Г. К вопросу внутриутробной гибели и задержки развития зародышей у молочных коров / А. Г. Нежданов, В. И. Михалев, Е. Г. Лозовая, Г. П. Дюльгер // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. — 2014. — № 3. — С. 120–124.
- Romano J. E. Early pregnancy diagnosis by palpation per rectum: Influence on embryo/fetal viability in dairy cattle / J. E. Romano, J. A. Tompson, D. C. Kraemer et al. // Theriogenology. — 2007. — V. 67. — P. 486–493.
- Чомаев А. Ранняя эмбриональная смертность у скота / А. Чомаев, О. Митяшова // Животноводство России. — 2013. — № 9. — С. 41–42.
- Wu G. Board-invited review: Intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences / G. Wu, F. W. Bazer, J. M. Wallace, T.E. Spencer // J. Anim. Sci. — 2006. — V. 84. — P. 2316–2337.
- Чичилов А. Иммунологический метод профилактики эмбриональной смертности у молочных коров / А. Чичилов, А. Субботин // Молочное и мясное скотоводство. — 2010. — № 8. — С. 32–34.
- Янчуков И. Пренатальные потери у высокопродуктивных коров / И. Янчуков, В. Панфёров, Т. Мороз // Молочное и мясное скотоводство. — 2011. — № 8. — С. 2–4.
- Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А. С. Симбирцев. — СПб: Фолиант, 2018. — 512 с.
- Ширшев С. В. Механизмы иммунно-эндокринного контроля процессов репродукции / С. В. Ширшев. — Екатеринбург; Уро РАН. — Т. 2, 2002. — 557 с.
- Brooks K. Conceptus elongation in ruminants: roles of progesterone, prostaglandin, interferon-tau and cortisol / K. Brooks, G. Burns, T.E. Spencer // J. Anim. Sci. Biotechnol. — 2014. — V. 5(1). — P. 53.

12. Spencer T. E. The role of progesterone and conceptus-derived factors in uterine biology during early pregnancy in ruminants / T. E. Spencer, N. Forde, P. Lonergan // J. of Dairy Sci. — 2015. — V. 99. — P. 5941-5950.
13. Demmers R. J. Trophoblast interferon and pregnancy / R. J. Demmers, K. Dereca, A. Flint // Reproduction. — 2001. — № 121. — P. 41–49.
14. Forde N. Interferon-tau and fertility in ruminants / N. Forde, P. Lonergan // Reproduction — 2017. — № 154(5). — P. 33–34.
15. Hansen T. R. Paracrine and endocrine actions of interferon-tau (INFT) / T. R. Hansen, L. D. P. Sinedino, T. E. Spencer // Reproduction. — 2017. — № 154(5). — P. 45–49.
16. Tuo W. B. Upregulation of interleukin-4 and IFN-gamma expression by IFN-tau, of member of the type I INF family / W. B. Tuo, Mac Millan, N. Gunter, F.M. Bazer., W.C. Brown // J. of Interferon and Cytokine Research. — 1999. — № 19. — P. 179–187.
17. Михалёв В. И. Применение интерферона-тау и витамина Е для профилактики нарушений эмбрионального развития у коров / В. И. Михалёв, К. Рыпула // Ветеринарный фармакологический вестник. — 2021. — № 1(14). — С. 43–50.
18. Нежданов А. Г. Эффективность применения интерферона-тау для профилактики нарушений раннего эмбриогенеза у молочных коров / А. Г. Нежданов, В. И. Михалёв, Н. В. Пасько, Л. В. Савченко // Ветеринарный фармакологический вестник. — 2019. — №1 (6). — С. 57–61.
19. Шабунин С. В. Влияние рекомбинантного интерферона-тау на гормональный и цитокиновый профиль коров в ранний период гестации / С. В. Шабунин, А. Г. Нежданов, В. И. Михалёв и др. // Вестник Российской сельскохозяйственной науки. — 2019. — № 6. — С. 51–53.

Savchenko L., Mikhalev V.

Efficacy of application of the luteotropic drug for the prevention of intrauterine growth restriction in dairy cows

Abstract.

Purpose: studying the effectiveness of the use of luteotropic action for preventing embryonic development disorders.

Materials and methods. The research object is lactating animals in 60–75 days after a selection that manifests sex cyclicity and separated into 4 groups. The first group (n=11) — in the insemination of parenterally injected the preparation of tautin at a dose of 5 ml. The second group (n=11) — tautin was administered at a dose of 10 ml on the same time as cows of the first group. The third group (n=12) — tautin injected 10 ml twice: during seeding and on the 14th day after seeding. The fourth group (n=12) — was injected with saline per day of seeding and on the 14th day at a dose of 10 ml (negative control). Conducted a transrectal and ultrasound study at the end of the 1st and 2nd month of gestation, in which the size of the yellow body of pregnancy, embryo and the fetus was taken into account. Upon completion of pregnancy, all animals are taken into account: the nature of the flow of labor (physiological flow, objectiveness, fulbirth, detention, postpartum), postpartum period (physiological flow, submissiveness of the uterus, endometritis), the state of newborn calves (gender of the fetus, the time of manifestation of confident poses of standing, sucking reflex, body mass).

Results. It has been established that the twofold administration of the tautin during seeding and on the 14th day after a dose of 10,0 ml is accompanied by an increase in fertilization by 19,7–28,8%, a decrease in the delay syndrome of the fetus development of 1,4–4,0 times, Absence of embryonic mortality. The use of the drug Tautin twice in a dose of 10,0 ml is accompanied by an increase in the size of the yellow body of pregnancy in 1,43–2,15 times, in comparison with other modes of its use, cockerel-dump-sized — by 12,9–37,6% and diameter Cases — by 10,1–46,6%. The use of a luteotropic drug is accompanied by a decrease in the incidence of cows to the detention of the last 1,8 times, the submissive of the uterus — 1,8 times, endometritis — by 2,7 times, the time of manifestation of confident posture of the standing of newborns of newborn calves — by 15,6 minutes, a sucking reflex — on 16,5 min and diarrheal syndrome — 2,7 times.

Conclusion. The scientific novelty of research lies in the fact that new knowledge is obtained on the effectiveness of the use of the drug of luteotropic action, created using the technology of recombinant proteins, for the prevention of violations of embryonic development in cows.

Keywords: cows, intrauterine growth restriction, tautin, prevention.

Authors:

Savchenko L. — Postgraduate Student; e-mail: lusita2009@gmail.com;

Mikhalev V. — Dr. Habil. (Vet. Sci); e-mail: mikhalevvit@yandex.ru.

FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy»; 394087, Russia, Voronezh, ul. Lomonosov, 114-b.

References

1. Dulger G. P. Reproductive losses in cows during the fertilization period / G. P. Dulger // *Veterinary medicine of farm animals*. — 2012. — № 11. — P. 30–35.
2. Milovanov V. K. Ways to eliminate losses in the process of reproduction of dairy livestock. In KN. Theory and practice of animal reproduction / V. K. Milovanov, I. I. Sokolovskaya. — Moscow: Kolos, 1984. — P. 47–68.
3. Nenozhanov A. G. To the issue of intrauterine death and delay in the development of germs in the dairy cows / A. G. Nevozhnikov, V. I. Mikhalev, E. G. Lozova, P. Dulger // *Questions of regulatory regulation in Veterinary*. — 2014. — № 3. — P. 120–124.
4. Romano J. E. Early pregnancy diagnosis by palpation per rectum: Influence on embryo/fetal viability in dairy cattle / J. E. Romano, J. A. Tompson, D. C. Kraemer et al. // *Theriogenology*. — 2007. — V. 67. — P. 486–493.
5. Comeaev A. Early embryonic mortality in cattle / A. Chomayev, O. Mityashova // *Livestock of Russia*. — 2013. — № 9. — P. 41–42.
6. Wu G. Board-invited review: Intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences / G. Wu, F. W. Bazer, J. M. Wallace, T.E. Spencer // *J. Anim. Sci.* — 2006. — V. 84. — P. 2316–2337.
7. Chichylov A. Immunological method of prevention of embryonic mortality in dairy cows / A. Chichylov, A. Subbotin // *Dairy and meat cattle breeding*. — 2010. — № 8. — P. 32–34.
8. Yangchukov I. Prenatal losses in highly productive cows / I. Yangchukov, V. Pafurov, T. Moroz // *Dairy and meat cattle breeding*. — 2011. — № 8. — P. 2–4.
9. Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases / A. S. Simbirtsev. — St. Petersburg: Foliant, 2018. — 512 p.
10. Shirshov S. V. Mechanisms of immune-endocrine control of reproduction processes / S. V. Shirshov. — Ekaterinburg; Uro wounds. — V. 2, 2002. — 557 p.
11. Brooks K. Conceptus elongation in ruminants: roles of progesterone, prostaglandin, interferon-tau and cortisol / K. Brooks, G. Burns, T.E. Spencer // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* — 2014. — V. 5(1). — P. 53.
12. Spencer T. E. The role of progesterone and conceptus-derived factors in uterine biology during early pregnancy in ruminants / T. E. Spencer, N. Forde, P. Lonergan // *J. of Dairy Sci.* — 2015. — V. 99. — P. 5941–5950.
13. Demmers R. J. Trophoblast interferon and pregnancy / R. J. Demmers, K. Dereca, A. Flint // *Reproduction*. — 2001. — № 121. — P. 41–49.
14. Forde N. Interferon-tau and fertility in ruminants / N. Forde, P. Lonergan // *Reproduction* — 2017. — № 154(5). — P. 33–34.
15. Hansen T. R. Paracrine and endocrine actions of interferon-tau (INFT) / T. R. Hansen, L. D. P. Sinedino, T. E. Spencer // *Reproduction*. — 2017. — № 154(5). — P. 45–49.
16. Tuo W. B. Upregulation of interleukin-4 and IFN-gamma expression by IFN-tau, of member of the type I INF family / W. B. Tuo, Mac Millan, N. Gunter, F.M. Bazer., W.C. Brown // *J. of Interferon and Cytokine Research*. — 1999. — № 19. — P. 179–187.
17. Mikhalev V. I. Application of interferon-Tau and vitamin E to prevent violations of embryonic development in cows / V. I. Mikhalev, K. Pilipula // *Veterinary Pharmacological Bulletin*. — 2021. — № 1(14). — P. 43–50.
18. Nezhdanov A. G. The effectiveness of the use of interferon-tau and prevention of imbalances of early embryogenesis in dairy cows / A. G. Nezhdanov, V. I. Mikhalev, N. V. Pasko, L. V. Savchenko // *Veterinary Pharmacological Bulletin*. — 2019. — № 1(6). — P. 57–61.
19. Shabunin S. V. The influence of recombinant interferon-tau on the hormonal and cytokine profile of cows in the early period of gestation / S. V. Shabunin, A. G. Nezhdanov, V. I. Mikhalev et al. // *Bulletin of Russian agricultural science*. — 2019. — № 6. — P. 51–53.