

4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология (ветеринарные науки)

doi:10.18286/1816-4501-2025-3-93-99

УДК 916.615.618.36:636.1

Оценка цитокератиновой экспрессии в последе коров при осложнении родовой деятельности

В. С. Авдеенко ✉, доктор ветеринарных наук, профессор кафедры «Генетические и репродуктивные биотехнологии»

А. И. Мороз, аспирант кафедры «Генетические и репродуктивные биотехнологии»

А. Я. Батраков, доктор ветеринарных наук, профессор кафедры «Генетические и репродуктивные биотехнологии»

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины»

196084, г. Санкт-Петербург, ул. Черниговская д. 5

✉ secretary@spbguvm.ru

Резюме. Цель исследований – определение интенсивности иммунолокализации промежуточных филаментов эпителиального и мезенхимального типов в последе коров при задержании плаценты. В качестве материала исследования использовались плаценты коров голштинской породы, для этого сформировали две группы: контрольную (n=10) – животные с нормальным отелом и опытную (n=10) – животные с задержанием последа. Фрагменты последа толщиной 5 мм фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине и заключали в парафиновую среду Histomix («Биовитрум»). Для измерения диаметра ворсин аллантохориона использовали микроскопию при увеличении 2500× (25×100). Срезы получали на ультратоме LKB-III, контрастировали растворами уранилацетата и цитрата свинца и напыляли тонким слоем углерода, изучали с помощью электронного микроскопа JEM-100S в сканирующем режиме. Визуализировали фибробласты при увеличении 14000× (140×100) с шагом 2,14 мкм и при увеличении 30800× (308×100) с шагом 0,65 мкм. Для гистологической оценки тканей последа, полученных от коров обеих групп, применяли стандартные методы. При задержании последа было выявлено увеличение количества фибробластов на 18 % и макрофагов более 30 % по сравнению с контролем. Отмечалась повышенная плотность митохондрий – на 52 % на поверхности и 43 % в объеме цитоплазмы. Индекс ЦК-4 составил 76,0 %. Количество клеток цитотрофобласта значительно возрастало при задержке последа (21112±414 против 6944±312 в норме). Доля клеток с мечеными ядрами, определяемая индексом ЦК-18, составила 75,8 %, а митотическая активность в ворсинах аллантохориона составляла менее 20 %. Общее количество ядер клеток цитотрофобластов в контрольной группе составило 6485±453, а при патологии было увеличено число клеток цитотрофобласта (21704±1247). Количество Ki-67-положительных клеток составило 24176±322, а их уровень – 6982±352. У коров с задержанием последа этот уровень был в среднем на 65,8 % ниже. ЦК-4, ЦК-18 и Ki-67 обладают прогностической ценностью в отношении риска развития патологического течения родов.

Ключевые слова: цитокератины, плацентарные ткани, крупный рогатый скот, гистологические препараты, иммуногистохимия.

Для цитирования: Авдеенко В. С., Мороз А. И., Батраков А. Я. Оценка цитокератиновой экспрессии в последе коров при осложнении родовой деятельности // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2025. № 3 (71). С. 93-99. doi:10.18286/1816-4501-2025-3-93-99

Assessment of cytokeratin expression in the placenta of cows in the event of complicated labor

V. S. Avdeenko ✉, **A. I. Moroz**, **A. Ya. Batrakov**

FSBEI HE Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine

196084, Saint Petersburg, Russia, Chernigovskaya St., 5; ✉ secretary@spbguvm.ru

Abstract. The aim of this study was to determine the intensity of immunolocalization of epithelial and mesenchymal intermediate filaments in the placenta of cows with retained placenta. Placentas from Holstein cows were used as the study material. Two groups were formed: a control group (n=10) of animals with normal calving, and an experimental group (n=10) of animals with retained placentas. Placental fragments (5 mm thick) were fixed in 10% neutral buffered formalin and embedded in Histomix paraffin medium (Biovitrum). Allantochorion villus diameter was measured using microscopy at 2500× magnification (25×100). Sections were obtained on an LKB-III ultratome, contrasted with uranyl

acetate and lead citrate solutions, sputtered with a thin layer of carbon, and examined using a JEM-100S electron microscope in scanning mode. Fibroblasts were visualized at a magnification of 14,000 $\times$ (140 $\times$ 100) with a step of 2.14 μ m and at a magnification of 30,800 $\times$ (308 $\times$ 100) with a step of 0.65 μ m. Standard methods were used for histological evaluation of placental tissues obtained from cows of both groups. Upon retention of the placenta, an increase in the number of fibroblasts (by 18%) and macrophages (more than 30%) was detected compared to the control. An increased mitochondrial density was noted (by 52% on the surface and 43% in the cytoplasmic volume). The CK-4 index was 76.0%. The cytotrophoblast cell count increased significantly with retained placenta (21,112 $\pm$ 414 versus 6,944 $\pm$ 312 in the normal group). The proportion of cells with labeled nuclei, determined by the CK-18 index, was 75.8%, and mitotic activity in the allantochorion villi was less than 20%. The total number of cytotrophoblast cell nuclei in the control group was 6,485 $\pm$ 453, while in pathology, the number of cytotrophoblast cells was increased (21,704 $\pm$ 1247). The number of Ki-67-positive cells was 24,176 $\pm$ 322, and their level was 6,982 $\pm$ 352. This level was, on average, 65.8% lower among cows with retained placenta. CK-4, CK-18, and Ki-67 have prognostic value regarding the risk of developing pathological parturition.

Keywords: cytokeratins, placental tissue, cattle, histological preparations, immunohistochemistry.

For citation: Avdeenko V. S., Moroz A. I., Batrakov A. Ya. Assessment of cytokeratin expression in the placenta of cows in the event of complicated labor // Vestnik of Ulyanovsk state agricultural academy. 2025.3 (71): 93-99 doi:10.18286/1816-4501-2025-3-93-99

Введение

В современных высокотехнологичных животноводческих комплексах особенно напряженной является проблема, связанная с перинатальными заболеваниями, которые до сих пор находятся на стадии изучения [1]. И хотя в научной литературе имеются публикации, посвященные данной теме [2], и даже существуют первые научные гипотезы [3], тем не менее программы разведения молочного скотоводства до сих пор не включают в себя стандартизованных методов экспресс-диагностики репродуктивных и неонатальных патологий животных. На сегодняшний день нет общепринятой концепции по поводу оптимального прогнозирования данных заболеваний в будущем.

У высокопродуктивного дойного стада метаболические процессы имеют особые физиологические свойства, оказывающие влияние на формирование и видоизменение плаценты, а также на эпителиально-мезенхимальный переход, что может спровоцировать осложнения во время родов, особенно в последнюю их стадию, и развитие репродуктивных патологий в послеродовой период [4, 5].

Согласно исследованиям Li H. и соавторов для оценки состояния плаценты учитываются такие морфологические характеристики, как «...иммунотропные свойства мезенхимальных стволовых клеток, связь с метаболизмом, митотический индекс и наличие выраженности фокусов апоптоза эпителиально-мезенхимных клеток синцитиотрофобластов» [6].

Ряд исследователей [7, 8, 9] предлагают использовать условные значения индексов цитокератинов (ЦК) ЦК-4, ЦК-18 и Ki-67 в качестве дополнительных диагностических индикаторов. Цитокератинами принято называть трансмембранные белки, которые участвуют в межклеточной адгезии, морфогенезе и гистогенезе тканей.

Систематические исследования сигнальной активности цитокинов на тканевом и одноклеточном уровнях, проведенные [10, 11, 12], показали подавление активности каспазы в активированных PBMC, а также мониторинг PS+ живых CD3+ или живых

CD4+/CD3+ митоген-активированных PBMC был дозозависимым, воспроизводимым, надежным и очевидным в самый ранний момент времени 2 h, хотя со временем не наблюдалось увеличения процентного содержания клеток PS+ [13, 14, 15].

Цель исследований – установить интенсивность иммунолокализации промежуточных филаментов, характеризующих эпителиальный и мезенхимальный типы клеток, в последе коров при осложненных случаях гестации и родовой деятельности.

Материалы и методы

Исследования были выполнены при участии специалистов кафедр «Генетических и репродуктивных биотехнологий» и «Биологии, экологии и гистологии» Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины. В качестве объекта исследования выступали последа молочного скота при физиологически протекающих беременности и родах (n=10, контрольная группа) и при беременности и родовой деятельности с осложнениями (n=10, опытная группа).

В ходе исследования заготавливали фрагменты последа толщиной 5 мм с последующей фиксацией в нейтральном 10 % забуференном формалине, далее их заключали в парафиновую среду Histomix «Биовитрум». Перед электронной микроскопией парафиновые блоки подвергали вторичной фиксации в 1 %-ном растворе OsO₄ (тетроксид осмия) на фосфатном буфере (pH 7,4). После фиксации материал дегидратировали в спиртах восходящей концентрации и заливали в эпоксидную смолу, в последующем на микротоме получали срезы толщиной 1 мкм. Для визуализации структур клеток использовали окрашивание C15H16ClN3S (толуидиновый синий). Окрашенные срезы исследовали с помощью светового микроскопа Микмед-5 ЛОМО.

Измерение диаметра ворсин аллантохориона проводили при увеличении в 25 $\times$ 100 раз. Ультратонкие срезы получали на ультратоме LKB-III, обрабатывали их UO₂(CH₃COO)₂·2H₂O (уксуснокислый уранил кристаллогидрат) и Pb₃(C₆H₅O₇)₂ (цитрат свинца) с последующим покрытием их тонким слоем С (углерод). Срезы изучали с использованием электронного

микроскопа JEM-100S в сканирующем режиме. Фибробласты визуализировали под микроскопом при увеличении в 140×100 раз с шагом 2,14 мкм и при увеличении 308×100 раз с шагом 0,65 мкм.

Обработанные поли-L-лизинном ($C_6H_{12}N_2O$)_n срезы последов толщиной 5 мкм монтировали на стекла. Депарафинизацию осуществляли с применением пероксидаза-полимерной системы, строго следуя инструкции производителя (Lab Vision, Thermo, США). Для выявления антител использовали 10-минутное кипячение срезов в цитратном буфере (pH=6,0) при 100°C. Пероксидазу проявляли с помощью 3-3-диаминобензидина, для финального окрашивания срезов применяли гематоксилин Майера.

На завершающем этапе исследования полученные результаты были подвергнуты статобиметрической обработке для определения критерия достоверности. Для анализа данных использовали программный комплекс STATISTICA версии 7.0 (разработка StatSoft Inc., США), оптимизированный для работы с табличным редактором

Microsoft Excel 2000 и статистическим пакетом SPSS 10.0.5 для Windows.

Результаты

Плотность клеточных структур в толщине среза $[(\text{мкм}^3/\text{мкл}^2)10^{-4}]$ плаценты у коров представлена в таблице 1.

При осложнении родовой деятельности у коров в материнской части плаценты макрофагов оказалось в 7,9 раза меньше, чем в плодной части. Численная плотность фибробластов была на 18 % больше, а макрофагов – на 30 %, в сравнении с физиологически протекающим отелом. Количество митохондрий, приходящихся на единицу площади цитоплазмы, увеличилось на 52 %, а доля объема, занимаемая ими, стала больше на 43 %. Было зафиксировано повышение плотностей гранулярного эндоплазматического ретикулаума (объемной – на 34 %, поверхностной – на 25 %). Также отмечали увеличение численности свободных рибосом на 25 % и скопление коллагеновых волокон в межворсинчатом пространстве котилодона.

Таблица 1. Плотность эпителиальных и мезенхимальных клеток в срезе плаценты коров при физиологически протекающей гестации и родах, а также при осложненной гестации и патологических родах

Морфометрический параметр	Котиледоны		Карункулы	
	норма	патология	норма	патология
Фибробласты, $[(\text{мкм}^3/\text{мкл}^2)10^{-4}]$	6,64±0,34	7,23±0,26*	15,12±2,17	12,87±1,23*
Макрофаги, $[(\text{мкм}^3/\text{мкл}^2)10^{-4}]$	0,32±0,06	0,97±0,02**	0,15±0,001	5,71±0,32**
Гранулоцитарные, моноцитарные лимфоциты, $[(\text{мкм}^3/\text{мкл}^2)10^{-4}]$	9,54±0,62	7,26±0,62*	1,46±0,33	0,95±0,15**

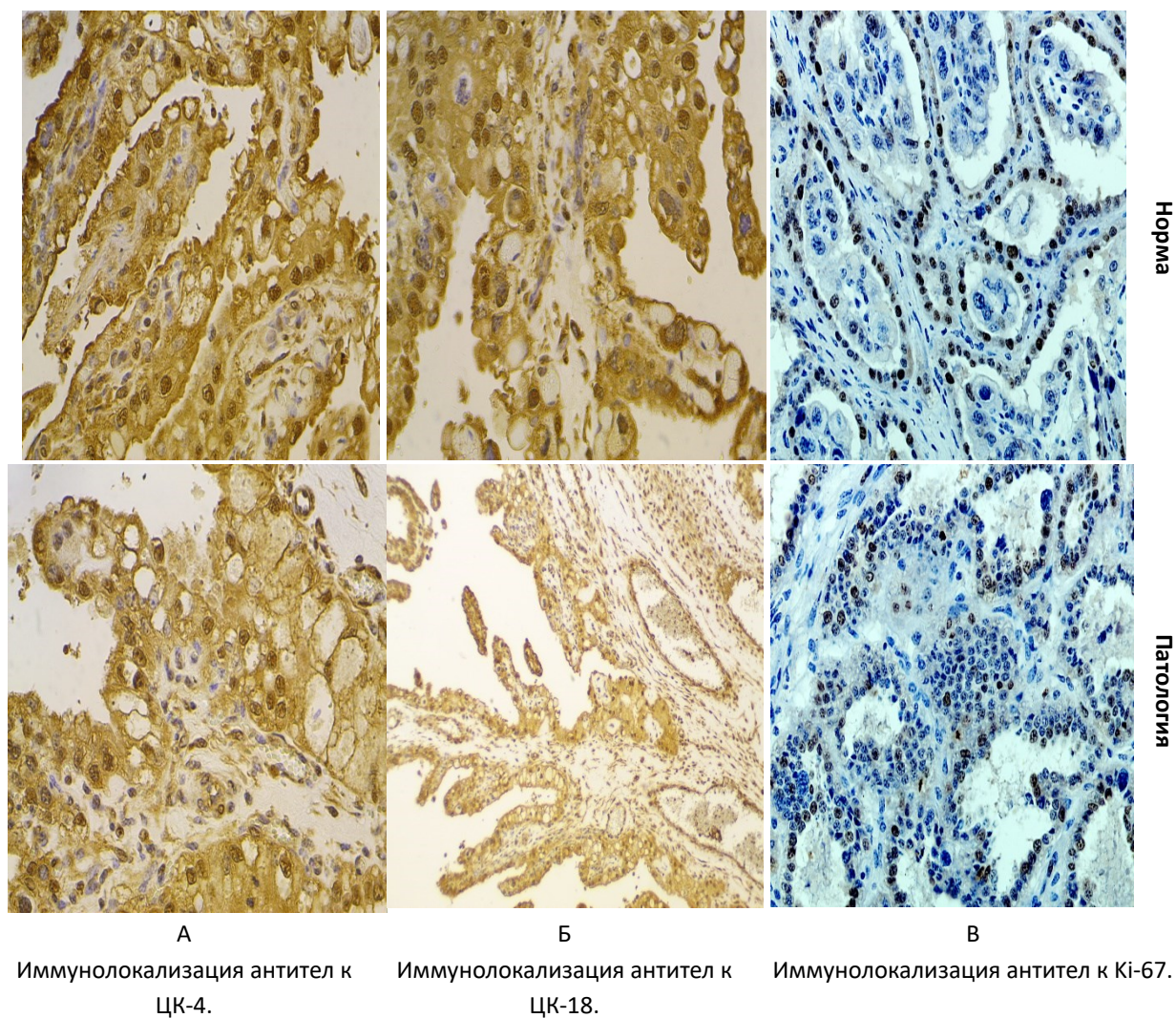
Примечание: *p<0,05; **p<0,01; *** p<0,001

Стереометрические характеристики фибробластов карункулярной ткани, включающие в себя площадь ядра, объемную и поверхностную плотность митохондрий и гранулярного эндоплазматического ретикулаума, число свободных рибосом и полисом, существенно превышали показатели хориальных клеток фибробластического ряда.

Локализация эпителиальных и мезенхимальных элементов и их соотношение во внеклеточном пространстве на единицу площади котилодона содержит много фибриллярных коллагеновых волокон (рис. 1).

При физиологическом течении родовой деятельности в структурах аллантохориона у коров отмечали участки без коллагеновых волокон. Локусы гомогенизированного коллагена и гетерогенные уровни фуксифилии пучков коллагеновых волокон наблюдаются именно при патологии в материнской части плаценты. Содержание промежуточных филаментов в плаценте коровы в норме ЦК-4 положительных клеток преимущественно фибропластического ряда составляли соединительно-тканый матрикс маточных крипт карункулов, а также входили в состав стромы ворсин аллантохориона. В области ворсин наблюдалось скопление иммунореактивных к ЦК-4 клеток, составляющих структуру стенок сосудов – эндотелиоцитов (рис. 2а). Ворсины аллантохориона демонстрировали повышенную

концентрацию клеток, реагирующих с антителами к ЦК-4. Эти клетки, идентифицированные как эндотелиоциты, формировали стенки сосудов (см. рис. 2а). На рисунке 2б показаны сокращения ворсин (отмечены крестиками) и снижение кровотока в оставшихся ворсинах (указано стрелками). Индекс ЦК-4 составил 76,0 % доли меченных ядер клеток. Суммарное количество ядер клеток цитотрофобластов составляло 6944±312, в то же время этот показатель при задержании последа равнялся 21112±414, что значительно превышало число клеток цитотрофобласта (табл. 2). Полученные данные указывают на возможную роль ЦК-4-позитивных эндотелиоцитов в патогенезе задержки последа. Высокий индекс ЦК-4 может отражать активацию эндотелиальных клеток в ответ на повреждение или воспаление. Сокращение ворсин и снижение кровоснабжения, вероятно, усугубляют ситуацию, приводя к нарушению нормальной функции плаценты. Значительное увеличение количества клеток цитотрофобласта при задержке последа может быть компенсаторной реакцией, направленной на поддержание плацентарной функции, либо свидетельствовать о пролиферации этих клеток в условиях патологического процесса. Позитивные клетки ЦК-4 в среднем встречались на 45,9 % чаще, чем у коров с задержанием последа (рис. 1, 2).



ПАП-метод. Общее увеличение 200.

Рис. 1. Иммунолокализация цитокератинов в коровьем последе при физиологическом и патологическом течении родов

Таблица 2. Пролиферация ЦК-4, ЦК-18 и Ki-67 в последах коров в норме и при патологии

Группа животных	Цито-кери-тины	Суммарное число ядер клеток, (M±m)	Суммарное число позитивных клеток	Пролиферативный индекс, %
Физиологические роды (n=10)	ЦК-4	6944±312	9448±245	76,0
	ЦК-18	6485±453	2968±245	75,8
	Ki-67	8945±345	6982±352	78,1
роды с осложнениями (n=10)	ЦК-4	21112±414, p≤0,01	24122±348, p≤0,001	45,9
	ЦК-18	21705±1246, p≤0,001	22089±1204, p≤0,001	46,5
	Ki-67	40072±304, p≤0,001	24176±322, p≤0,001	65,8

В просвете крипт карункулов регистрировали небольшое количество макрофагоподобных клеток, снижение фибробластов и миелоидных супрессорных клеток (рис. 2а). В эпителиоцитах маточных крипт наблюдали снижение экспрессии цитокератина-18 (рис. 2б). Анализ показал, что большая часть клеток (75,8 %) содержала меченые ядра. В

ворсинах аллантохориона деление клеток происходило редко (менее 20 %). В плаценте было обнаружено около 6485 клеток цитотрофобластов. При задержании последа количество этих клеток значительно увеличивалось, примерно до 21704 (табл. 2). В дополнение отмечали ослабление экспрессии эпителиального промежуточного филамента в

мембране цитотрофобластов. По полученным нами ранее данным [5] индекс Ki-67 составил 78,1 % меченных ядер клеток. В ворсинах хориона слабая митотическая активность обнаруживалась только в цитотрофобластах, менее 20 %. Общее количество ядер клеток цитотрофобластов составило 8945 ± 345 , а при задержании последа 40072 ± 304 , что достоверно превосходило число клеток цитотрофобласта. Анализ показал, что количество клеток, положительных по маркеру Ki-67, составило 24176 ± 322 , а их уровень экспрессии – 6982 ± 352 . У коров с проблемой задержания последа уровень Ki-67 был существенно снижен в среднем на 65,8 %. При этом у коров с физиологическим течением родов активную экспрессию Ki-67 наблюдали в эпителиоцитах, формирующих маточные крипты в карункулах, (рис. 3в) и (табл. 2). Способность клеток материнской части плаценты к митозу на фоне тотального снижения пролиферации клеток трофобласта провоцирует гиперплазию маточных крипт, полностью заполняющих свободное карункулярное пространство. Необходимо отметить, что гиперплазированные клетки выстилки маточных крипт при развитии патологических родов теряют эпителиальный фенотип, на что указывает сниженная экспрессия цитокератина-18, отмеченная нами.

Обсуждение

Полученные сведения являются важным дополнением в изучении темы, поскольку плацента крупного рогатого скота относится к синэпителиохориальному типу. В исследовании Авдеенко В.С. и др. отмечается: «...чем прочнее контакт между плодной и материнской частями плаценты, тем более полно организм матери удовлетворяет потребности плода в процессе внутриутробного развития» [5]. Li H. и соавторы в своей работе доказали «...прогностическую ценность иммунолокализации маркеров содержания промежуточных филаментов эпителиального и мезенхимального фенотипа в плаценте при плацентарной недостаточности и задержании последа» [6]. Полученные нами результаты иммуногистохимического исследования плацентарного материала коров с осложненными родами согласуются с данными, полученными у женщин с такими же патологиями [16]. Поэтому полученные нами данные [5,

19] по экспрессии цитокератинов как маркеров репродуктивных патологий следует учитывать в процессе диагностики для постановки и более точной оценки диагноза, а также для того, чтобы предотвратить ошибки, связанные с неправильной трактовкой генеза плацентарной недостаточности [17]. Дальнейшие исследования необходимы для выяснения точной роли цитокератинов в развитии задержки последа и разработки эффективных методов лечения. Исходя из этого, мы предлагаем использовать ЦК-4, ЦК-18 и Ki-67 в качестве маркеров потенциального риска развития патологического течения родовой деятельности у коров.

Заключение

1. При осложненных родах у коров наблюдаются значительные изменения в плацентарных тканях в подготовительную и стадию выведения плода:

- увеличение количества фибробластов (на 18 %) и макрофагов (более чем на 30 %) по сравнению с нормальными родами. Это свидетельствует об усилении процессов регенерации и воспаления;
- митохондрии в клетках становятся более многочисленными и занимают больший объем (поверхностная плотность митохондрий возрастает на 52 %, а объемная – на 43 %). Это указывает на повышенную потребность клеток в энергии;
- активность синтеза белков в фибробластах усиливается: объем гранулярного эндоплазматического ретикулума увеличивается на 34 %, его поверхностная плотность – на 25 %, и количество свободных рибосом – на 25 %.

2. У коров с задержанием последа в аллантохорионе происходит избыточное образование коллагена в пространстве между ворсинами котилона. Это приводит к уплотнению ткани и нарушению ее нормальной структуры.

3. Задержание последа у коров связано с двумя ключевыми факторами в фетальной части плаценты:

- снижение уровня цитокератинов в мезенхимальных волокнах карункулов;
- цитокератины (ЦК-4, ЦК-18 и Ki-67) важны для поддержания структуры и функции этих клеток;

Это приводит к недостаточному поступлению кислорода и питательных веществ к плоду и может способствовать задержанию последа.

Литература

1. Черемуха Е. Г., Бузина О. В., Блинова А. В. Профилактика послеродовых осложнений у высокопродуктивных коров // В сборнике: Научные основы устойчивого развития сельскохозяйственного производства в современных условиях. Сборник научных трудов по материалам XVII научно-практической конференции. Калуга, 2024. С. 134-138.
2. Черницкий А. Е., Шабунин С. В., Сафонов В. А. Презклампсия у коров: функциональные нарушения в системе мать-плацента-плод и их последствия для здоровья потомства. // Сельскохозяйственная биология. 2019. №. 54. С. 246-258
3. Лабораторные методы для определения маркера пролиферативной активности Ki-67 в плаценте коров при осложненной беременности и патологических родах / В. С. Авдеенко, С. А. Макавичик, Д. И. Сафронов и др. // Международный вестник ветеринарии. 2023. № 4. С. 403-412.

4. Определение маркера виментина в плаценте коров в норме и при задержании последа / В. С. Авдеенко, С. А. Макавчик, Д. И. Сафронов и др. // Международный вестник ветеринарии. 2024. No. (1). P. 325-335. doi:10.52419/issn2072-2419.2024.1.325
5. Li H., Dai H., Li J. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal/stemcells: The link with metabolism // J Adv Res. 2023. No. 45. P. 15-29. doi: 10.1016/j.jare.2022.05.012
6. Macro and microscopic characteristics of the placenta and its relationship with the weight and the Apgar score of canine neonates / S. F. S. Tavares Farias, H. T. S. Barbosa, F.A.F. Xavier Júnior, et al. // Theriogenology. 2023. Vol. 202. P. 21-27.
7. Canine placenta histological findings and microvascular density: the histological basis of a negative neonatal outcome? / G. Sarli, C. Castagnetti, C. Bianco, et al. // Animals. 2021. Vol. 11 (5). P. 1418. doi: 10.3390/ani11051418
8. Castro C., Diessler M., Barbeito C., Merkis. Caracterización del vascular y estudio de la angiogenesis en la placenta de la gata // Investigación Joven. 2020. P. 453-454
9. Gross and histological findings in the canine placenta and amnion at term: what's normal, abnormal or pathological? / M. Tesi, V. Miragliotta, E. Aronica, et al. // Reprod Domest Anim. 2021. Vol. 56 (5). P. 691-702, doi:10.1111/rda.13905
10. Phosphatidylserine externalization by apoptotic cells is dispensable for specific recognition leading to innate apoptotic immune responses / M. T. Gomes, K. Palasiewicz, V. Gadiyar, et al. // J Biol Chem. 2022. Vol. 298 (7). P. 102034. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102034
11. Zachary F. Pathologic basis of veterinary diseases // Elsevier Editora. 2021. P. 1408.
12. Systematic investigation of cytokine signaling activity at the tissue and single-cell levels / P. Jiang, Y. Zhang Y., B. Ru, et al. // Nat Methods. 2021. Vol. 18 (10). P. 1181-91. doi: 10.1038/s41592-021-01274-5
13. Calianese D. C., Birge R. B. Biology of phosphatidylserine (PS): basic physiology and implications in immunology, infectious disease, and cancer // Cell Commun Signal. 2020. Vol. 18 (1). P. 41. doi: 10.1186/s12964-020-00543-8
14. Cold storage of platelets in platelet additive solution maintains mitochondrial integrity by limiting initiation of apoptosis-mediated pathways / K.M. Reddoch-Cardenas., G.C. Peltier, T.C. Chance, et al. // Transfusion. 2021. Vol. 61(1). P. 178-90. doi: 10.1111/trf.16185
15. Определение маркера виментина в плаценте коров в норме и при задержании последа / В. С. Авдеенко, С. А. Макавчик, Д. И. Сафронов и др. // Международный вестник ветеринарии. 2024. № 1(57). С. 325-335.
16. Jaureguiberry M. Colostrum Quality as an Indicator of the Immune Status of Cows and Its Association with Peripartum Disease Risk in a Grazing Dairy Herd // Animals. 2025. Vol. 15. No. 7. P. 958.
17. Kwon D. H. Establishment and characterization of endometrial organoids from different placental types // BMB reports. 2025. T. 58. No. 2. P. 95.

References

1. Cheryomukha E. G., Buzina O. V., Blinova A. V. Prevention of postpartum complications in highly productive cows // In the collection: Scientific foundations of sustainable development of agricultural production in modern conditions. Collection of scientific papers based on the materials of the XVII scientific and practical conference. Kaluga, 2024. P. 134-138.
2. Chernitsky A. E., Shabunin S. V., Safonov V. A. Preeclampsia of cows: functional disorders in the mother-placenta-fetus system and their consequences for the health of the offspring. // Agricultural biology. 2019. No. 54 2019. P. 246-258
3. Laboratory methods for determining the Ki-67 proliferative activity marker in the placenta of cows with complicated pregnancies and pathological births / V. S. Avdeenko, S. A. Makavchik, D. I. Safronov, et al. // International Veterinary Vestnik. 2023. No. 4. P. 403-412.
4. Specification of the vimentin marker in the placenta of cows under normal conditions and with retained placenta / V. S. Avdeenko, S. A. Makavchik, D. I. Safronov, et al. // International Veterinary Vestnik. 2024. No. (1). P. 325-335. doi:10.52419/issn2072-2419.2024.1.325
5. Li H., Dai H., Li J. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal/stemcells: The link with metabolism // J Adv Res. 2023. No. 45. P. 15-29. doi: 10.1016/j.jare.2022.05.012
6. Macro and microscopic characteristics of the placenta and its relationship with the weight and the Apgar score of canine neonates / S.F.S. Tavares Farias, H.T.S. Barbosa, F.A.F. Xavier Júnior, et al. // Theriogenology. 2023. Vol. 202. P. 21-27.
7. Canine placenta histological findings and microvascular density: the histological basis of a negative neonatal outcome? / G. Sarli, C. Castagnetti, C. Bianco, et al. // Animals. 2021. Vol. 11 (5). P. 1418. 10.3390/ani11051418
8. Castro C., Diessler M., Barbeito C., Merkis. Caracterización del vascular y estudio de la angiogenesis en la placenta de la gata // Investigación Joven. 2020. P. 453-454
9. Gross and histological findings in the canine placenta and amnion at term: what's normal, abnormal or pathological? / M. Tesi, V. Miragliotta, E. Aronica, et al. // Reprod Domest Anim. 2021. Vol. 56(5). P. 691-702. doi:10.1111/rda.13905

10. Gomes M.T., Palasiewicz K., Gadiyar V., Lahey K., Calianese D., Birge R.B. et al. Phosphatidylserine externalization by apoptotic cells is dispensable for specific recognition leading to innate apoptotic immune responses // J Biol Chem. 2022. Vol. 298(7). P. 102034. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102034
11. Zachary F. Pathologic basis of veterinary diseases // Elsevier Editora. 2021. P. 1408.
12. . Systematic investigation of cytokine signaling activity at the tissue and single-cell levels / P. Jiang, Y. Zhang Y., B. Ru, et al. // Nat Methods. 2021. Vol. 18 (10). P. 1181-91. doi: 10.1038/s41592-021-01274-5
13. Calianese D.C., Birge R.B. Biology of phosphatidylserine (PS): basic physiology and implications in immunology, infectious disease, and cancer // Cell Commun Signal. 2020. Vol. 18(1). P. 41. doi: 10.1186/s12964-020-00543-8
14. Cold storage of platelets in platelet additive solution maintains mitochondrial integrity by limiting initiation of apoptosis-mediated pathways / K.M. Reddoch-Cardenas., G.C. Peltier, T.C. Chance, et al. // Transfusion. 2021. Vol. 61(1). P. 178-90. doi: 10.1111/trf.16185
15. Specification of the vimentin marker in the placenta of cows under normal conditions and with retained placenta / V. S. Avdeenko, S. A. Makavchik, D. I. Safronov, et al. // International Veterinary Vestnik. 2024. No. 1(57). P. 325-335.
16. Jaureguiberry M. et al. Colostrum Quality as an Indicator of the Immune Status of Cows and Its Association with Peripartum Disease Risk in a Grazing Dairy Herd // Animals. 2025. Vol. 15. No. 7. P. 958.
17. Kwon D. H. Establishment and characterization of endometrial organoids from different placental types // BMB reports. 2025. Vol. 58. No. 2. P. 95.