



2024. Номер 9, С 178 – 188

Отримано: 03.04.2024 Прийнято: 22.04.2024 Опубліковано: 23.05.2024

DOI: 10.31890/vttp.2024.09.17

UDC 636.2.082.454/.456:[636.2.087.7:577.164.1]

## THE INFLUENCE OF COBALT AND VITAMIN B<sub>12</sub> ON THE REPRODUCTIVE ABILITY OF RUMINANTS (review)

**Yu.M. Naumenko, P.M. Skliarov**

*Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro, Ukraine,*

*E-mail: [naumura1983@gmail.com](mailto:naumura1983@gmail.com)*

**Annotation.** The leading role in the functioning of the reproductive system is played by the exchange of mineral elements and antioxidants. The lack of some mineral elements, and also the violation of their ratio in diets, leads to a decrease of the productivity and the occurrence of diseases. The negative effect of microelementosis causes a decrease in sexual function in both sexes of animals. Cobalt is one of the important elements, that is included in the cellular structures of plant and animal organisms. It influences on metabolic reactions through vitamin B<sub>12</sub>, which plays an important role in the synthesis of nucleic acids, nitrogen, lipid and carbohydrate metabolisms. A sufficient level of cobalt in combination with vitamins (A, D) and trace elements (Iodine, Zinc) in the diet of ruminants contributes to the improvement of ruminal digestion, increases hemolytic indicators, also the milk productivity and quality indicators of milk, directly effects on the live weight of newborn calves and shortens service-period. The purpose of the work is to analyze data from literary sources about the effect of Cobalt and vitamin B<sub>12</sub> on the reproduction of ruminants and the manifestation of reproductive pathologies, which are occurring from their insufficiency. The following tasks were set: to establish the peculiarities of the metabolism of Cobalt and vitamin B<sub>12</sub> in the body of ruminants and their role in the functioning of the reproductive system of females; to analyze the data on the role of hypocobaltosis and cyanocobalamin deficiency in the appearance and course of reproductive pathologies. Cobalt deficiency reasons various pregnancy disorders and can be caused by various types of stress. For example, a decrease in the content of Cobalt in feed under the influence of prolonged heavy rains, as a result of which there is also a decrease in the intake of vitamin B<sub>12</sub> in the body of ruminants, causes a failure in gestation. Physiological and metabolic stresses experienced by dairy cows during the transition to early lactation can contribute to oxidative stress, inflammation and immune dysfunction. The use of cobalt glucoheptonate in cows during pregnancy will improve the course of the postpartum process, the productivity of cows and the neutrophil function of the blood. The problem of hypofertility of cows due to Cobalt deficiency is determined by its influence on the fertilization process, growth and development of calves, immune status, etc. Thus, in a biogeochemical province with confirmed Cobalt deficiency, the fertility rate of cows was only 30%, while a high mortality rate of calves was observed. Modern research has proven that this is connected with violations of the cumulus-oocyte complex, the renovation of which becomes possible with the use of complex micromineral supplements. Summarizing the research results, we note that the combined effect of vitamin B<sub>12</sub> and Cobalt is important in the reproduction of ruminants, and their deficiency leads to the occurrence of pregnancy pathologies, growing delay, decrease in the immune status of calves and in female fertility. Instead, pharmacocorrection of hypocobaltosis and cyanocobalamin deficiency is a perspective direction of research.

**Key words:** *reproduction, metabolism, trace elements, hypocobaltosis, cyanocobalamin, cows.*

## ВПЛИВ КОБАЛЬТУ ТА ВІТАМІНУ $B_{12}$ НА РЕПРОДУКТИВНУ ЗДАТНІСТЬ ЖУЙНИХ ТВАРИН(огляд літератури)

**Ю.М. Науменко, П.М. Склярів**

*Дніпровський державний аграрно-економічний університет, м. Дніпро, Україна*

*E-mail: [naumura1983@gmail.com](mailto:naumura1983@gmail.com)*

**Анотація.** Провідну роль у функціонуванні статеві системи відіграє обмін мінеральних елементів та антиоксидантів. Недостатність окремих мінеральних елементів, а також порушення їх співвідношення в раціонах, призводить до зниження продуктивності та виникнення захворювань. Негативний вплив мікроелементозів викликає зниження статевої функції в обох статей тварин. Кобальт є одним з важливих елементів, що входить до клітинних структур рослинних і тваринних організмів. Він впливає на метаболічні реакції через вітамін  $B_{12}$ , який відіграє важливу роль в синтезі нуклеїнових кислот, азотному, ліпідному і вуглеводному обмінах. Достатній рівень кобальту у поєднанні з вітамінами ( $A$ ,  $D$ ) та мікроелементами (Йод, Цинк) в раціоні жуйних сприяє покращенню рубцевого травлення, підвищує гемолітичні показники, також молочну продуктивність та якісні показники молока, безпосередньо впливає на живу масу новонароджених телят та скорочує сервіс-період. Мета роботи – проаналізувати дані літературних джерел щодо впливу Кобальту та вітаміну  $B_{12}$  на відтворення жуйних тварин та прояв репродуктивних патологій, що виникають за їх недостатності. Були поставлені наступні завдання: встановити особливості метаболізму Кобальту і вітаміну  $B_{12}$  в організмі жуйних та їх ролі у функціонуванні статевої системи самиць; провести аналіз даних щодо ролі гіпокобальтозу і дефіциту ціанокобаламіну у виникненні і перебігу репродуктивних патологій. Дефіцит Кобальту спричиняє різні порушення вагітності і може бути зумовлений різними видами стресу. Наприклад, зниження вмісту Кобальту в кормах під впливом тривалих сильних дощів, внаслідок чого відбувається й зменшення надходження вітаміну  $B_{12}$  в організм жуйних тварин, зумовлює збій у виношуванні плодів. Фізіологічні та метаболічні стреси, які відчувають молочні корови під час переходу до ранньої лактації, можуть сприяти окислювальному стресу, запаленню та імунній дисфункції. Використання глюкогептонату кобальту коровам протягом вагітності покращуватиме перебіг післяродового процесу, продуктивність корів і нейтрофільну функцію крові. Проблематика гіпофертильності корів за дефіциту Кобальту визначається його впливом на процес запліднення, ріст і розвиток молодняка, імунний статус, тощо. Так, у біогеохімічній провінції із підтвердженим дефіцитом Кобальту рівень заплідненості корів становив лише 30 %, при цьому спостерігали високий рівень смертності телят. Сучасними дослідженнями доведено, що це пов'язано з порушеннями ооцит-кумулясного комплексу, відновлення якого стає можливим за застосування комплексних мікромінеральних добавок. Узагальнюючи результати досліджень зазначимо, що комбінований вплив вітаміну  $B_{12}$  та Кобальту має важливе значення у репродукції жуйних, а їх дефіцит призводить до виникнення патологій вагітності, затримки розвитку, зниженню імунного статусу телят та заплідненості самок. Натомість, фармакокорекція гіпокобальтозу та дефіциту ціанокобаламіну є перспективним напрямком досліджень.

**Ключові слова:** відтворення, обмін речовин, мікроелементи, гіпокобальтоз, ціанокобаламін, корови.

**Вступ.** *Актуальність теми.* Провідну роль у функціонуванні статевої системи відіграє обмін мінеральних елементів та антиоксидантів (Spears & Weiss, 2008; Koshevoy et al., 2021; Kazama et al., 2023). Нестача окремих мінеральних елементів, а також порушення їх співвідношення в раціонах, призводить до зниження їх продуктивності та виникнення

захворювань (Doletskyi, 2015; Skliarov, P. et al., 2021). Негативний вплив мікроелементозів призводить до зниження статевої функції як самок, так і самців. Кобальт це один з важливих елементів що входить до клітинних структур рослинних і тваринних організмів. Він впливає на метаболічні реакції через вітамін В<sub>12</sub>, що відіграє важливу роль в синтезі нуклеїнових кислот, азотному, жировому і вуглеводному обміні. Достатній рівень Кобальту у поєднанні з вітамінами (А, D) та мікроелементами (Йод, Цинк) в раціоні жуйних може покращити рубцеве травлення, підвищити гемолітичні показники, також підвищує молочну продуктивність та якісні показники молока. Безпосередньо впливає на живу масу новонароджених телят та скорочує сервіс-період (Hackbart et al., 2010; Skliarov, P. et al., 2023).

*Аналіз останніх досліджень і публікацій.* Багато вітамінів і мікроелементів мають подвійну дію в організмі ссавців: з одного боку, вони беруть участь у контролі метаболічних шляхів та/або експресії генів, крім того, в більшості випадків вони також виявляють кількість активних форм Оксигену (АФО) або ж їх дефіцит індукує високу швидкість продукції АФО. Перебування жуйних тварин на відкритому повітрі в несприятливих кліматичних умовах саме по собі може підвищити потребу у вітамінах і мікроелементах (Aurousseau et al, 2006). Відомо, що Кобальт у жуйних тварин є важливим компонентом для мікробного синтезу вітаміну В<sub>12</sub> – водорозчинного вітаміну, що належить до групи В, широко відомого як ціанокобаламін (González-Montaña et al., 2020; Duplessis et al., 2022). Отже, актуальним науковим завданням є встановлення впливу гіпокобальтозу і дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> на статеву систему жуйних та перспективи комбінованого їх застосування для корекції репродуктивних розладів.

*Мета роботи* – проаналізувати дані літературних джерел щодо впливу Кобальту та вітаміну В<sub>12</sub> на відтворення жуйних тварин та прояв репродуктивних патологій, що виникають за їх нестачі.

*Завдання дослідження:*

1. Встановити особливості метаболізму Кобальту і вітаміну В<sub>12</sub> в організмі жуйних та його роль у функціонуванні статевої системи самиць.
2. Провести аналіз даних щодо ролі гіпокобальтозу і дефіциту ціанокобаламіну у виникненні і перебігу репродуктивних патологій.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Кобальт – металевий елемент з атомною масою, що вважається незамінним мікроелементом, оскільки необхідний в раціоні людини і деяких видів тварин в дуже малих кількостях, близько 100 мг на кг сухої речовини (Brewer et al., 2016; González-Montaña et al., 2020). Таким чином, Кобальт не має відомої поживної функції, за винятком компонента вітаміну В<sub>12</sub>, тому, коли ми говоримо про кобальтовий статус, ми насправді маємо на увазі обмін вітаміну В<sub>12</sub> (Herdt & Hoff, 2011).

Відомо, що Кобальт – є одним із важливих мікроелементів, що входить до структури клітин рослинних і тваринних організмів, а у жуйних тварин є важливим компонентом для синтезу вітаміну В<sub>12</sub>, що належить до групи В, відомого як кобаламін, ціанокобаламін або також званий перніціозним фактором протианемії (González-Montaña et al., 2020). Хоча технічно вітамін В<sub>12</sub> відноситься тільки до ціанокобаламіну, насправді термін вітамін В<sub>12</sub> є загальною назвою, яка використовується для позначення групи сполук, які мають активність В<sub>12</sub>, таких як ціано-, гідрокси-, метил- або дезоксиаденозилкобаламін, і які також відомі як повні кориноїди. Існує безліч різних аналогів і похідних, позбавлених біологічної активності, і навіть існують різні ізоформи кобаламіну (Smith et al., 2018; Rizzo & Laganà, 2020).

У дорослих жуйних тварин вітамін В<sub>12</sub> виробляється при мікробній ферментації їжі в шлунках і, головним чином, в рубці. Мікрофлора рубця, тобто мікроорганізми, бактерії та дріжджі, присутні в рубці, може синтезувати вітамін В<sub>12</sub> за умови, що концентрація Кобальту в рубцовій рідині вища за 0,5 мг/мл, тоді якщо цей рівень не досягається, синтез вітаміну В<sub>12</sub> в рубці залишається пригніченим, зменшуючи його вміст у крові та інших тканинах (Stemme et al., 2006; 2008; Girard et al., 2009).

Навіть в'їчасті найпростіші, присутні в рубці, потребують вітаміну B<sub>12</sub>, який вони отримують від жуйних бактерій, що синтезують вітамін B<sub>12</sub>. Крім того, ці бактерії, присутні в рубці, використовують харчовий Кобальт для виробництва аналогів вітаміну B<sub>12</sub>, молекул, хімічно споріднених з ціанокобаламіном, але позбавлених біологічної активності (Brito et al., 2015). Продукція вітаміну B<sub>12</sub> мікрофлорою рубця, як і фолатів, загалом вважається достатньою для уникнення симптомів дефіциту у жуйних тварин, хоча у бичків було показано, що мікрофлора жуйних тварин екстенсивно руйнує фолієву кислоту та вітамін B<sub>12</sub> (Girard et al., 2001; Kincaid et al., 2003).

Ще в 1935 р. було показано, що Кобальт є важливою поживною речовиною для жуйних тварин, коли було виявлено, що він виправляє розлад, пов'язаний зі зниженням апетиту та втратою маси. Через кілька років, у 1948 році, було встановлено, що Кобальт є важливим компонентом вітаміну B<sub>12</sub> для овець і великої рогатої худоби, а його нестача викликала такі стани, як прибережна хвороба (у овець), виснаження або ензоотичний маразм у великої рогатої худоби. Дефіцит вітаміну B<sub>12</sub> пов'язаний з такими станами, як ацидурія, та анемія (González-Montaña et al., 2020).

У молодих жуйних тварин (ягнят і телят) віком до шести-восьми тижнів рубець не повністю розвинений і не функціонує для синтезу цього вітаміну. Тому їм потрібне дієтичне джерело вітаміну B<sub>12</sub>, таке як молозиво, молоко або замінники молока (Duplessis et al., 2014). На противагу цьому, дорослі домашні жуйні тварини не обов'язково залежать від харчового джерела вітаміну B<sub>12</sub>, оскільки мікроорганізми жуйних тварин здатні синтезувати вітамін B<sub>12</sub> з Кобальту (Nackbart et al., 2010).

Дефіцит Кобальту викликає різні порушення вагітності і може бути спричинений різними видами стресу. Наприклад, зниження вмісту Кобальту в кормах під впливом тривалих сильних дощів, внаслідок чого зменшується надходження вітаміну B<sub>12</sub> в організм жуйних тварин, викликає переривання вагітності (Augousseau et al, 2006). Фізіологічні та метаболічні стреси, які відчувають молочні корови під час переходу до ранньої лактації, можуть сприяти окислювальному стресу, запаленню та імунній дисфункції. Використання глюкогептонату Кобальту коровам протягом вагітності покращує перебіг післяродового процесу, продуктивність корів і нейтрофільну функцію крові (Osorio et al., 2016).

Поширеність мікроелементозів обумовлюється нестачею мікроелементів у біогеохімічних зонах та провінціях, що показані на рис. 1.



Рис. 1. Біогеохімічні зони та провінції України, корми яких дефіцитні за вмістом мікроелементів: I – Українські Карпати; II – Полісся; III – Лісостеп; IV – Степ; V – Кримські гори (Doletskyi, 2015).

Відзначається висока частота дистоцій під час родів у корів з гіпокальціємією та гіпофосфатемією, крім того, корови з гіпокальціємією під час родів мають вищу частоту



мертвонародження (Bahrami-Yekdangi et al., 2022; Kazama et al., 2023). Дистоція – це аномальна утрудненість родів, яка може спостерігатися у дійних корів під час отелення, а перекут матки є поширеною причиною дистоції у молочних корів і може призвести до місцевої ішемії, загибелі плода або навіть загибелі корови (Klaus-Halla et al., 2018; Sickinger et al., 2018).

Кобальт необхідний для утворення вітаміну В<sub>12</sub>, крім того, відомо, що дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> спричиняє макроцитоз (Aslinia et al., 2006; González-Montaña et al., 2020). Повідомлялося, що у корів з перекутом матки спостерігається макроцитоз. Однак новонароджені телята, народжені від корів з перекутом матки, мали значно вищі концентрації Кобальту в сироватці крові (Mustapha et al., 2020). Хлорид Кобальту традиційно використовується для лікування анемії у вагітних, він індукує *in vivo* гіпоксійні реакції, включаючи еритропоез та ангиогенез (Lippi et al., 2005).

Перекут матки призводить до локальної ішемії, що призводить до недостатнього постачання плоду киснем і призводить до потенційної гіпоксемії. Гіпоксія-індуцибельний фактор активує експресію генів, які містять елемент відповіді на гіпоксію, і допомагає клітинам адаптуватися до гіпоксії (Yuan et al., 2003; Klaus-Halla et al., 2018). Повідомлялося, що Кобальт і гіпоксія-індуцибельний фактор корелюють залежно від дози та часу (Semenza, 2007; Dai et al., 2012). Таким чином, високі рівні Кобальту в сироватці крові у новонароджених телят, народжених коровами з перекутом матки, можуть захищати від ішемічної гіпоксемії. Механізм, що лежить в основі високих рівнів Кобальту у новонароджених телят, потребує подальшого вивчення (Kazama et al., 2023).

Проблематика гіпофертильності корів за дефіциту кобальту визначається його впливом на процес запліднення, ріст і розвиток молодняка, імунний статус, тощо. Наприклад, рівень заплідненості корів у біогеохімічній провінції із підтвердженим дефіцитом Кобальту становив лише 30 %, при цьому спостерігали високий рівень смертності телят (Musewe & Gombe, 1980). Сучасними дослідженнями доведено, що це пов'язано з порушеннями ооцит-кумулюсного комплексу, відновлення якого стає можливим за застосування комплексних мікромінеральних добавок (Dantas et al., 2019).

Задоволення потреб вагітної самки має бути розроблено з огляду на довгострокові наслідки тимчасових недоліків. Це твердження ґрунтується на дослідженні, де епізод дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> у молодих ягнят показав довгострокові наслідки, які виправлялися лише тривалим періодом додавання мікро- та макроелементів. (Quirk & Norton, 1987; Augousseau et al., 2006). Вівцематки, вирощені на пасовищах із незначним дефіцитом Кобальту, які отримували добавки даного мікроелементу безперервно протягом двох послідовних сезонів (розраховуються відповідно до вимог вагітності), порівняно з вівцями, вирощеними в тому самому середовищі та отримували той самий рівень добавок Кобальту за 5 міс. до статевого сезону, під час вагітності та в післяродовий період показали вищу кількісну продуктивність (116 проти 83 ягнят на 100 овець), а їхні ягнята показали значно більший приріст живої ваги у віці від 8 до 14 тижнів (+38%).

У цьому експерименті незначний гіпокобальтоз під час випасу був викликаний сильними дощами, що спостерігалися під час вагітності, із падінням приблизно на 40% вмісту Кобальту у траві, як повідомлялося раніше (Ulvund & Pestalozzi, 1990). Інше дослідження показало річні коливання кобальтового статусу в ягнят, вирощених на відкритому повітрі, зі значним зниженням рівня циркуляції (–33%) або запасів вітаміну В<sub>12</sub> в печінці (–25%) у періоди років, коли випадає більше опадів за зазначений період (Clark et al., 1989). Таким чином, екзогенні обставини, такі як періоди сильних дощів, можуть зменшити задоволення потреб вагітних самок у вітаміні В<sub>12</sub> після зниження вмісту Кобальту у випасному кормі. Вміст Кобальту в збережених кормах, вирощених і зібраних після періодів сильних дощів, також може бути знижений за таких обставин. Крім того, пряма втрата вітамінів і мінеральних мікроелементів з організму тварин може відбуватися під час впливу зовнішнього стресу (наприклад, кліматичного стресу), оскільки активна

форма вітаміну B<sub>12</sub>, що утворюється в ході ферментативного синтезу метіоніну, може бути окислений АФК (Danishrajoo et al., 2001; Lucock et al., 2003; Sharma et al., 2003).

Другий рівень наслідків дефіциту вітамінів, що виникають під час вагітності або гестації, стосується несприятливого впливу на здоров'я матері і на розвиток і життєздатність новонародженого (Smith et al., 1987; Keen et al., 1998; Aurousseau et al., 2006). Таким чином, ріст і резистентність новонародженого можуть бути знижені після періоду дефіциту одного або кількох вітамінів або мікроелементів, наприклад вітаміну B<sub>12</sub>, Кобальту (Duncan et al., 1981; Fisher, 1991; Stangl et al., 2000). Деякі з цих наслідків пов'язані з тим фактом, що новонароджені тварини зазвичай стикаються з підвищеним ризиком одразу після народження, спричиненого, зокрема, різкою зміною парціального тиску кисню на рівні легенів та інших джерел виробництва АФО.

У цьому відношенні нестача фолієвої кислоти може спричинити низьку життєздатність деяких новонароджених ягнят або телят, незважаючи на те, що не повідомлялося про дефіцит фолієвої кислоти у вагітних жуйних. Зазвичай вважається, що потреби у фолієвій кислоті легко задовольняються шляхом синтезу в рубці, де для досягнення максимальної швидкості синтезу потрібно менше Кобальту, ніж вітаміну B<sub>12</sub>. Проте швидкість синтезу фолієвої кислоти може бути значною мірою знижена, коли споживана трава втратила значну частину свого вмісту Кобальту під сильним дощем, і, оскільки цей вітамін є компонентом, що вловлює АФК, це може бути причиною руйнування АФК у жуйних тварин, які зазнали стресу. У молодих телиць рівень циркулюючої фолієвої кислоти є відносно низьким, і цей вітамін, очевидно, швидше утилізується, ніж у старших тварин, тоді як добавки цього вітаміну можуть значно збільшити швидкість росту молодих жуйних, що свідчить про необхідність контролю за рівнем фолієвої кислоти для отримання в подальшому хороших результатів (Joshi et al., 2001).

У наукових джерелах наведено суперечливі дані щодо доцільності додаткового застосування препаратів кобальту та/або ціанокобаламіну коровам з різним фізіологічним станом (у до- та післяродовому періоді) (Weerathilake et al., 2019). Проте, результати Marques et al. (2016) свідчать, що згодовування раціонів із підвищеним вмістом мінеральних речовин, в тому числі Кобальту, м'ясним коровам з пізнім терміном статевого дозрівання стимулювало післяродовий ріст і здоров'я потомства. Крім того, корови-первістки за згодовування добавок Кобальту дають молозиво з вищим рівнем вітаміну B<sub>12</sub> та Кобальту (Kincaid et al., 2003). Гіпокобальтоз або ін'єкції вітаміну B<sub>12</sub> не впливали на показники енергетичного метаболізму плазми крові або печінки корів. Додавання Кобальту в раціон не впливало на концентрацію вітаміну B<sub>12</sub> у плазмі крові; однак це підвищило його концентрацію у молоці протягом лактації та рівень вітаміну B<sub>12</sub> у печінці під час отелення (Akins et al., 2013). Особливістю впливу сполук Кобальту у поєднанні з іншими мікроелементами є покращення молочної продуктивності худоби (Hackbart et al., 2010).

Експериментальними дослідженнями доведено, що лікування ін'єкційним ціанокобаламіном покращує репродуктивні параметри молочних корів за гіперкетонемії та гіпоглікемії (Hubner et al., 2022). Повідомляється, що комбінована добавка фолієвої кислоти та вітаміну B<sub>12</sub> не знижувала частоту затримки плаценти, зміщеного сичуга, молочної лихоманки, метриту або маститу у корів, однак частота дистоцій знизилася на 50 % порівняно з контролем (Duplessis et al., 2014). Крім того, концентрація фолієвої кислоти та кобаламіну в сироватці крові у вівцематок є патогенетичним чинником повноцінності перебігу перинатального періоду та токсемії вагітності (Soares et al., 2022).

## **Висновки**

Узагальнюючи результати досліджень, зазначимо, що комбінований вплив вітаміну B<sub>12</sub> та Кобальту має важливе значення у репродукції жуйних, їх дефіцит призводить до виникнення патологій вагітності, затримки розвитку, зниженого імунного статусу нащадків та є фактором зниження заплідненості самок, натомість, фармакокорекція гіпокобальтозу та дефіциту ціанокобаламіну є перспективним напрямком досліджень.

## References

1. Akins, M. S., Bertics, S. J., Socha, M. T., & Shaver, R. D. (2013). Effects of cobalt supplementation and vitamin B12 injections on lactation performance and metabolism of Holstein dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 96(3), 1755–1768. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5979>
2. Aslinia, F., Mazza, J. J., & Yale, S. H. (2006). Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clinical Medicine & Research*, 4(3), 236–241. <https://doi.org/10.3121/cmr.4.3.236>
3. Aurousseau, B., Gruffat, D., & Durand, D. (2006). Gestation linked radical oxygen species fluxes and vitamins and trace mineral deficiencies in the ruminant. *Reproduction, Nutrition, Development*, 46(6), 601–620. <https://doi.org/10.1051/rnd:2006045>
4. Bahrami-Yekdangi, M., Ghorbani, G. R., Sadeghi-Sefidmazgi, A., Mahnani, A., Drackley, J. K., & Ghaffari, M. H. (2022). Identification of cow-level risk factors and associations of selected blood macro-minerals at parturition with dystocia and stillbirth in Holstein dairy cows. *Scientific Reports*, 12(1), 5929. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09928-w>
5. Brewer, K., Maylin, G. A., Fenger, C. K., & Tobin, T. (2016). Cobalt use and regulation in horseracing: a review. *Comparative Exercise Physiology*, 12(1), 1-10. <https://doi.org/10.3920/CEP140008>
6. Brito, A., Chiquette, J., Stabler, S. P., Allen, R. H., & Girard, C. L. (2015). Supplementing lactating dairy cows with a vitamin B12 precursor, 5, 6-dimethylbenzimidazole, increases the apparent ruminal synthesis of vitamin B12. *Animal*, 9(1), 67-75. <https://doi.org/10.1017/S1751731114002201>
7. Clark, R. G., Wright, D. F., Millar, K. R., & Rowland, J. D. (1989). Reference curves to diagnose cobalt deficiency in sheep using liver and serum vitamin B12 levels. *New Zealand Veterinary Journal*, 37(1), 7–11. <https://doi.org/10.1080/00480169.1989.35537>
8. Dai, Z. J., Gao, J., Ma, X. B., Yan, K., Liu, X. X., Kang, H. F., Ji, Z. Z., Guan, H. T., & Wang, X. J. (2012). Up-regulation of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  by cobalt chloride correlates with proliferation and apoptosis in PC-2 cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 31(1), 28. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-31-28>
9. Daniel, J. B., Brugger, D., van der Drift, S., van der Merwe, D., Kendall, N., Windisch, W., Doelman, J., & Martín-Tereso, J. (2023). Zinc, Copper, and Manganese Homeostasis and Potential Trace Metal Accumulation in Dairy Cows: Longitudinal Study from Late Lactation to Subsequent Mid-Lactation. *The Journal of Nutrition*, 153(4), 1008–1018. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.02.022>
10. Danishpajoo, I. O., Gudi, T., Chen, Y., Kharitonov, V. G., Sharma, V. S., & Boss, G. R. (2001). Nitric oxide inhibits methionine synthase activity in vivo and disrupts carbon flow through the folate pathway. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(29), 27296–27303. <https://doi.org/10.1074/jbc.M104043200>
11. Dantas, F. G., Reese, S. T., Filho, R. V. O., Carvalho, R. S., Franco, G. A., Abbott, C. R., Payton, R. R., Edwards, J. L., Russell, J. R., Smith, J. K., & Pohler, K. G. (2019). Effect of complexed trace minerals on cumulus-oocyte complex recovery and in vitro embryo production in beef cattle. *Journal of Animal Science*, 97(4), 1478–1490. <https://doi.org/10.1093/jas/skz005>
12. Diskin, M. G., & Kenny, D. A. (2016). Managing the reproductive performance of beef cows. *Theriogenology*, 86(1), 379–387. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.04.052>
13. Diyabalanage, S., Kalpage, M. D., Mohotti, D. G., Dissanayake, C. K. K., Fernando, R., Frew, R. D., & Chandrajith, R. (2021). Comprehensive Assessment of Essential and Potentially Toxic Trace Elements in Bovine Milk and Their Feeds in Different Agro-climatic Zones of Sri Lanka. *Biological Trace Element Research*, 199(4), 1377–1388. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02242-4>

14. Doletskyi, S. P. (2015). Teoretychne ta kliniko-eksperymentalne obgruntuvannya profilaktyky porushen mineralnogo obminu v koriv u bioheokhimichnykh zonakh Ukrainy. (Dys. d-ra vet. nauk). Natsionalnyi universytet bioresursiv i pryrodokorystuvannya Ukrainy, Kyiv. (in Ukrainian)
15. Duncan, W. R., Morrison, E. R., & Garton, G. A. (1981). Effects of cobalt deficiency in pregnant and post-parturient ewes and their lambs. *The British Journal of Nutrition*, 46(2), 337–344. <https://doi.org/10.1079/bjn19810039>
16. Duplessis, M., Gervais, R., Lapierre, H., & Girard, C. L. (2022). Combined biotin, folic acid, and vitamin B12 supplementation given during the transition period to dairy cows: Part II. Effects on energy balance and fatty acid composition of colostrum and milk. *Journal of Dairy Science*, 105(8), 7097–7110. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-21678>
17. Duplessis, M., Girard, C. L., Santschi, D. E., Laforest, J. P., Durocher, J., & Pellerin, D. (2014). Effects of folic acid and vitamin B12 supplementation on culling rate, diseases, and reproduction in commercial dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 97(4), 2346–2354. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7369>
18. Durkalec, M., Nawrocka, A., Krzysiak, M., Larska, M., Kmiecik, M., & Posyniak, A. (2018). Trace elements in the liver of captive and free-ranging European bison (*Bison bonasus* L.). *Chemosphere*, 193, 454–463. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.11.050>
19. Ferreira, G. M., Annandale, C. H., Smuts, M. P., & Holm, D. E. (2022). The potential effects and interactions of oxidative stress and trace minerals on fresh and frozen semen in bulls – a review. *Journal of the South African Veterinary Association*, 93(2), 70–75. <https://doi.org/10.36303/JSAVA.02>
20. Fisher G. E. (1991). Effect of cobalt deficiency in the pregnant ewe on reproductive performance and lamb viability. *Research in Veterinary Science*, 50(3), 319–327. [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(91\)90132-8](https://doi.org/10.1016/0034-5288(91)90132-8)
21. Girard, C. L., Lapierre, H., Desrochers, A., Benchaar, C., Matte, J. J., & Rémond, D. (2001). Net flux of folates and vitamin B12 through the gastrointestinal tract and the liver of lactating dairy cows. *The British Journal of Nutrition*, 86(6), 707–715. <https://doi.org/10.1079/bjn2001472>
22. Girard, C. L., Santschi, D. E., Stabler, S. P., & Allen, R. H. (2009). Apparent ruminal synthesis and intestinal disappearance of vitamin B12 and its analogs in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 92(9), 4524–4529. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2049>
23. González-Montaña, J. R., Escalera-Valente, F., Alonso, A. J., Lomillos, J. M., Robles, R., & Alonso, M. E. (2020). Relationship between Vitamin B12 and Cobalt Metabolism in Domestic Ruminant: An Update. *Animals*, 10(10), 1855. <https://doi.org/10.3390/ani10101855>
24. Hackbart, K. S., Ferreira, R. M., Dietsche, A. A., Socha, M. T., Shaver, R. D., Wiltbank, M. C., & Fricke, P. M. (2010). Effect of dietary organic zinc, manganese, copper, and cobalt supplementation on milk production, follicular growth, embryo quality, and tissue mineral concentrations in dairy cows. *Journal of Animal Science*, 88(12), 3856–3870. <https://doi.org/10.2527/jas.2010-3055>
25. Herdt, T. H., & Hoff, B. (2011). The use of blood analysis to evaluate trace mineral status in ruminant livestock. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 27(2), 255–283. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2011.02.004>
26. Hubner, A. M., Canisso, I. F., Peixoto, P. M., Coelho, W. M., Jr, Ribeiro, L., Aldridge, B. M., & Lima, F. S. (2022). A randomized controlled trial examining the effects of treatment with propylene glycol and injectable cyanocobalamin on naturally occurring disease, milk production, and reproductive outcomes of dairy cows diagnosed with concurrent hyperketonemia and hypoglycemia. *Journal of Dairy Science*, 105(11), 9070–9083. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-21328>



27. Joshi, R., Adhikari, S., Patro, B. S., Chattopadhyay, S., & Mukherjee, T. (2001). Free radical scavenging behavior of folic acid: evidence for possible antioxidant activity. *Free Radical Biology & Medicine*, 30(12), 1390–1399. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00543-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00543-3)
28. Kazama, K., Sugita, K., & Onda, K. (2023). Trace element concentrations in blood samples from dairy cows with uterine torsion and their neonatal calves. *Veterinary World*, 16(12), 2533–2537. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2023.2533-2537>
29. Keen, C. L., Uriu-Hare, J. Y., Hawk, S. N., Jankowski, M. A., Daston, G. P., Kwik-Uribe, C. L., & Rucker, R. B. (1998). Effect of copper deficiency on prenatal development and pregnancy outcome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 67(5), 1003–1011. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.1003S>
30. Kincaid, R. L., Lefebvre, L. E., Cronrath, J. D., Socha, M. T., & Johnson, A. B. (2003). Effect of dietary cobalt supplementation on cobalt metabolism and performance of dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 86(4), 1405–1414. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73724-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73724-2)
31. Klaus-Halla, D., Mair, B., Sauter-Louis, C., & Zerbe, H. (2018). Uterine torsion in cattle: Treatment, risk of injury for the cow and prognosis for the calf. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere*, 46(3), 143–149. <https://doi.org/10.15653/TPG-170680>
32. Koshevoy, V. I., Naumenko, S. V., Klochkov, V. K., & Yefimova, S. L. (2021). The use of gadolinium orthovanadate nanoparticles for the correction of reproductive ability in boars under oxidative stress. *Ukrainian Journal of Veterinary Sciences*, 12(2), 74–82. <https://doi.org/10.31548/ujvs.2021.02.008>
33. Lean, I. J., & Golder, H. M. (2023). Pasture Minerals for Dairy Cattle. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 39(3), 439–458. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2023.05.003>
34. Lippi, G., Franchini, M., & Guidi, G. C. (2005). Cobalt chloride administration in athletes: a new perspective in blood doping? *British Journal of Sports Medicine*, 39(11), 872–873. <https://doi.org/10.1136/bjism.2005.019232>
35. López-Alonso, M., & Miranda, M. (2020). Copper Supplementation, A Challenge in Cattle. *Animals*, 10(10), 1890. <https://doi.org/10.3390/ani10101890>
36. Lucock, M.D., Yates, Z., Glanville, T., Leeming, R.J., Simpson, N.A., & Daskalakis, I. (2003). A critical role for B-vitamin nutrition in human developmental and evolutionary biology. *Nutrition Research*, 23, 1463-1475. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(03\)00156-8](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(03)00156-8)
37. Marques, R. S., Cooke, R. F., Rodrigues, M. C., Cappellozza, B. I., Mills, R. R., Larson, C. K., Moriel, P., & Bohnert, D. W. (2016). Effects of organic or inorganic cobalt, copper, manganese, and zinc supplementation to late-gestating beef cows on productive and physiological responses of the offspring. *Journal of Animal Science*, 94(3), 1215–1226. <https://doi.org/10.2527/jas.2015-0036>
38. Musewe, V. O., & Gombe, S. (1980). Plasma vitamin B12 and reproductive performance of cows on cobalt-deficient pastures in the Rift Valley of Kenya. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 50(3), 272–282.
39. Mustapha, A. R., Ghosh, S. K., Prasad, J. K., Peter, I. D., Ilyyasu, D., Alkali, I. M., ... & Bamanga, M. U. (2020). Management of Dystocia Due to Uterine Torsion in a Murah Buffalo Using Schafer's Technique. *Sahel Journal of Veterinary Sciences*, 17(2), 45-48.
40. Osorio, J. S., Trevisi, E., Li, C., Drackley, J. K., Socha, M. T., & Loor, J. J. (2016). Supplementing Zn, Mn, and Cu from amino acid complexes and Co from cobalt glucoheptonate during the periparturient period benefits postparturient cow performance and blood neutrophil function. *Journal of Dairy Science*, 99(3), 1868–1883. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10040>
41. Quirk, M.F., & Norton, B.W. (1987). The relationship between the cobalt nutrition of ewes and the vitamin B12 status of ewes and their lambs. *Crop & Pasture Science*, 38, 1071-1082.

42. Rizzo, G., & Laganà, A. S. (2020). A review of vitamin B12. *Molecular nutrition*, 105-129. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811907-5.00005-1>
43. Semenza G. L. (2007). Life with oxygen. *Science*, 318(5847), 62–64. <https://doi.org/10.1126/science.1147949>
44. Sharma, V. S., Pilz, R. B., Boss, G. R., & Magde, D. (2003). Reactions of nitric oxide with vitamin B12 and its precursor, cobinamide. *Biochemistry*, 42(29), 8900–8908. <https://doi.org/10.1021/bi034469t>
45. Sickinger, M., Roth, J., Failing, K., & Wehrend, A. (2018). Serum neuropeptide concentrations in cows with intrapartum uterine torsion. *Animal Reproduction Science*, 196, 193–196. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2018.08.007>
46. Skliarov, P., Fedorenko, S., Naumenko, S., Onyshchenko, O., Pasternak, A., Roman, L., ... & Bobrytska, O. (2021). Reviewing effective factors of alimentary deficiency in animals reproductive functions. *World's Veterinary Journal*, 11(2), 157-169. doi: 10.54203/scil.2021.wvj21. <https://doi.org/10.54203/scil.2021.wvj21>
47. Skliarov, P., Fedorenko, S., Naumenko, S., Stefanyk, V., Kostyshyn, J., Stadnytska, O., ... & Bezalychna, O. (2023). Alimentarna neplidnist koriv ta telyts [Alimentary infertility of cows and heifers]. Dnipro: Zhurfond (in Ukrainian).
48. Smith, A. D., Warren, M. J., & Refsum, H. (2018). Vitamin B12. *Advances in Food and Nutrition Research*, 83, 215–279. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2017.11.005>
49. Smith, K. L., Harrison, J. H., Hancock, D. D., Todhunter, D. A., & Conrad, H. R. (1984). Effect of vitamin E and selenium supplementation on incidence of clinical mastitis and duration of clinical symptoms. *Journal of Dairy Science*, 67(6), 1293–1300. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(84\)81436-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(84)81436-8)
50. Soares, P. C., Carvalho, C. C. D., da Cunha Mergulhão, F. C., da Silva, T. G. P., de Araújo Gonçalves, D. N., de Oliveira Filho, E. F., de Mendonça, C. L., & Afonso, J. A. B. (2022). Serum concentrations of folic acid and cobalamin and energy metabolism of ewes as a function of the energy density of the diet, peripartum period, and pregnancy toxemia. *Tropical Animal Health and Production*, 55(1), 10. <https://doi.org/10.1007/s11250-022-03423-0>
51. Spears, J. W., & Weiss, W. P. (2008). Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows. *Veterinary Journal*, 176(1), 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.015>
52. Stangl, G. I., Schwarz, F. J., Müller, H., & Kirchgessner, M. (2000). Evaluation of the cobalt requirement of beef cattle based on vitamin B12, folate, homocysteine and methylmalonic acid. *The British Journal of Nutrition*, 84(5), 645–653. <https://doi.org/10.1017/s0007114500001987>
53. Stemme, K., Lebzien, P., Flachowsky, G., & Scholz, H. (2008). The influence of an increased cobalt supply on ruminal parameters and microbial vitamin B12 synthesis in the rumen of dairy cows. *Archives of Animal Nutrition*, 62(3), 207–218. <https://doi.org/10.1080/17450390802027460>
54. Stemme, K., Meyer, U., Flachowsky, G., & Scholz, H. (2006). The influence of an increased cobalt supply to dairy cows on the vitamin B12 status of their calves. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 90(3-4), 173-176. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2005.00584.x>
55. Ulvund, M. J., & Pestalozzi, M. (1990). Ovine white-liver disease (OWLD). Botanical and chemical composition of pasture grass. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 31(3), 257–265. <https://doi.org/10.1186/BF03547538>
56. Weerathilake, W. A. D. V., Brassington, A. H., Williams, S. J., Kwong, W. Y., Sinclair, L. A., & Sinclair, K. D. (2019). Added dietary cobalt or vitamin B12, or injecting vitamin B12 does not improve performance or indicators of ketosis in pre- and post-partum Holstein-Friesian dairy cows. *Animal*, 13(4), 750–759. <https://doi.org/10.1017/S175173111800232X>

57. White P. J. (2016). Could a trace mineral deficiency be associated with congenital chondrodystrophy of unknown origin (CCUO) in beef cattle in Australia?. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 100(1), 27–32. <https://doi.org/10.1111/jpn.12335>
58. Yuan, Y., Hilliard, G., Ferguson, T., & Millhorn, D. E. (2003). Cobalt inhibits the interaction between hypoxia-inducible factor-alpha and von Hippel-Lindau protein by direct binding to hypoxia-inducible factor-alpha. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(18), 15911–15916. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300463200>