

УДК: 619:618:616-002.2:616.34:636.2  
DOI:10.52419/issn2072-2419.2023.4.361

## РОЛЬ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У СТЕЛЬНЫХ КОРОВ В РАЗВИТИИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ТЕЛЯТ

Паршин П.А. \* – д-р ветеринар. наук, проф., директор (0000-0002-8790-0540);  
Востроилова Г.А. – д-р биол. наук, гл. науч. сотр. отдела экспериментальной фармакологии и функционирования живых систем, (ORCID 0000-0002-2960-038X);  
Бригадиров Ю.Н. – д-р ветеринар. наук, гл. науч. сотр. отдела экспериментальной фармакологии и функционирования живых систем (ORCID 0000-0003-3804-1732);  
Шапошников И.Т. – д-р биол. наук, гл. науч. сотр. отдела экспериментальной фармакологии и функционирования живых систем (ORCID 0000-0003-0190-9083);  
Жуков М.С. – канд. ветеринар. наук, ст. науч. сотр. отдела экспериментальной фармакологии и функционирования живых систем (ORCID 0000-0002-9317-7344);  
Акулова К.О. – мл. науч. сотр. отдела клинико-лабораторных исследований (ORCID 0000-0003-0120-9370).

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии»

\*doktor.57@mail.ru

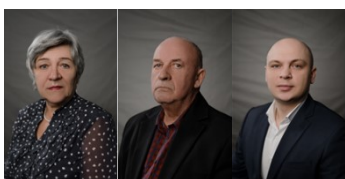
**Ключевые слова:** коровы, беременность, хроническое воспаление, цитокины, новорожденные телята, патология печени.

**Keywords:** cows, pregnancy, chronic inflammation, cytokines, newborn calves, liver pathology.

Поступила: 06.10.2023

Принята к публикации: 17.11.2023

Опубликована онлайн: 08.12.2023



### РЕФЕРАТ

Проведены исследования по изучению влияния цитокинового профиля коров с синдромом хронического системного воспаления в третьем триместре беременности на гематобioхимический статус новорожденных телят. Опыт проводился на коровах красно-пестрой породы, которые были разделены на 2 группы: 1 группа (n = 15) – клинически здоровые коровы с неосложненным течением беременности, средняя упитанность  $3,6 \pm 0,16$  балла, 2 группа (n = 7) – коровы с синдромом хронического системного воспаления низкой степени интенсивности, средняя упитанность  $4,4 \pm 0,20$  балла. В начале третьего триместра беременности у коров отбирались пробы сыворотки крови с целью определения уровня интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и интерферона- $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ). На 3 день после рождения у полученных телят производился отбор проб крови для анализа. Определяли вышеуказанные цитокины и гематобioхимические показатели. Установлено, что у телят из группы 2 уровень ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и ИНФ- $\gamma$  был ниже группы сравнения на 10,0; 29,3; 24,5 и 17,4% соответственно, а ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  были выше на 45,8 и 8,7%. Корреляционный анализ Спирмена показал, что между уровнем цитокинов коров-матерей и аналогичными показателями у новорожденных имеется

достоверная прямая корреляционная связь заметной и высокой силы, что указывает на влияние сигнальных белков организма матери на внутриутробное развитие плода. В результате у телят, рожденных от коров с синдромом хронического системного воспаления, диагностировали неонатальную гепатодистрофию, сопровождающуюся синдромом цитолиза и холестаза, накоплением эндотоксинов и снижением энергетических субстратов. Полученные данные показывают, что изменение цитокинового профиля во время беременности в сторону преобладания провоспалительных цитокинов создает риск развития антенатальной патологии печени у будущего потомства, тем самым образуя предпосылки для развития коморбидной патологии у новорожденных.

#### **ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION**

Проблема получения и сохранения здорового молодняка сельскохозяйственных животных относится к числу наиболее актуальных в животноводстве, решение которой во многом определяет его эффективность. Жизнедеятельность новорожденных телят во многом определяется полноценностью антенатального развития. При этом в последние годы отмечается увеличение частоты рождения телят с антенатальными патологиями, которые создают риск срыва адаптационно-приспособительных механизмов у новорожденных, что в большинстве случаев приводит к развитию перинатальной патологии [2, 6].

Необходимо отметить, что важным фактором регуляции системы мать-плацента-плод являются цитокины, которые играют важную роль в течение беременности на всех ее этапах, начиная с имплантации эмбриона и до родов [10]. Однако сохранение воспалительной реакции при хроническом процессе в стадии клинической ремиссии или возникновение осложнений беременности в виде анемии, гестоза и других патологий могут оказывать большое влияние на цитокиновый профиль матерей [4, 5, 11]. Такие изменения имеют непосредственное отражение на росте и развитии плода и определяют вектор развития вероятных патологий в последующей жизни у новорожденных, то есть имеет место быть программируемое развитие [7, 11]. В связи с этим проблема внутриматочного развития плода на фоне различных патологических состояний не теряет своей актуальности.

Целью исследования явилось изучение влияния цитокинового профиля коров с

синдромом хронического системного воспаления в третьем триместре беременности на гематобиохимический статус новорожденных телят.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS**

Исследования осуществляли с учетом требований биоэтической комиссии ФГБНУ «ВНИВИПФиТ». Опыт проводился в условиях скотоводческого предприятия, расположенного в Бобровском районе Воронежской области. В нём были задействованы стельные коровы краснопестрой породы, находившиеся на беспривязном содержании и получавшие полноценный рацион. При помощи клинического и лабораторного обследования коров было сформировано 2 группы: 1 группа (n = 15) – клинически здоровые коровы с неосложненным течением беременности, 2 группа (n = 7) – коровы с синдромом хронического системного воспаления низкой степени интенсивности. Синдром хронического системного воспаления низкой степени интенсивности – определяли при выявлении незначительного увеличения содержания ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-2 относительно группы 1. Телята, полученные от подобранных коров, были рождены в результате самопроизвольных и неосложнённых родов. В первые минуты после рождения коровы облизывали телят, после чего новорожденных помещали на 2 часа в термоклетку (38,5-40,0 $^{\circ}$ C) для искусственного высушивания. Затем телята переводились в индивидуальные боксы профилактория. Перед первым кормлением с помощью весов определяли массу тела животных. Через час и 6 часов после рождения с помощью метода «дренчивания» осуществ-

ляли выпойку молозива в объеме 2 литров.

Отбор проб крови у коров произвели в начале третьего триместра беременности. Кровь отбирали через 6 часов после кормления из хвостовой вены с помощью вакуумной системы забора крови в пробирки с активатором свёртываемости крови SiO<sub>2</sub> («Chengdu Puth Medical Plastics Packaging Co., Ltd.» Китай) для получения сыворотки крови. В ней определяли содержание интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерферона- $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) методом иммуноферментативного анализа с использованием коммерческих тест-систем согласно утверждённым наставлениям к диагностическим наборам (АО «Вектор-Бест», Россия). У телят отбор крови осуществлялся на 3 день от рождения из ярёмной вены в пробирки с активатором свертывания крови SiO<sub>2</sub> для получения сыворотки и в пробирки с ЭДТА для стабилизации цельной крови. В цельной крови определяли количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрит, средний объём эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC). В сыворотке крови телят определяли: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ . Из биохимических показателей крови определяли количество общего белка, мочевины, креатинина, общих липидов, холестерина, глюкозы, билирубина, уровень молекул средней молекулярной массы, определяемых на длине волны 254 (МСМ254), 280 нм. (МСМ280), активность щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ).

При выполнении лабораторных исследований использовали фотоэлектроколориметр КФК-3 (Россия), спектрофотометр Shimadzu UV-1700 (Япония), анализатор иммуноферментных реакций АИФР-01 УНИПЛАНтм (Россия), гематологический анализатор ABX Micros 60 СТ/ОТ

(Франция), биохимический анализатор Hitachi 902 (Япония) и микроскоп Микромед 3 U3 (Россия) с соблюдением правил эксплуатации приборов.

Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием пакета программ Statistica v10. Рассчитывали среднюю арифметическую (М) и стандартную ошибку средней (SE). Достоверность различия между выборками оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки силы влияния цитокинового профиля коров на уровень цитокинов у новорожденных проводили непараметрический корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена (Rs).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Клиническое обследование 22 коров показало, что все задействованные в исследовании животные были клинически здоровыми. Однако при исследовании уровня цитокинов было выявлено 7 голов с повышенным уровнем провоспалительных интерлейкинов, которые были объединены в одну группу (группа 2). Результаты статистического анализа показали, что у животных из 2 группы уровень ИЛ-1 $\beta$  был выше показателей здоровых животных в 2,2 раза, а ФНО- $\alpha$  и ИЛ-2 увеличены на 74,1 и 76,5% соответственно. Уровень противовоспалительных интерлейкинов был понижен: ИЛ-4 на 31,5%, а ИЛ-10 на 40,0%. Также было отмечено, средняя упитанность данных коров составляла  $4,4 \pm 0,20$  балла против  $3,6 \pm 0,16$  в группе 1, что указывает на избыточное отложение жировой ткани.

Все телята, полученные от задействованных в исследовании коров, родились в результате неосложнённых самопроизвольных родов. Клиническое обследование новорожденных показало, что все телята не имели уродств и были симметрично развиты. Вес телят в группе 1 составлял  $31,1 \pm 0,95$  кг против  $31,3 \pm 1,12$  кг во второй группе. Осмотр слизистой оболочки дёсен выявил, что у всех животных она была равномерно окрашена в розово-красный цвет, а количество резцов составляло от 6 до 8 шт. Средняя частота

дыхательных движений через 15 мин после рождения была равна  $33,7 \pm 1,06$  дд/мин, частота сердечных сокращений  $125,1 \pm 10,21$  уд/мин, а температура тела  $39,1 \pm 0,08$  °C. Таким образом, все новорожденные телята имели нормальное морфофункциональное развитие и не имели явных клинических признаков патологии.

Исследования цитокинового профиля новорожденных телят выявили, что у телят из группы 2 уровень ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и ИНФ- $\gamma$  был ниже группы сравнения на 10,0; 29,3; 24,5 и 17,4% соответственно, а ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  были выше на 45,8 и 8,7%. Корреляционный анализ Спирмена показал, что между уровнем ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  коров матерей, и аналогичными показателями новорожденных имеется достоверная прямая корреляционная связь заметной и высокой силы влияния по шкале Чеддока (табл. 1).

Гематологические исследования крови новорожденных телят показали, что у животных из группы 1 отсутствовали какие-либо отклонения от нормы [6]. При сравнении количества лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и эритроцитарных коэффициентов у телят из группы 1 и 2 не было выявлено достоверно значимых изменений. Однако биохимический профиль телят из группы 2 характеризовался повышенным уровнем мочевины, билирубина на 44,9 и 70,5%. Активность ЩФ и АсАТ также была достоверно повышена на 96,0 и 53,9% соответственно. Выявленное сочетание позволяет говорить о наличии у новорожденных телят синдрома цитолиза и холестаза, что характерно для антенатальной гепатодистрофии. Помимо отмеченных изменений со стороны печени было отмечено увеличение уровня молекул средней молекулярной массы, определяемых на длине волны 254 и 280 нм, на 79,9 и 52,2% соответственно, указывающие на наличие эндогенной интоксикации. Уровень холестерина, триглицеридов и глюкозы при этом был ниже группы сравнения на 32,2; 19,3 и 27,5% (табл. 2).

Таким образом, проведенное исследование показало, что цитокиновый профиль коров с синдромом хронического системного воспаления низкой степени интенсивности в третьем триместре беременности характеризовался повышенным уровнем провоспалительных и пониженным уровнем противовоспалительных цитокинов. Отмеченное низкоуровневое хроническое воспаление у коров вероятнее всего было обусловлено избыточным накоплением жировой ткани. В настоящее время известно, что синтез цитокинов не ограничивается только иммунной системой и многие органы и ткани способны их секретиовать. Так при избыточном образовании жировой ткани запускается низкоуровневое хроническое воспаление, индуктором которого выступают насыщенные жирные кислоты, лептин, молекулярные паттерны, связанные с гипоксией и повреждением гипертрофированных адипоцитов [8].

В свою очередь при изучении цитокинового профиля телят, рожденных от коров с синдромом хронического системного воспаления во время беременности, установлено, что уровень ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  значительно превышал аналогичные показатели телят из группы сравнения, что вероятнее всего связано с влиянием цитокинового профиля коров-матерей. Для установления данной связи нами был проведен корреляционный анализ между уровнем цитокинов коров-матерей в третьем триместре беременности и их уровнем у новорожденных телят. В результате была выявлена достоверная прямая корреляционная связь, которая позволяет в полной мере говорить о влиянии сигнальных белков организма матери на внутриутробное развитие плода. В подтверждение этого имеется исследование, в котором показано, что у новорожденных, родившихся от матерей с патологически протекающей беременностью, в пуповинной крови выявляется повышенное содержание провоспалительных цитокинов. Авторами установлено, что повышение ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  при сохранении нормального уровня ИЛ-1 $\beta$  является начальным

признаком проявления неонатальной дезадаптации, которая в дальнейшем может завершиться развитием неонатальной патологией [9]. В нашем случае у телят, рожденных от коров с синдромом хронического системного воспаления, диагностировали антенатальную гепатодистрофию, сопровождающуюся синдромом цитолиза и холестаза, накоплением эндотоксинов и снижением энергетических субстратов. Вероятнее всего развитие патологии печени было инициировано, активностью иммунной системы матери.

Все чаще признается, что печень плода во время беременности функционирует как основной иммунный орган. Недавние исследования, проведенные на овцах в третьем триместре беременности, показали, что введение липополисахарида (ЛПС) усиливает экспрессию провоспалительных генов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8) в гепатоцитах и печеночных макрофагах плода [18]. Авторы отмечают, что в их случае активация провоспалительных генов проходила через NF-kB-сигнальный путь, который сопровождается деградацией белка I $\kappa$ B $\alpha$ , ингибитора транскрипционного фактора NF-kB. В результате происходит транслокация субъединиц NF-kB в ядро и активация подконтрольных ему генов. Необходимо

отметить, что NF-kB-опосредованная активация может быть индуцирована не только через Toll-подобные рецепторы липополисахаридов (TLR4), но и через молекулярные структуры, связанные с повреждением, такие как перекисное окисление липидов (ПОЛ), продуцируемая окислительным стрессом (TLR9) [3, 13]. Также подобная активация может быть индуцирована цитокинами первичного иммунного ответа [12, 15]. Исходя из вышеизложенного можно предположить, что повреждение печени плода может происходить через TLR9 и/или провоспалительные цитокины. Однако необходимо отметить, что в третьем триместре беременности у всех коров независимо от клинического состояния происходит активация ПОЛ [1], в связи с чем активация NF-kB через TLR9 не имеет достаточной силы влияния для развития антенатальной патологии печени у плода. Вероятнее всего имеет место синергетическое действие провоспалительных цитокинов матери и агонистов TLR9, которые запускают NF-kB-сигнальный путь, индуцирующий низкоуровневое воспаление в печени. Провоспалительные цитокины в свою очередь запускают не только воспаление, но и изменяют обмен глюкозы и липидов, что, в конечном счете, приводит

**Таблица 1 – Цитокиновый профиль коров-матерей с синдромом хронического системного воспаления низкой степени интенсивности и его влияние на новорожденных телят**

Показатели	Группа	Коровы	Телята	R <sub>s</sub>
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	1	3,0 $\pm$ 0,25	2,4 $\pm$ 0,18	0,65*
	2	6,5 $\pm$ 0,22 $\blacklozenge$	3,5 $\pm$ 0,56 $\blacklozenge$	
ИЛ-2, пг/мл	1	3,4 $\pm$ 0,20	6,0 $\pm$ 0,16	-0,35
	2	6,0 $\pm$ 0,30 $\blacklozenge$	5,4 $\pm$ 0,05 $\blacklozenge$	
ИЛ-4, пг/мл	1	5,4 $\pm$ 0,74	1,5 $\pm$ 0,21	0,66*
	2	3,7 $\pm$ 1,02	1,06 $\pm$ 0,05 $\blacklozenge$	
ИЛ-10, пг/мл	1	7,0 $\pm$ 1,01	4,9 $\pm$ 0,36	0,80*
	2	4,2 $\pm$ 0,35 $\blacklozenge$	3,7 $\pm$ 0,06 $\blacklozenge$	
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	1	2,7 $\pm$ 0,13	2,3 $\pm$ 0,01	0,68*
	2	4,7 $\pm$ 0,06 $\blacklozenge$	2,5 $\pm$ 0,01 $\blacklozenge$	
ИНФ- $\gamma$ , пг/мл	1	4,5 $\pm$ 0,40	4,6 $\pm$ 0,47	0,19
	2	4,2 $\pm$ 0,12	3,8 $\pm$ 0,12 $\blacklozenge$	

Примечание:  $\blacklozenge$  –  $P < 0,05$  в сравнении с группой 1; \* –  $P < 0,05$

Таблица 2 – Гематобioхимический профиль телят, рожденных от коров с синдромом системного хронического воспаления низкой степени интенсивности

Показатели	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=7)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$8,1 \pm 0,60$	$7,5 \pm 0,63$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$7,4 \pm 0,11$	$7,9 \pm 0,38$
Гемоглобин, г/л	$95,8 \pm 2,95$	$96,0 \pm 4,16$
Гематокрит, %	$29,5 \pm 2,95$	$31,6 \pm 2,38$
MCV, $\mu\text{м}^3$	$39,7 \pm 1,87$	$40,0 \pm 2,08$
MCH, пкг	$11,9 \pm 0,82$	$12,1 \pm 0,21$
MCHC, г/л	$298,5 \pm 8,49$	$305,0 \pm 1,25$
Общий белок, г/л	$67,5 \pm 2,56$	$71,4 \pm 0,69$
Мочевина, мм/л	$4,9 \pm 0,53$	$7,1 \pm 1,10^*$
Креатинин, мкм/л	$93,5 \pm 5,14$	$107,3 \pm 12,41$
Общие липиды, г/л	$2,6 \pm 0,18$	$2,2 \pm 0,21$
Триглицериды, мм/л	$0,59 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,07^*$
Холестерин, мм/л	$1,5 \pm 0,17$	$1,2 \pm 0,04^*$
Глюкоза, мм/л	$4,0 \pm 0,30$	$2,9 \pm 0,27^*$
Билирубин, мкм/л	$11,2 \pm 1,97$	$19,1 \pm 1,83^*$
ЩФ, Е/л	$198,0 \pm 16,80$	$388,0 \pm 37,0^*$
АлАТ, Е/л	$10,3 \pm 1,55$	$9,6 \pm 1,72$
АсАТ, Е/л	$25,6 \pm 5,02$	$39,4 \pm 4,67^*$
ГГТ, Е/л	$177,1 \pm 38,1$	$193,2 \pm 23,0$
MCM <sub>254</sub> , усл. ед.	$0,287 \pm 0,024$	$0,482 \pm 0,024^*$
MCM <sub>280</sub> , усл. ед.	$0,268 \pm 0,032$	$0,408 \pm 0,021^*$

Примечание: \* –  $P < 0,05$  в сравнении с группой 1

к метаболическим расстройствам [16, 17], признаки которых наблюдались у новорожденных телят, полученных от коров с синдромом хронического системного воспаления низкой степени интенсивности. Доказано, что ФНО- $\alpha$  действует, как активатор липопротеинлипазы, которая расщепляет триглицериды, что позволяет поддерживать адекватный энергетический баланс в здоровом организме [14]. Также к настоящему времени известно, что подобными свойствами обладают и другие провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, а ИЛ-4 и ИЛ-10 в свою очередь противодействуют катаболическому действию провоспалительных цитокинов [8]. Таким образом, имеется регулирующее влияние цитокинов на метаболизм живых организмов.

#### ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Проведенные исследования показали, что цитокиновый профиль коров-матерей

напрямую влияет на внутриутробное развитие плода. Установлено, что изменение цитокинового профиля во время беременности в сторону преобладания провоспалительных цитокинов создает риск развития антенатальной патологии печени у будущего потомства, тем самым образуя предпосылки для развития коморбидной патологии у новорожденных.

#### THE ROLE OF CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION SYNDROME IN PREGNANT COWS IN THE DEVELOPMENT OF ANTENATAL LIVER PATHOLOGY IN NEWBORN CALVES

**Parshin P.A.** \* – Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Director (0000-0002-8790-0540); **Vostroilova G.A.** – Doctor of Biological Sciences, Chief Scientific Officer, sotr. Department of Experimental Pharmacology and Functioning of Living Systems, (ORCID 0000-0002-2960-038X); **Brigadirov Yu.N.** – Doctor of Veterinary Sciences,

Chief Scientific Officer. *sotr.* Department of Experimental Pharmacology and Functioning of Living Systems (ORCID 0000-0003-3804-1732); **Shaposhnikov I.T.** – Doctor of Biological Sciences, Chief Scientific Officer. *sotr.* Department of Experimental Pharmacology and Functioning of Living Systems (ORCID 0000-0003-0190-9083); **Zhukov M.S.** – *cand. veterinarian. sciences, art. sci.* *sotr.* Department of Experimental Pharmacology and Functioning of Living Systems (ORCID 0000-0002-9317-7344); **Akulova K.O.** – *ml. scientific.* *sotr.* Department of Clinical and Laboratory Research (ORCID 0000-0003-0120-9370).

All-Russian Scientific Research Veterinary Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy

\*doktor.57@mail.ru

#### ABSTRACT

Studies have been conducted to study the effect of the cytokine profile of cows with chronic systemic inflammation syndrome in the third trimester of pregnancy on the hematobiochemical status of newborn calves. The experiment was conducted on red-mottled cows, which were divided into 2 groups: group 1 (n = 15) – clinically healthy cows with uncomplicated pregnancy, average fatness  $3.6 \pm 0.16$  points, group 2 (n = 7) – cows with low-intensity chronic systemic inflammation syndrome, average fatness  $4.4 \pm 0.20$  points. At the beginning of the third trimester of pregnancy, blood serum samples were taken from cows to determine the level of interleukin- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10) and interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ). On the 3rd day after birth, blood samples were taken from the received calves for analysis. The above cytokines and hematobiochemical parameters were determined. It was found that in calves from group 2, the level of IL-2, IL-4, IL-10 and INF- $\gamma$  was lower than the comparison group by 10.0; 29.3; 24.5 and 17.4%, respectively, and IL- $1\beta$  and TNF- $\alpha$  were 45.8 and 8.7% higher. Spearman's correlation analysis showed that there is a significant direct correlation of noticeable and high

strength between the level of cytokines of maternal cows and similar indicators in newborns, which indicates the influence of signaling proteins of the mother's body on fetal development. As a result, neonatal hepatodystrophy was diagnosed in calves born from cows with chronic systemic inflammation syndrome, accompanied by cytolysis and cholestasis syndrome, accumulation of endotoxins and a decrease in energy substrates. The data obtained show that a change in the cytokine profile during pregnancy towards the predominance of pro-inflammatory cytokines creates a risk of developing antenatal liver pathology in future offspring, thereby forming prerequisites for the development of comorbid pathology in newborns.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Востроилова Г.А., Паршин П.А., Жуков М.С., Хохлова Н.А., Шабанов Д.И., Корчагина А.А. Состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у коров с разным клиническим состоянием во время беременности. *Международный вестник ветеринарии*. 2023; 2: 301- 311. DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.2.301
2. Жуков М.С., Алехин Ю.Н. Показатели заболеваемости и выживаемости новорожденных телят с разной массой тела. *Ветеринария*. 2020; 11: 44-48. DOI: 10.30896/0042-4846.2020.23.11.44-48
3. Лебедева Е.С., Багаев А.В., Чулкина М.М., Пичугин А.В., Атауллаханов Р.И. NF- $\kappa$ B-, но не MAPK-сигнальный путь определяет синергический ответ макрофагов на одновременную активацию двух типов рецепторов TLR4 + NOD2 или TLR9 + NOD2. *Иммунология*. 2017; 38 (2): 76-82. DOI: 0.18821/0206-4952-2017-38-2-76-82
4. Паршин П.А., Востроилова Г.А., Бригадиров Ю.Н., Шапошников И.Т., Жуков М.С., Сашнина Л.Ю., Акулова К.О., Якимчук О.В. Иммунный статус коров с разным сроком беременности и в ранний послеродовой период. *Ветеринарный фармакологический вестник*. – № 3 (24). – С. 65-80. DOI: 10.17238/issn2541-8203.2023.3.65
5. Чеснокова Н.П., Яхамова Н.Н., Архан-

- гельский С.М. О роли нарушений иммунного статуса матери и плода в патогенезе гестоза. Саратовский научно-медицинский журнал 2008; 22 (4): 26-29.
6. Шахов А.Г., Алехин Ю.Н., Шабунин С.В., Сашнина Л.Ю., Федосов Д.В., Ерина Т.А., Пригородова О.В., Сидельникова И.Р. Методическое пособие по диагностике и профилактике нарушений антенатального и интранатального происхождения у телят. ГНУ ВНИВИПФиТ, Воронеж: издательство «Истоки», 2013; 92 с.
7. Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Обухова О.О., Трунов А.Н. Возможное влияние внематочного и плацентарного воспаления на активацию иммунной системы беременной и программируемое развитие плода. Российский вестник акушера-гинеколога. 2021; 21(2): 14–20. DOI: 10.17116/rosakush20212102114
8. Щербаков В.И., Скосырева Г.А., Рябиченко Т.И., Обухова О.О. Цитокины и регуляция глюкозы и липидов при ожирении. Ожирение и метаболизм. 2022; 19 (3): 317-323. DOI: 10.14341/omet12863
9. Якорнова Г.В., Ремизова И.И., Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С. Динамика провоспалительных цитокинов у детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью, в зависимости от течения раннего периода адаптации. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 4: 50-56.
10. Alam S.M.K., Konno T., Dai C., Lu L., Wang D., Dunmore J.H., Godwin A.R., Soares M.J. A uterine decidual cell cytokine ensures pregnancy — dependent adaptations to a physiological stressor. Development. 2007; 134 (1): 407-415. DOI:10.1242/dev.02743
11. Burton G.J., Fowden A.L., Thornburg K.L. Placental origins of chronic disease. Physiol Rev. 2016; 96 (4):1509-1515. DOI: 10.1152/physrev.00029.2015.
12. Colotta F, Re F, Muzio M, Bertini R., Polentarutti N., Sironi M., Giri J.G., Dower S.K., Sims J.E., Mantovani A. Interleukin-1 type II receptor: a decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. Science 1993; 261: 472-475. DOI: 10.1126/science.8332913
13. Kumagai T., Matsukawa N., Kaneko Y., Kusumi Y., Mitsumata M., Uchida K. A lipid peroxidation-derived inflammatory mediator: identification of 4-hydroxy-2-nonenal as a potential inducer of cyclooxygenase-2 in macrophages. J Biol Chem 2004; 279: 48389–48396. DOI: 10.1074/jbc.M409935200
14. Li L, Yang G, Shi S, Yang M., Liu H., Boden G. The adipose triglyceride lipase, adiponectin and visfatin are downregulated by tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in vivo. Cytokine. 2009; 45(1): 12-19. DOI: 10.1016/j.cyto.2008.10.006
15. Parameswaran N., Patial S. Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2010; 20: 87-103. DOI: 10.1615/critrevukargeneexpr.v20.i2.10
16. Shi J., Fan J., Su Q., Yang Z. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10: 703. DOI: 10.3389/fendo.2019.00703
17. Somm E., Henrichot E., Pernin A., Juge-Aubry C.E., Muzzin P., Dayer J.M., Nicklin M.J., Meier C.A. Decreased fat mass in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. Diabetes. 2005; 54(12): 3503-3509. DOI: 10.2337/diabetes.54.12.3503.
18. Zarate M.A., Wesolowski S.R., Nguyen L.M., De Dios R.K., Wilkening R.B., Rozance P.J., Wright C.J. In utero inflammatory challenge induces an early activation of the hepatic innate immune response in late gestation fetal sheep. Innate Immun. 2020; 26(7): 549-564. DOI: 10.1177/1753425920928388

## REFERENCES

1. Vostroilova G.A., Parshin P.A., Zhukov M.S., Khokhlova N.A., Shabanov D.I., Korchagina A.A. The state of the prooxidant-antioxidant system in cows with different clinical conditions during pregnancy. International Bulletin of Veterinary Medicine. 2023; 2: 301- 311. DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.2.301
2. Zhukov M.S., Alyokhin Yu.N. Indicators of morbidity and survival of newborn calves with different body weight. Veterinary medicine. 2020; 11: 44-48. DOI: 10.30896/0042-4846.2020.23.11.44-48

3. Lebedeva E.S., A Bagaev.V., Chulkina M.M., Pichugin A.V., Ataullakhanov R.I. NF-KB, but not the Mark-signaling pathway determines the synergistic response of macrophages to simultaneous activation of two types of TLR4 + NOD2 or TLR9 + NOD2 receptors. *Immunology*. 2017; 38 (2): 76-82. DOI: 0.18821/0206-4952-2017-38-2-76-82
4. Parshin P.A., Vostroilova G.A., Brigadirov Yu.N., Shaposhnikov I.T., Zhukov M.S., Sashnina L.Yu., Akulova K.O., Yakimchuk O.V. Immune status of cows with different gestation periods and in the early postpartum period. *Veterinary Pharmacological Bulletin*. – No. 3 (24). – pp. 65-80. DOI: 10.17238/issn2541-8203.2023.3.65
5. Chesnokova N.P., Yakhamova N.N., Arkhangelsky S.M. On the role of violations of the immune status of the mother and fetus in the pathogenesis of gestosis. *Saratov Journal of Medical Science* 2008; 22 (4): 26-29.
6. Shakhov A.G., Alyokhin Yu.N., Shabunin S.V., Sashnina L.Yu., Fedosov D.V., Erin T.A., Prigorodova O.V., Sidelnikova I.R. Methodological guide for the diagnosis and prevention of disorders of antenatal and intranatal origin in calves. GNU VNIVIPFiT, Voronezh: Istoki Publishing House, 2013; 92 p.
7. Shcherbakov V.I., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Obukhova O.O., Trunov A.N. Possible influence of ectopic and placental inflammation on activation of the immune system of a pregnant woman and programmed fetal development. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2021; 21 (2): 14–20. DOI: 10.17116/rosakush20212102114
8. Shcherbakov V.I., Skosyreva G.A., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O. Cytokines and regulation of glucose and lipids in obesity. *Obesity and metabolism*. 2022; 19 (3): 317-323. DOI: 10.14341/omet12863
9. Yakornova G.V., Remizova I.I., Chistyakova G.N., Ustyantseva L.S. Dynamics of proinflammatory cytokines in children born to women with complicated pregnancy, depending on the course of the early period of adaptation. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015; 4: 50-56.
10. Alam S.M.K., Konno T., Dai S., Lu L., Wang D., Dunmore J.H., Godwin A.R., Soares M.J. The cytokine of decidual uterine cells provides pregnancy-dependent adaptation to a physiological stressor. *Development*. 2007; 134 (1): 407-415. DOI:10.1242/dev.02743
11. Burton G.J., Fauden A.L., Thornburg K.L. Placental origins of chronic diseases. *Physiol Rev*. 2016; 96 (4): 1509-1515. DOI: 10.1152/physrev.00029.2015.
12. Kolotta F., Re F., Muzio M., Bertini R., Polentarutti N., Sironi M., Giri J.G., Dower S.K., Sims J.E., Mantovani A. Interleukin-1 receptor type II: a bait target for IL-1, which is regulated by IL-4. *Science* 1993; 261:472-475. DOI: 10.1126/science.8332913
13. Kumagai T., Matsukawa N., Kaneko Yu., Kusumi Yu., Mitsumata M., Uchida K. Inflammatory mediator resulting from lipid peroxidation: identification of 4-hydroxy-2-nonenal as a potential inducer of cyclooxygenase-2 in macrophages. *J Biol Chem* 2004; 279: 48389-48396. DOI: 10.1074/jbc.M409935200
14. Li L., Yang G., Shi S., Yang M., Liu H., Boden G. Fat triglyceride lipase, adiponectin and visfatin are suppressed by tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in vivo. *Cytokine*. 2009; 45(1): 12-19. DOI: 10/1016/j.cyto.2008.10.006
15. Parameshwaran N., Patial S. Tumor necrosis factor - signaling in macrophages. A critical review of eukaryotic gene expression. 2010; 20: 87-103. DOI: 10.1615/critreveukargeneexpr.v20.i2.10
16. Shi J., Fan J., Su K., Yang Z. Cytokines and disorders of glucose and lipid metabolism. *Anterior endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 703. DOI: 10.3389/fendo.2019.00703
17. Somm E., Henrichs E., Pernin A., Judge-Aubrey S.E., Mazzin P., Dyer J.M., Niklin M.J., Meyer S.A. Reduction of fat mass in mice with deficiency of interleukin-1 receptor antagonists. *Diabetes*. 2005; 54(12): 3503-3509. DOI: 10.2337/diabetes.54.12.3503.
18. Zarate M.A., Wesolowski S.R., Nguyen L.M., De Dios R.K., Wilkening R.B., Rozans P.J., Wright K.J. Intrauterine inflammatory process induces early activation of the innate immune response of the liver in a sheep fetus in late pregnancy. *Innate immunity*. 2020; 26(7): 549-564.