

УДК: 619:618:616-092:636.2

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2025.1.326

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У НОВОРОЖДЕННЫХ ТЕЛЯТ, ПЕРЕНЁСШИХ АНТЕНАТАЛЬНУЮ И ИНТРАНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ

Жуков М.С. * – канд. ветеринар. наук (ORCID 0000-0002-9317-7344); Паршин П.А. – д-р ветеринар. наук (ORCID 0000-0002-8790-0540); Алехин Ю.Н. – д-р ветеринар. наук (ORCID 0000-0003-0666-7722); Шапошников И.Т. – д-р биол. наук (ORCID 0000-0003-0190-9083); Бригадиров Ю.Н. – д-р ветеринар. наук (ORCID 0000-0003-3804-1732)

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

* maxim.zhukoff2015@yandex.ru

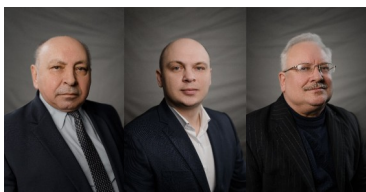
Ключевые слова: телята, антенатальная гипоксия, интранатальная асфиксия, цитокины.

Keywords: calves, antenatal hypoxia, intranatal asphyxia, cytokines.

Поступила: 10.12.2024

Принята к публикации: 06.03.2025

Опубликована онлайн: 26.03.2025



РЕФЕРАТ

Целью исследования стало изучение цитокинового профиля новорожденных телят, перенёсших антенатальную и интранатальную гипоксию. Для проведения исследования были сформированы три группы телят: здоровые ($n = 8$); перенёсшие антенатальную гипоксию ($n = 14$); перенёсшие интранатальную асфиксию ($n = 12$). Через 3 дня после рождения у данных животных проводился отбор проб крови для определения концентрации интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и интерферона- γ (ИНФ- γ) методом иммуноферментативного анализа. Установлено, что у телят с антенатальной и интранатальной гипоксией цитокиновый профиль характеризуется повышенным уровнем ИЛ-1 β на 14,9-84,4% ($P < 0,05$) и пониженным уровнем ИЛ-10, вырабатываемым Т-лимфоцитами II типа на 18,3-19,8% ($P < 0,05$). При этом количество ИНФ- γ , вырабатываемое Т-лимфоцитами I типа, у телят с антенатальной гипоксией достоверно не изменяется в то время, как у телят с интранатальной гипоксией данный показатель возрастает на 14,7% ($P < 0,05$). При расчете ИЛ-1 β /ИЛ-10 отмечено, что у животных, перенёсших антенатальную и интранатальную гипоксию, данный показатель достоверно превышает значение здоровых. Так у первых он выше на 43,5% ($P < 0,05$), а у вторых в 2,3 раза ($P < 0,05$). В свою очередь расчёт соотношения ИНФ- γ /ИЛ-10 показывает, что у телят, перенёсших антенатальную и интранатальную гипоксию данный показатель выше на 27,2 и 40,8% ($P < 0,05$) соответственно. Таким образом, проведенное исследование показало, что у новорожденных телят, перенёсших гипоксические состояния, имеется преобладание активности Т-клеточного иммунитета и провоспалительного цитокинового профиля, который отражает тяжесть патологического воздействия.

ВВЕДЕНИЕ/ INTRODUCTION

Перинатальная заболеваемость и смертность телят представляют собой значимую проблему как для ветеринарных специалистов, так и для животноводов, особенно учитывая затраты на оплодотворение и содержание коров в период стельности. Учитывая актуальность данной темы, исследование факторов риска, влияющих на выживаемость телят, уже давно привлекает внимание ученых. Одними из таких факторов является гипоксические состояния, которые у новорожденных телят чаще всего наблюдаются в виде антенатальной гипоксии и интранатальной асфиксии. На молочных комплексах антенатальная гипоксия и интранатальная асфиксия у новорожденных встречаются с частотой 23 и 15%, а на предприятиях мясного направления они регистрируются в 17 и 9% случаев соответственно [1]. Первая патология возникает в период беременности по причине наличия у матери ацидоза и дефицита кислорода. Вторая же возникает в большинстве случаев во второй период родов по причине прекращения фетоплацентарного кровообращения и неспособности телёнка начать самостоятельно дышать. Несмотря на разные причины возникновения данных патологических состояний их объединяет патогенез. У новорожденных, перенёсших гипоксические состояния изменяется метаболический статус. В зависимости от длительности гипоксии в крови изменяется рН в сторону ацидоза, снижается концентрация глюкозы и увеличивается уровень кортизола [2]. Количество активных форм кислорода при этом увеличивается, что приводит к повреждению центральной и симпатической нервной систем новорожденных [3]. Также в серии исследований показано, что у телят с постгипоксическими состояниями снижается абсорбция иммуноглобулинов из молозива [4, 5]. Всё это в комплексе способствует развитию ранней неонатальной инфекции и снижению жизнеспособности новорожденных. При этом в литературе отсутствуют данные об цитокиновом профиле таких животных.

Поэтому целью исследования стало изучение цитокинового профиля новорожденных телят, перенёсших антенатальную и интранатальную гипоксию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследования проводились на молочных комплексах Воронежской области в период с 2022 по 2024 год. Объектом исследования были новорожденные телята ($n = 34$), полученные от коров краснопёстрой породы в возрасте 3 лет. После рождения телята были разделены на 3 группы: здоровые ($n = 8$); телята, перенёсшие антенатальную гипоксию ($n = 14$); телята, перенёсшие интранатальную асфиксию ($n = 12$). Формирование групп животных осуществлялось на основании клинического состояния коров-матерей в третьем триместре беременности, течения родового процесса и клинического обследования новорожденных телят. Критерием для постановки диагноза антенатальная гипоксия являлось низкое количество гемоглобина (Hb) в крови коров-матерей в третьем триместре беременности ($Hb < 90,0$ г/л), отсутствие синдрома «трудные роды», бледно-синий окрас слизистых оболочек новорожденных телят, заторможенная реакция ЦНС (реакция на щипок в области крупа более 15 секунд). Критерием для постановки диагноза интранатальная асфиксия (гипоксия) являлось нормальное содержание Hb в крови коров-матерей в третьем триместре беременности, наличие синдрома «трудные роды», бледно-синий окрас слизистых оболочек новорожденных телят, тахипное, тахикардия и заторможенная реакция ЦНС (реакция на щипок в области крупа более 15 секунд). Через 3 дня после перенесённых гипоксических состояний проводился отбор проб крови из ярёмной вены. Взятие материала осуществлялось с помощью вакуумной системы в пробирки, содержащие активатор свертывания крови SiO₂. Далее полученные образцы сывотки крови центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут («Durafuge 300 R», Франция). После в ней определяли концентрацию интерлейкина-

1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и интерферона- γ (ИНФ- γ) методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора иммуноферментных реакций АИФР-01 УНИПЛАН^{тм} (ЗАО «ПИКОН», Россия) и коммерческих тест-систем (АО «Вектор-Бест», Россия).

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica v 10. Рассчитывали среднюю арифметическую и ошибку средней. Достоверность различия между выборками оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. При проверке статистических гипотез использовали 5% уровень значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Клиническое обследование новорожденных телят ($n = 8$) показало, что слизистая оболочка их дёсен имела равномерный розово-красный цвет, а устойчивая поза стояния у них наблюдалась через $44,3 \pm 10,2$ мин после рождения. Реакция телят на щипок в области крупа проявлялась самостоятельным вставанием через 10-15 секунд. Вес телят при рождении составлял $31,4 \pm 1,33$ кг, средняя частота сердечных сокращений и дыхательных движений за минуту были равны

$111,4 \pm 5,28$ и $33,2 \pm 2,25$ соответственно. На основании этих данных они были признаны клинически здоровыми.

Клиническое обследование телят ($n = 14$), родившихся от коров с анемией во время беременности, показало, что устойчивая поза стояния у данных животных наблюдалась через $125,5 \pm 35,87$ мин после рождения, реакция на щипок в области крупа наблюдалась через 15-20 секунд. Вес телят при рождении составлял $28,1 \pm 1,51$ кг, средняя частота сердечных сокращений и дыхательных движений за минуту были равны $150,9 \pm 6,50$ и $43,1 \pm 6,87$ соответственно. Цвет слизистых оболочек при этом имел умеренно выраженный цианоз. Телята, перенёсшие синдром «трудные роды» ($n = 12$) имели средний вес $33,2 \pm 3,29$ кг. Осмотр внешних слизистых оболочек выявлял выраженный цианоз и гиперемию дёсен. Устойчивая поза стояния наблюдалась через 3-4 часа, средняя частота сердечных сокращений и дыхательных движений за одну минуту составляла $168,0 \pm 3,00$ и $38,2 \pm 1,82$ соответственно. Реакция на щипок в области крупа при этом наблюдалась через 25-40 сек., телята уклонялись, но затем пытались встать.

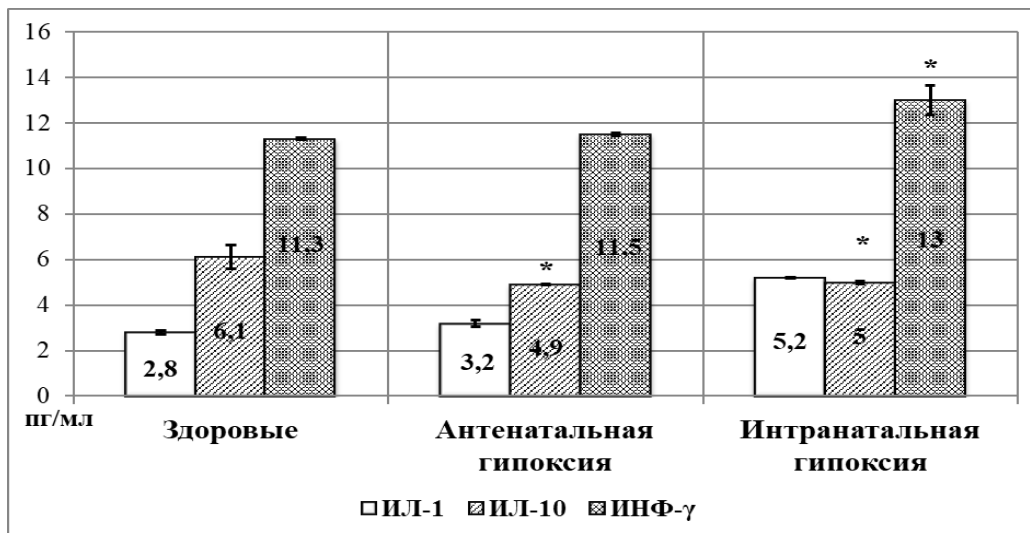


Рисунок 1- Цитокиновый профиль новорожденных телят.
(Примечание: * - $P < 0,05$ в сравнении с группой здоровых).

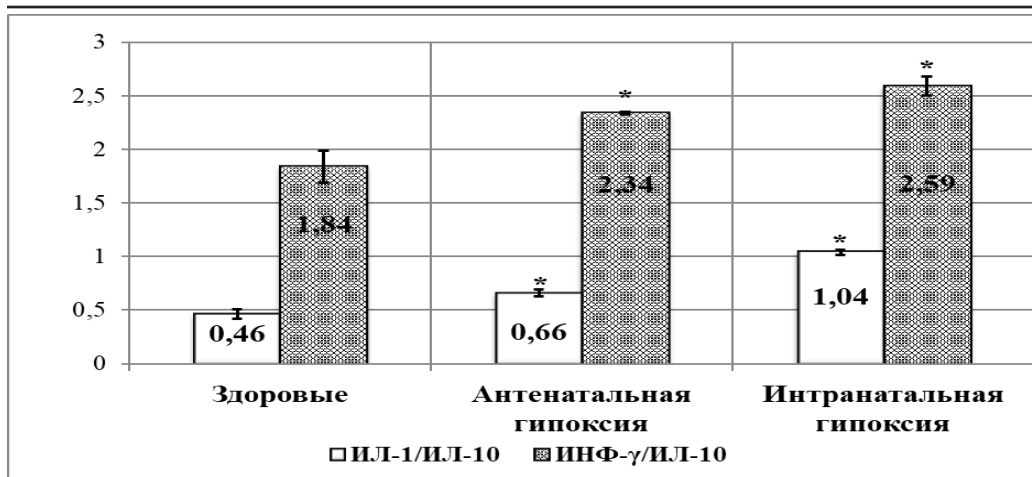


Рисунок 2 – Цитокиновый баланс новорожденных телят
(Примечание: * - $P < 0,05$ в сравнении с группой здоровых).

Дальнейшими исследованиями было установлено, что у телят с антенатальной и интранатальной гипоксией цитокиновый профиль характеризуется повышенным уровнем ИЛ-1 β на 14,9-84,4% и пониженным уровнем ИЛ-10, вырабатываемым Т-лимфоцитами II типа на 18,3-19,8%. При этом количество ИНФ- γ , вырабатываемое Т-лимфоцитами I типа, у телят с антенатальной гипоксией достоверно не изменялся в то время, как у телят с интранатальной гипоксией данный показатель был выше на 14,7% (рис.1).

При расчете ИЛ-1 β /ИЛ-10 отмечалось, что у животных, перенёсших антенатальную и интранатальную гипоксию, данный показатель достоверно превышает значение здоровых. Так у первых он был выше на 43,5%, а у вторых в 2,3 раза (рис. 2). В свою очередь расчёт соотношения ИНФ- γ /ИЛ-10 показывает, что у телят, перенёсших антенатальную и интранатальную гипоксию, данный показатель выше на 27,2 и 40,8% соответственно. Это указывает на преобладание у данных животных активности Т-клеточного иммунитета, что вероятнее всего является компенсаторным процессом в ответ на колостральный иммунодефицит [4].

В свою очередь, выявленный профиль провоспалительных цитокинов, вероятно, свидетельствует о степени тяжести гипоксии.

Эти изменения наиболее ярко выражены у животных с острым патологическим процессом (интранатальная асфиксия), чем с хроническим состоянием (антенатальной гипоксией). В гуманной медицине данный феномен также наблюдается. Ученые отмечают, что повышение концентрации ИЛ-1 β связано с его синтезом микроглий в ответ на гипоксическое и ишемическое повреждение центральной нервной системы [6, 7]. Все это может привести к развитию гипоксически-ишемической энцефалопатии [8]. Вместе с этим необходимо отметить, что в ветеринарной медицине в настоящее время имеется достаточно малое количество литературы, посвященной изучению энцефалопатий у новорожденных телят. В недавнем исследовании было показано, что данная патология встречается у 84,5% телят, рожденных после трудных родов [9]. Энцефалопатия проявляется наличием слабовыраженного двигательного и пищевого рефлекса вплоть до неспособности сосать молоко [10, 11]. Также необходимо справедливо отметить тот факт, что в гуманной медицине диагноз гипоксически-ишемическая энцефалопатия ставится с использованием скринингового метода нейросонографии, но при легкой степени церебральной ишемии он не выявляет структурных изменений. В ветеринарии для выявления энцефалопатии у новорожденных телят используются различные методы, включая нейросонографию, электроэнцефалографию и магнитно-резонансную томографию. Однако, как и в медицине, эти методы не всегда позволяют выявить структурные изменения при легкой степени гипоксии.

ринарной медицине диагноз ставится на основании клинических признаков, а расширенная визуализация головного мозга для выявления гипоксически-ишемических повреждений не проводится. В соответствии с этим полученные данные имеют несомненную диагностическую значимость и могут быть использованы для оценки тяжести постгипоксических состояний новорожденных телят, а также для разработки и контроля эффективности реанимационных мероприятий у новорожденных, рождённых в состоянии гипоксии и асфиксии.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Проведенное исследование показало, что у новорожденных телят, перенёсших гипоксические состояния, имеется преобладание активности Т-клеточного иммунитета и провоспалительного цитокинового профиля, который отражает тяжесть патологического воздействия.

CYTOKINE PROFILE IN NEWBORN CALVES THAT EXPOSED ANTENATAL AND INTRANATAL HYPOXIA

Zhukov M.S.* – cand. veterinarian. sciences, art. sci. sotr. Department of Experimental Pharmacology and Functioning of Living Systems ORCID 0000-0002-9317-7344), **Parshin P.A.** – Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Director (ORCID 0000-0002-8790-0540), **Alekhin Yu.N.** – Doctor of Veterinary Sciences, Chief Scientific Officer. sotr. Department of Experimental Therapy (ORCID 0000-0003-0666-7722), **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), **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)

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

*maxim.zhukoff2015@yandex.ru

ABSTRACT

The aim of the study was to investigate the cytokine profile of newborn calves that had undergone antenatal and intranatal hypoxia. Three groups of calves took part in the study: healthy (n = 8); those that had undergone antenatal hypoxia (n = 14); those that had undergone intranatal asphyxia (n = 12). Three days after birth, blood samples were taken from these animals to determine the concentration of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-10 (IL-10) and interferon- γ (INF- γ) using the enzyme immunoassay. It was found that in calves with antenatal and intranatal hypoxia, the cytokine profile is characterized by an increased level of IL-1 β by 14.9-84.4% (P 0.05) and a decreased level of IL-10 produced by type II T-lymphocytes by 18.3-19.8% (P 0.05). At the same time, the amount of INF- γ produced by type I T-lymphocytes in calves with antenatal hypoxia does not change significantly, whereas in calves with intranatal hypoxia this indicator increases by 14.7% (P 0.05). When calculating IL-1 β /IL-10, it was noted that in animals that have undergone antenatal and intranatal hypoxia, this indicator significantly exceeds the value of healthy animals. Thus, for the former it is higher by 43.5% (P 0.05), and for the latter by 2.3 times (P 0.05). In turn, the calculation of the INF- γ /IL-10 ratio shows that in calves that have experienced antenatal and intranatal hypoxia, this indicator is higher by 27.2 and 40.8% (P 0.05), respectively. Thus, the study showed that in newborn calves that have experienced hypoxic conditions, the activity of T-cell immunity and proinflammatory cytokine profile prevail, which reflects the severity of the pathological effect.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- 1.Алехин Ю.Н. Причины гипоксии у крупного рогатого скота в антенатальные и интранатальные периоды онтогенеза. Ветеринарный врач. 2013; 5: 28-33.
- 2.Bellows R.A. and Lammoglia M.A. Effects of severity of dystocia on cold tolerance and serum concentrations of glucose and cortisol in neonatal beef calves. Theriogenology. 2000; 53: 803-813.

3. Vannucchi C.I., Silva L.G., Lúcio C.F., Veiga G.A.L. Oxidative stress and acid-base balance during the transition period of neonatal Holstein calves submitted to different calving times and obstetric assistance. *J Dairy Sci.* 2019; 102(2):1542-1550. DOI: 10.3168/jds.2018-14754.
4. Жуков М.С., Паршин П.А., Востроилова Г.А., Шапошников И.Т., Бригадиров Ю.Н., Алехин Ю.Н. Особенности формирования колострального иммунитета у новорожденных, полученных от коров с экстрагенитальными патологиями. *Международный вестник ветеринарии.* 2024; 3: 95-107. DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.3.95
5. Besser T.E., Szenci O., Gay C.C. Decreased colostral immunoglobulin absorption in calves with postnatal respiratory acidosis. *J Am Vet Med Assoc.* 1990; 196: 1239-1243.
6. Панова М.С., Панченко А.С., Мудров В.А., Зиганшин А.М. Возможности ранней диагностики гипоксического повреждения головного мозга у доношенных новорожденных. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022; 1: 51-58.
7. Chaparro-Huerta V., Flores-Soto M.E., Merin Sigala M.E., Barrera de León J.C., Lemus-Varela M.L., Torres-Mendoza B.M., Beas-Zárate C. Proinflammatory cytokines, enolase and s-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns. *Pediatr Neonatol.* 2017; 58(1): 70-76. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.05.001.
8. Панова М.С., Панченко А.С., Пушкарев Б.С. Частота полиморфизма генов цитокинов у доношенных новорожденных детей с гипоксическими событиями. *Acta biomedica scientific.* 2020; 5 (4): 21-27. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.3
9. Bianco A.W., Moore G.E., Taylor S.D. Neonatal encephalopathy in calves presented to a university hospital. *J Vet Intern Med.* 2017; 31(6):1892-1899. DOI: 10.1111/jvim.14821.
10. Лощинин С.О., Чучин В.Н., Авдеев В.С., Кривенко Д.В. Интранатальная асфиксия новорожденных телят в период патологических родов. *Известия Горского государственного аграрного университета.* 2014; 51 (3): 150-156.
11. Duffy J.H., Sloss V. Anoxia in the bovine foetus. *Aust Vet J.* 1977; 53(6): 262-267. DOI: 10.1111/j.1751-0813.1977.tb00211.x.
- ### REFERENCES
1. Alyokhin Yu.N. Causes of hypoxia in cattle in the ante- and intranatal periods of ontogenesis. *A veterinarian.* 2013; 5: 28-33.
2. Bellows R. A. and Lammoglia M. A. Effects of severity of dystocia on cold tolerance and serum concentrations of glucose and cortisol in neonatal beef calves. *Theriogenology.* 2000; 53: 803-813.
3. Vannucchi C. I., Silva L. G., Lúcio C. F., Veiga G. A. L. Oxidative stress and acid-base balance during the transition period of neonatal calves submitted to different calving times and obstetric assistance. *J Dairy Sci.* 2019; 102(2):1542-1550. DOI: 10.3168 / jds.2018-14754.
4. Zhukov M.S., Parshin P.A., Vostroilova G.A., Shaposhnikov I.T., Brigadirov Yu.N., Alyokhin Yu.N. Features of the formation of colostral immunity in newborns obtained from cows with extragenital pathologies. *International Bulletin of Veterinary Medicine.* 2024; 3: 95-107. DOI: 10.52419 / issn2072-2419.2024.3.95
5. Besser T. E., Szenci O., Gay C. C. Decreased colostral immunoglobulin absorption in calves with postnatal respiratory acidosis. *J Am Vet Med Assoc.* 1990; 196: 1239-1243.
6. Panova M.S., Panchenko A.S., Mudrov V.A., Ziganshin A.M. Possibilities of early diagnosis of hypoxic brain damage in full-term newborns. *Siberian Medical Review.* 2022; 1: 51-58.
7. Chaparro-Huerta V., Flores-Soto M. E., Merin Sigala M. E., Barrera de León J. C., Lemus-Varela M. L., Torres-Mendoza B. M., Beas-Zárate C. Proinflammatory cytokines, enolase and s-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns. *Pediatr Neonatol.* 2017; 58(1): 70-76. DOI: 10.1016 / j. pedneo.2016.05.001.
8. Panova M.S., Panchenko A.S., Pushkarev

- B.S. Frequency of cytokine gene polymorphism in full-term newborn infants with hypoxic events. *Acta biomedica scientific*. 2020; 5 (4): 21-27. DOI: 10.29413 / ABS.2020-5.4.3
9. Bianco A. W., Moore G. E., Taylor S. D. Neonatal encephalopathy in calves presented to a university hospital. *J Vet Intern Med*. 2017; 31(6):1892-1899. DOI: 10.1111 / jvim.14821.
10. Loshchinin S.O., Chuchin V.N., Avdeenko V.S., Krivenko D.V. Intranatal asphyxia of newborn calves during pathological childbirth. *Proceedings of the Gorsky State Agrarian University*. 2014; 51 (3): 150-156.
11. Dufty J. H., Sloss V. Anoxia in the bovine foetus. *Aust Vet J*. 1977; 53 (6): 262-267. DOI: 10.1111 / j. 1751-0813.1977.tb00211.x.