

ХІРУРГІЯ

УДК 636.2.09:617.57/.58-002

Цитокиновий профіль у корів з некробактеріозними ураженнями пальців

Рубленко М.В. , Мельніков В.В. 

Білоцерківський національний аграрний університет

 E-mail: hiryrgya@ukr.net

Рубленко М.В., Мельніков В.В. Цитокиновий профіль у корів з некробактеріозними ураженнями пальців. Науковий вісник ветеринарної медицини, 2020. № 1. С. 121–128.

Rublenko M.V., Mel'nikov V.V. Cytokinovyj profil' u koriv z nekrobakterioznyjmy urazhennjamy pal'civ. Naukovyj visnyk veterynarnoi' medycyny, 2020. № 1. PP. 121–128.

Рукопис отримано: 13.05.2020р.

Прийнято: 18.05.2020р.

Затверджено до друку: 21.05.2020р.

doi: 10.33245/2310-4902-2020-154-1-121-128

Ортопедичні хвороби у корів суттєво знижують рентабельність молочного скотарства, наносячи значних збитків технологічного і економічного характеру. Метою дослідження було встановлення цитокинового профілю у корів з некробактеріозними ураженнями ділянки пальців. Робота виконана в умовах типових молочних ферм, на коровах з різними клінічними формами гнійно-некротичного ураження кінцівок некробактеріозного характеру. Діагностичні дослідження включали комплекс клінічних, бактеріологічних біопатів гнійно-некротичних вогнищ та визначення рівня цитокинів в крові за допомогою імуно-ферментного аналізу. За бактеріологічного дослідження були виявлені різні асоціації *F. necrophorum* із *E. coli*, *Clostridium spp.*, *Diplococcus lans.*, стафіло- і стрептококами, що верифікувало некробактеріозний характер уражень кінцівок у корів. Встановлено, що у корів з гострим перебігом гнійно-некротичного запального процесу в ділянці пальців різко зростають концентрації ФНП- α і ІЛ-10. Генералізована форма некробактеріозних уражень характеризується критичним зростанням рівня в крові ФНП- α у 16,8 раза, ІЛ-1 β в 17,8 раза порівняно з його рівнем за гострої форми концентрації ІЛ-10. Цитокиновий індекс ІЛ-10: ФНП- α набув критичного значення – 0,4:1, а ІЛ-10 до ІЛ-1 β – 1:1. Відмічається розвиток неконтрольованої флогогенної цитокинемії, що відображає синдром системної запальної відповіді. Рецидивуючий тип гнійно-некротичних уражень кінцівок характеризується досить низькими рівнями ІЛ-1 β та ІЛ-10. Вміст ІЛ-1 β був більшим у 2,4 раза ($p < 0,05$). Проте концентрація ФНП залишалася досить великою і переважала показник норми в 12,6 раза ($p < 0,001$), що відобразилося на надзвичайно низькому відповідному індексі 0,3:1. Тобто в даному випадку за хронічного перебігу некробактеріозних уражень кінцівок у корів формується некомпенсована перманентна цитокинемія за рахунок ФНП- α , що зумовлює рецидивуючий характер гнійно-некротичного процесу. Отже, механізм розвитку цитокинового профілю у великої рогатої худоби потребує подальших досліджень.

Ключові слова: флогогенні та протизапальні гнійно-некротичні ураження, цитокіни, корови, запалення, пальці.

Постановка проблеми. Захворювання великої рогатої худоби, що супроводжуються ураженням кінцівок, особливо копитець, до сьогодні залишаються актуальною проблемою ветеринарної ортопедії [1]. Основними чинниками, які сприяють розвитку ортопедичної патології у корів, часто є порушення умов годівлі, спадкові аномалії будови кінцівок, несприятливі умови утримання і зниження резистентності

організму [2, 3]. За даними [4–6] ортопедичні хвороби у корів суттєво знижують рентабельність молочного скотарства, наносячи значних збитків технологічного і економічного характеру. При цьому рівень захворюваності копитець у корів може охоплювати близько 40–50 % поголів'я молочного стада. В окремих господарствах вона становить на рівні 30–87 % [7]. У зв'язку з цим до 27 % поголів'я корів підля-

гають вибраковці, що в свою чергу спричинює негативний вплив на галузь у цілому, оскільки економічні збитки становлять 4–5 % від усього прибутку ферми за рік [8]. Слід відмітити і той факт, що за розвитку ортопедичної патології основним її патогенетичним ланцюгом є запальна реакція, яка здебільшого зумовлена метаболічними порушеннями та циркуляцією ендотоксинів у крові корів з акушерською чи гінекологічною патологією [9,10]. Водночас найбільш ризикованим щодо розвитку ортопедичної патології у корів вважається післяродовий період. Саме [11] в цей період у корів здебільшого метаболічні порушення проявляються через різні форми ацидозу рубця і кетозу, різко збільшується частота маститів і ендометритів, наростає вірулентність умовно-патогенної мікрофлори, що супроводжується збільшенням активності різних груп медіаторів запального процесу, особливо цитокінів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

Виявленню причин поширення, розвитку та динаміці перебігу ортопедичних хвороб у корів приділена значна увага, деякі аспекти якої відображені в ряді наукових робіт [8; 12–17]. Встановлені причини порушень обмінних процесів [12,13,18,19], травм [8, 20], імунопатологічних реакцій та інфекційних чинників [21–23], окремо висвітлюється патогенетична роль зниженої реактивності та неспецифічної резистентності організму великої рогатої худоби [20, 24]. Останнім часом певна увага приділяється детальному аналізу механізмів запальної реакції за ортопедичної патології через вивчення динаміки гострофазних білків [25]. Доведено [26], що зростання концентрації позитивних білків гострої фази (гаптоглобіну, фібриногену) у корів вказує на ранні строки перебігу запального процесу за наявності гнійно-некротичних уражень кінцівок, а це зумовлено формуванням прозапальної цитокінемії після родів. Ідентифікація та співвідношення між собою різних видів гострофазних білків вважаються досить інформативними в прогнозуванні та ефективності лікування хвороб кінцівок [27]. В ряді робіт встановлена чітка залежність рівня гострофазних білків і цитокінів (α -амілоїдного білка гаптоглобіну, ІЛ- β , ІЛ-8, ІЛ-10) від клінічної маніфестації різних нозологічних форм (міжпальцева флегмона, пальцевий дерматит, ламініт) ортопедичної патології [28–31].

Цитокіни належать до групи поліпептидних медіаторів, які беруть участь у формуванні механізмів реактивності організму і задіяні майже в кожній ланці імунітету [32]. Для них характерний складний мережевий прояв функ-

ціонування, за якого продукція одного із них впливає на утворення і прояв активності низки інших [33].

У роботі [34] розкриті окремо виділені закономірності розвитку гострофазної запальної реакції у корів з ортопедичною патологією та встановлено роль цитокінів як біохімічних маркерів запалення. Згідно з даними авторів [35, 36] роль ІЛ-1 і ФНП у запальній реакції пов'язана із їх високою тропністю до нейтрофілів, базофілів, ендотеліоцитів, гепатоцитів, синовіоцитів, міоцитів, Т-лімфоцитів, що зумовлює посилення синтезу та експресії молекул адгезії, продукування NO, білків гострої фази та простагландинів.

У роботі (Gadek-Michalska A. et al., 2008) описується роль прозапального цитокіну ІЛ-1 β як такого, що запускає каскад секреції інших цитокінів і є одним із медіаторів гострої фази стресорної реакції. При виділенні цього цитокіну активується його вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковий комплекс [36]. ФНП- α синтезується клітинами, які локалізуються в значній кількості між панусом та суглобовим хрящем. Він є одним із індикаторів синтезу прозапального цитокіну ІЛ-6, який призводить до гіперпродукції гострофазних білків – С-реактивного протеїну і фібриногену [37]. Слід відмітити і те, що за рановому процесу ФНП- α сприяє проліферації фібробластів ендотелію. Під його впливом відмічається стимуляція резорбції кісткової та хрящової тканин в організмі [38]. ІЛ-10 має антизапальну та антицитокінову дію [39], є інгібітором запалення і цитокінового каскаду [40]. Він відновлює активність синтази оксиду азоту, пригніченої індукторами ендотеліальної дисфункції [41]. У дослідженнях [41] описана головна функція ІЛ-10, яка полягає в обмеженні і головуванні запального процесу. Водночас продукція медіаторів запалення нерідко є неконтрольованою, спричиняючи розвиток протеолітичного дисбалансу, який чинить негативний вплив на тканини та органи організму тварини. Отже, встановлення патогенетичних і діагностично-прогностичних критеріїв цитокінового профілю за різних нозологічних форм ортопедичної патології у корів може бути ефективним для оптимізації її лікування.

Мета дослідження – встановлення цитокінового профілю у корів з некробактеріозними ураженнями ділянки пальців.

Матеріал та методи досліджень. Дослідження проводили на коровах у період 1–1,5 міс. після отелення в господарствах СТГ «Шевченківське» Тетіївського району та СТОВ ім. Щорса Білоцерківського райо-

ну Київської області. Досліджували тварин з гнійно-некротичними ураженнями кінцівок (n=26), яких залежно від стадії розвитку запального процесу розділили на три групи: I – корови з гострою формою перебігу гнійно-некротичного запального процесу в ділянці вінчика і м'якуша (n=8); II – тварини з генералізованою формою (n=8); III – тварини з рецидивуючими гнійно-некротичними процесами (n=10). У контрольну групу (n=12) увійшли клінічно здорові тварини. Тварин утримували на прив'язі в корівниках з примусовою вентиляцією, комбінованим освітленням і щоденним прибиранням. Годівля складалася із сіна різнотрав'я, силосу, сінажу, дерті, комбікорму, напування здійснювалося автоматизованим способом. Дослідження проводили відповідно до закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 28.03.2006 р. та правил Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях від 13.11.1987 р. У тварин протягом досліджень проводили загальний клінічний і хірургічний огляд, відбирали кров із яремної вени, яку стабілізували 3,8 % розчином цитрату натрію у співвідношенні 9:1.

Лабораторні дослідження виконували в умовах науково-дослідної лабораторії з проблем ветеринарної хірургії Білоцерківського НАУ. Концентрацію в сироватці крові цитокінів ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-10 визначали наборами фірми «Вектор бест» (м. Новосибірськ, РФ). Також у корів проводили бактеріологічне дослідження патоло-

гічного матеріалу (біоптати гнійно-некротичних вогнищ, ексудат з порожнини бурс і нориць) в лабораторії анаеробних інфекцій ІВМ НААН України.

Результати дослідження. У групі клінічно здорових корів (n=12) встановлено значно вищий рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 (табл. 1), в зв'язку з чим у них великі цитокінові індекси, тобто співвідношення концентрації протизапального до флогогенних цитокінів: ФНП- α – 3,3:1; ІЛ-1 β – 9,5:1, за індексу між останніми 2,9:1. Отже, показник ІЛ-10 за фізіологічної норми домінує над прозапальними цитокінами в організмі великої рогатої худоби.

Гострий перебіг гнійно-некротичних процесів характеризувався виразками шкіри міжпальцевого склепіння і м'якуша, а також гнійними пододерматитами. За генералізованого перебігу гнійно-некротичних уражень у корів додатково діагностували абсцеси та гнійно-некротичні нориці у ділянках стегна і заплеснового суглоба. Хронічний перебіг гнійно-некротичних процесів характеризувався періодичним виповненням їх вогнищ грануляціями з наступним рецидивуванням.

За бактеріологічного дослідження були виявлені різні асоціації *F. necrophorum* із *E. coli*, *Clostridium spp.*, *Diplococcus lans.*, стафіло- і стрептококами, що верифікувало некробактеріозний прояв уражень кінцівок у корів.

У тварин з гострим перебігом гнійно-некротичного запального процесу в ділянці пальців (n=8) різко збільшуються концентрації ФНП- α і ІЛ-1 β , при чому цитокінові індекси між ними становлять лише 1,1:1.

Таблиця 1 – Цитокіновий профіль сироватки крові корів через 1–1,5 міс. після отелення

Статистичний показник	ФНП- α , пг/мл	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	Цитокінові індекси		
				ІЛ-10: ФНП- α	ІЛ-10: ІЛ-1 β	ФНП- α : ІЛ-1 β
Клінічно здорові корови (1–1,5 міс. після отелення) n=12						
M $\pm$ m	1,9–4,87 2,8 $\pm$ 0,27	0,52–1,4 0,97 $\pm$ 0,09	7,11–11,75 9,2 $\pm$ 0,51	3,3:1	9,5:1	2,9:1
Корови з ураженнями кінцівок (1–1,5 міс. після отелення)						
1 група (гостра) n=8						
M $\pm$ m	12,8–19,7 15,7 $\pm$ 0,82***	1,5–5,68 3,2 $\pm$ 0,51 ***	7,9–27,9 16,6 $\pm$ 2,78*	1,1:1	5,2:1	4,9:1
2 група (генералізована) n=8						
M $\pm$ m	21,04–64,8 47,1 $\pm$ 5,10***	13,6–22,7 17,3 $\pm$ 1,18***	8,4–21,64 16,8 $\pm$ 1,85***	0,4:1	1:1	2,7:1
3 група (рецидивуючі) n=1						
M $\pm$ m	11,09–54,28 35,3 $\pm$ 5,42***	0,52–6,22 2,3 $\pm$ 0,60*	2,7–13,6 9,05 $\pm$ 1,19	0,3:1	4:1	15,6:1

Примітка: p<0,05*; p<0,01**; p<0,001***, порівняно з клінічно здоровими коровами.

Розвиток генералізованої форми некробактеріозних уражень у тварин 2-ї групи ($n=8$) характеризувався критичним збільшенням рівня в крові ФНП- α у 16,8 раза, та в 17,8 раза ІЛ-1 β без зміни, порівняно з його рівнем за гострої форми концентрації ІЛ-10. При цьому цитокіновий індекс ІЛ-10: ФНП- α набув критичного значення – 0,4:1, а ІЛ-10 до ІЛ-1 β – 1:1. Таким чином, за генералізованої форми некробактеріозного процесу розвивається неконтрольована флогогенна цитокінемія, що патогенетично відображає синдром системної запальної відповіді.

Рецидивуючий тип гнійно-некротичних уражень кінцівок у корів 3-ї групи ($n=10$) характеризувався досить низькими рівнями ІЛ-1 β та ІЛ-10. Якщо останній фактично не відрізняється від показника клінічно здорових корів, то вміст ІЛ-1 β був більшим у 2,4 раза ($p<0,05$). Проте концентрація ФНП залишалася досить великою і переважала показник норми в 12,6 раза ($p<0,001$), що відобразилося на надзвичайно низькому відповідному індексі 0,3:1. Тобто в даному випадку за хронічного перебігу некробактеріозних уражень кінцівок у корів формується некомпенсована перманентна цитокінемія за рахунок ФНП- α , що зумовлює рецидивуючий прояв гнійно-некротичного процесу.

Обговорення. З метою обґрунтованого застосування медикаментозного лікування хірургічної патології, дедалі частіше приділяється увага детальному вивченню механізмів запальної реакції [42, 43]. Зокрема у великої рогатої худоби, зважаючи на значне поширення хірургічної абдомінальної та ортопедичної патології, останнім часом висвітлюються питання ініціації запально-деструктивних процесів у ділянці пальців цитокінами, їх експресії клітинами основи шкіри копитець та індукції реактантів гострої фази. Так в роботі [34] висвітлено закономірності розвитку гострофазної запальної реакції у корів з ортопедичною патологією та встановлено значимість цитокінів як біохімічних маркерів запалення. Згідно з [35–36], ІЛ-1 і ФНП володіють високою тропністю до нейтрофілів, базофілів, ендотеліоцитів, гепатоцитів, сіновіоцитів, міоцитів, Т-лімфоцитів, що зумовлює посилення синтезу та експресії молекул адгезії, продукування NO, білків гострої фази та простагландинів. Gadek-Michalska A. et al., 2008 повідомляють про ІЛ-1 β як ключовий чинник запуску каскаду секреції інших цитокінів, який одночасно виконує роль одного із медіаторів гострої фази стресорної реакції. При виділенні цього цитокіну активується його вплив на гіпоталамо-гі-

пофізарно-наднирниковий комплекс [36]. ФНП є одним із індикаторів синтезу прозапального цитокіну ІЛ-6, який призводить до гіперпродукції гострофазних білків – С-реактивного протеїну і фібриногену [37]. За ранового процесу ФНП- α сприяє проліферації фібробластів ендотелію. Під його впливом відмічається стимуляція резорбції кісткової та хрящової тканин в організмі [38]. ІЛ-10 володіє антизапальною і антицитокіновою дією [39], є інгібітором запалення і цитокінового каскаду [40]. Він відновлює активність синтази оксиду азоту, пригніченої індукторами ендотеліальної дисфункції [41]. У дослідженнях [41] описана головна функція ІЛ-10, яка полягає в обмеженні і гальмуванні запального процесу. Встановлений у представленому дослідженні цитокіновий профіль.

Описана попередніми авторами [25, 26] динаміка гострофазних білків, зокрема гаптоглобіну і фібриногену за розвитку ортопедичної патології у корів, відповідно до патофізіології запалення, безумовно індукована цитокінами. Водночас за гострої форми некробактеріозних уражень кінцівок масована цитокінемія зумовлена переважно продукцією ФНП- α та має компенсаторний характер, незважаючи на зменшення в 2–3 рази проти-запального цитокінового індексу. Проте за їх генералізованої форми подальше збільшення цитокінемії як за рахунок ФНП- α , так і ІЛ-1 β , цей компенсаторний механізм не реалізується внаслідок неадекватної продукції ІЛ-10, що зумовлює неповноцінність біологічних бар'єрів і поширення некробактеріозних уражень на проксимальні ділянки кінцівок. Подібною є ситуація і за їх рецидивів, яка пов'язана, головним чином, з персистуючою цитокінемією за рахунок ФНП- α .

Отже, різні клінічні форми некробактеріозних уражень кінцівок у корів мають компенсаторний чи не компенсаторний характер цитокінемії, що відображає патогномонічність і діагностично-прогностичне значення цитокінового профілю за даної патології.

Висновки.

1. Гнійно-некротичні ураження некробактеріозного характеру характеризуються різного ступеня цитокінемією, що відображається неконтрольованою цитокінемією протизапальним цитокіном ІЛ-10. Патогенетичні механізми запальної реакції зумовлені асоціаціями *E. necrophorum* з мікроорганізмами різних груп.

2. Рівень цитокінемії та співвідношення протизапальних цитокінів з флогогенними мають різне значення за гострої, генералізованої та хронічної форм некробактеріозного уражен-

ня кінцівок у корів та можуть мати діагностично-прогностичне значення.

Перспективою подальших досліджень вважаємо вивчення динаміки цитокінів за різних принципів фармакологічної корекції патогенетичних ланцюгів некробактеріозного ураження кінцівок у корів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Стекольников А.А. Заболевания конечностей у крупного рогатого скота при интенсивном ведении животноводства, пути профилактики и лечения: материалы Международной конференции «Актуальные проблемы ветеринарной хирургии». Ульяновск, 2011. С. 3–7.
2. Ермолаев В. А., Марьин Е. М., Ляшенко П. М. Динамика показателей клинического анализа крови у ортопедически больных коров. Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2016. № 10 (144). С. 116–122.
3. Hadžić I., Pavlovic I., Vojin H., Gordana A.B., Bojkovski J. Dermatitis interdigitalis and Dermatitis digitalis the Great Problem on Cattle Production. Bulletin UASVM. Veterinary Medicine. 2013. 70. С. 242–248.
4. Болезни рога – хлопот много / Э. Веремей и др. Белорусское сельское хозяйство. 2011. № 11. С. 54–56.
5. Веремей Э.И., Журба В.А. Распространение и профилактика заболеваний пальцев и копытцев у крупного рогатого скота. Ветеринарная медицина Беларуси. 2003. № 2. С. 33–35.
6. Веремей Э. И. Уход за копытами высокопродуктивного молочного крупного рогатого скота: практическое руководство. Витебск: УО ВГАВМ, 2006. 107 с.
7. Марьин Е.М., Ермолаев В.А., Идогов В.В., Сапожников А.В. Природные дренирующие сорбенты при гнойных пододерматитах у коров. Международный вестник ветеринарии. СПб, 2009. С.13–16.
8. Козій В.І. Ламініт у високопродуктивних корів (етіологія, патогенез, лікування і профілактика): автореф. дис. д-ра вет. наук: спец 16.00.05. Біла Церква, 2007. 36 с.
9. Характеристика коагуляційних процесів у корів протягом вагітності, післяродового періоду та за акушерської й гінекологічної патології / С.А. Власенко та ін. Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. Львів, 2016. Т. 18. № 4. С. 14–22.
10. Власенко С.А., Рубленко М.В. Продукція оксиду азоту та білків гострої фази за гестаційного процесу, метриту і ортопедичної патології у корів. Біологія тварин: наук.-теорет. журнал. Львів, 2012. Т. 14. № 1–2. С. 361–369.
11. Власенко С.А., Рубленко М.В. Вміст окремих цитокінів у крові корів з акушерськими, гінекологічними та гнійно-некротичними ураженнями в ділянці пальця. Наук. вісник НУБіП України. Київ, 2009. Вип. 136. С. 289–294.
12. Поширення захворювань в ділянці пальців у високопродуктивних корів залежно від рівня молочної продуктивності / В. М. Власенко та ін. Вісник Білоцерківського ДАУ. 2003. Вип. 25, ч. 1. С. 45–51.
13. Іздепський В.Й., Кулинич С.М. Етіологія гнійно-запальних процесів в ділянці пальця у корів у зимово-стійловий період та їх лікування. Вісник Білоцерківського ДАУ. 2006. Вип. 4. С. 47–55.
14. Лопатин С.В. Оптимизация системы контроля эпизоотического процесса некробактериоза крупного рогатого скота: дис. ... док. вет. наук: 16.00.03, 16.00.04. Новосибирск, 2006. 325 с.
15. Борисевич В., Борисевич Б., Борисевич В. Унгильоз – дистрофія копитець великої рогатої худоби. Ветеринарна медицина України. 2007. № 12. С. 20–22.
16. Higuchi H., Nagahata H. Relationship between serum biotin concentration and moisture content of the sole horn in cows with clinical laminitis of sound hooves. Veter. Rec. 2001. Vol. 148. № 7. P. 209–210.
17. Webster A.J.F. Effects of housing practices on the development of foot lesions in dairy heifers in early lactation. Veter. Rec. 2002. Vol. 151. N 1. P. 9–12.
18. Хомин Н.М. Асептичні пододерматити у великої рогатої худоби (етіологія, профілактика та лікування): автореф. дис. доктора вет. наук: спец. 16.00.05. Біла Церква, 2006. 36 с.
19. Карпенко Л. Ю., Карпенко А.Н. Биохимические аспекты развития костно-суставной патологии у коров. Вісник Білоцерківського ДАУ. 2008. Вип. 56. С. 71–75.
20. Кутлукаев И.И. Эффективность ткани ВИОН КН-1 в сочетании с антимикробными препаратами при лечении гнойно-некротических заболеваний пальцев у коров: дис.... канд. вет. наук: 16.00.05. Казань, 2003. 150 с.
21. Панасюк С. Д. Значение ассоциаций микроорганизмов в этиологии и профилактике инфекционных болезней конечностей крупного и мелкого рогатого скота: некробактериоз, копытная гниль: дис. ... д-ра вет. наук. Москва, 2007. 470 с.
22. Молоканов В.А., Малов Д.В. Стимуляция иммунного ответа при некробактериозе крупного рогатого скота. Ветеринария. 2009. № 2. С. 22–23.
23. Борисевич В.Б., Борисевич Б.В., Сытюк В.Г. Иммунокомплексный пододерматит у коров. Ветеринария. 2009. № 4. С. 40–42.
24. Стельмухов М. В. Этиопатогенетическая терапия гнойно-некротических язв копытцев у коров: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.05. Санкт-Петербург, 2009. 153 с.
25. Tothova C., Nagy O., Seidel H., Paulikova I. The influence of hoof diseases on the concentrations of some acute phase proteins and other variables of the protein profile in heifers. Acta Veter. 2011. Vol. 61. № 2–3. P. 141–150.
26. Determination of selected acute proteins during the treatment of limb diseases in dairy cows / P. Jawori et al. J. Vet. Med. 2008. Vol. 53. P. 173–183.
27. Cray C., Zaias J., Altman N.H. Acute Phase Response in Animals. J. Comp. Med. 2009. Vol. 59. № 6. P. 517–526.
28. Lameness and foot lesions in Swiss dairy cows: I. Prevalence / J. Becker et al. Schweiz. Arch. Tierheilkd. 2014. 156. P. 71–78.
29. Infectious diseases causing lameness in cattle with a main emphasis on digital dermatitis (Mortellaro disease) / W. Refaai et al. Livest. Sci. 2013. 156. P. 53–63.
30. Age, segment, and horn disease affect expression of cytokines, growth factors, and receptors in the epidermis and dermis of the bovine claw / Mills J.A. et al. 2009. J Dairy Sci. 92. P. 5977–5987.
31. Pro-inflammatory cytokine profile in dairy cows: consequences for new lactation / E.Trevisi et al. Italian Journal of Animal Science. 2015. 14. pp. 285–292.

32. Нагоев Б.С., Нагоева М.Х., Камбачокова Э.А. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях: материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28-30 марта 2011 года). Инфекционные болезни. 2011. Том 9. Приложение № 1. 260 с.

33. Одегов Е. С., Петрова О. Г. Анализ цитокинового статуса при ОРВИ крупного рогатого скота. Молодой ученый. 2016. № 6.5. С. 89–91.

34. Власенко С.А. Патогенетичні механізми порушень репродуктивної функції у високопродуктивних корів за гнійно-некротичних уражень в ділянці пальців: дис... д-ра. вет. наук: 16.00.05, 16.00.07. Біла Церква, 2017. 429 с.

35. Кузнецов А.П., Грязных А.В., Сажина Н.В. Физиология иммунной системы: монография. Курган: Изд-во Курганского гос. ун-та, 2015. 150 с.

36. Gadek-Michalska A., Bugajski A.J., Bugajski J.J. Prostaglandins and interleukin-1beta in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to systemic phenylephrine under basal and stress conditions. *Physiol Pharmacol.* 2008. 59(3). P. 563–575.

37. Schroecksnadel K., Kaser S., Ledochowski M. et al. (2003). Increased degradation of tryptophan in blood of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 30(9). P. 1935–1939.

38. Taylor R.W. Sepsis, sepsis syndrome and septic shock – Philadelphia Lippincott. 1992. 537 p.

39. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular/ S.P. Didion et. al. *Hypertension.* 2009. Vol. 54. № 3. P. 619–624.

40. Asadullah K., Sterry W., Volk H.D. Interleukin-10 therapy: review of new approach. *Pharmacological reviews.* 2003. Vol. 55. № 2. P. 241–269.

41. Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats / J.H. Tinsley et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010. Vol. 298. № 3. P. 713–719.

42. Цитокиновий статус, реакція гострої фази та її корекція за акушерської та хірургічної патології у продуктивних та дрібних домашніх тварин / М.В. Рубленко та ін. Біла Церква, 2012. 21с.

43. NOD1 and NOD2: signaling, host defence, and inflammatory disease/ R. Caruso et al. *Immunity.* 2014. Vol. 41. P. 898–908.

REFERENCES

1. Stekolnykov, A.A. (2011). Zaboлевaniya konechnostey u krupnogo rohatogo skota pri intensivnom vedenii zhivotnovodstva, puti profilaktiki i lecheniya: materialy Mezhdunarodnoj konferencii «Aktual'nye problemy veterinarnoj hirurgii» [Diseases of the extremities of cattle with intensive livestock, ways of prevention and treatment: proceedings of the International Conference "Actual Problems of Veterinary Surgery"]. Ulyanovsk, pp. 3–7.

2. Ermolaev, V. A., Maryn, E.M., Liashenko, P. M. (2016). Dinamika pokazatelei klinicheskogo analiza krovy u ortopedicheskoy bolnuh korov [Dynamics of indicators of a clinical blood test in orthopedic sick cows]. *Vestnyk Altaiskogo gosudarstvennogo ahranogo unyversyteta* [Bulletin of Altai State Agrarian University]. no. 10 (144), pp. 116–122.

3. Hadžić, I., Pavlović, I., Vojin, H., Gordana, A.B., Bojkovski, J. (2013). Dermatitis interdigitalis and Dermatitis digitalis the Great Problem on Cattle Production. *Bulletn UASVM. Veterinary Medicine.* 70, pp. 242–248.

4. Veremej, Je. (2011). Bolezni roha - khlopot mnoho [Horn diseases - a lot of trouble]. *Belorusskoe selskoe khoziaistvo* [Belarusian agriculture]. no. 11, pp. 54–56.

5. Veremej, Je. Y., Zhurba, V.A. (2003). Rasprostraneniye y profylaktyka zabolevaniy paltsev y koputsev u krupnogo rohatogo skota [Distribution and prevention of diseases of fingers and hooves in cattle]. *Veterynarnaia medytyna Belarusy* [Veterinary medicine of Belarus]. no. 2, pp. 33–35.

6. Veremej, Je. Y. (2006). Ukhod za kopytsamy vysokoproduktyvnogo molochnoho krupnogo rohatogo skota: prakticheskoe rukovodstvo [Hoof care of highly productive dairy cattle: a practical guide]. Vitebsk: UO VGAVM, 107 p.

7. Maryn, E.M., Ermolaev, V.A., Ydohov, V.V., Sapozhnikov, A.V. (2009). Prirodnye dreniruyushhie sorbenty pri gnojnykh pododermatitakh u korov [Natural draining sorbents for purulent pododermatitis in cows]. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii*. [International Journal of Veterinary Medicine]. SPB, pp.13–16.

8. Kozij V.I. Laminit u vysokoproduktyvnykh koriv (etiologiya, patogenez, likuvannya i profilaktyka): avtoref. dys. d-ra vet. nauk: spec 16.00.05. Bila Cerkva, 2007. 36 s.

9. Vlasenko, S.A., Rublenko, M.V., Chernyshenko, T.M., Hornytska, O.V., Platonova, T.M. (2016). Kharakterystyka koahuliatsiynykh protsesiv u koriv protiahom vahitnosti, pisliarodovoho periodu ta za akusherskoi y hinekolohichnoi patolohii [Characteristics of coagulation processes in cows during pregnancy, postpartum and obstetric and gynecological pathology]. *Biologiia tvaryn: nauk.-teoret. zhurnal* [Animal biology: scientific theory. magazine]. Lviv, Vol. 18, no. 4, pp. 14–22.

10. Vlasenko, S.A., Rublenko, M.V. (2012). Produktsiia oksydu azotu ta bilkiv hostroi fazy za hestatsiinoho protsesu, metrytu i ortopedichnoi patolohii u koriv [Production of nitric oxide and acute phase proteins during gestation, metritis and orthopedic pathology in cows]. *Biologiia tvaryn: nauk.-teoret. zhurnal* [Animal biology: scientific theory. magazine]. Lviv, Vol. 14, no. 1–2, pp. 361–369.

11. Vlasenko, S.A., Rublenko, M.V. (2009). Vmist okremykh tsytokiniv u krovi koriv z akusherskymy, hinekolohichnymy ta hniino-nekrotychnymy urazhenniamy v diliansi paltsia [The content of certain cytokines in the blood of cows with obstetric, gynecological and purulent-necrotic lesions in the finger area. Science]. *Nauk. visnyk NUBiP Ukrainy* [Bulletin of NULES of Ukraine]. Kyiv, Issue 136, pp. 289–294.

12. Vlasenko, V.M., Rublenko, M.V., Ilnitskyi, M.H. (2003). Poshyrennia zakhvoriuvan v diliansi paltsiv u vysokoproduktyvnykh koriv zalezho vid rivnia molochnoi produktyvnosti [The spread of diseases in the fingers in highly productive cows depending on the level of milk productivity]. *Visnyk Bilotserkivskoho DAU* [Bulletin of Bila Tserkva State Agrarian University]. Issue. 25, Part 1, pp. 45–51.

13. Izdepskyi, V.I., Kulynych, S.M. (2006). Etiologiia hniino-zapalnykh protsesiv v diliansi paltsia u koriv u zymovo-stiilovyi period ta yikh likuvannya [Etiology of purulent-inflammatory processes in the finger area in cows in the winter-stall period and their treatment]. *Visnyk Bilotserkivskoho DAU* [Bulletin of Bila Tserkva State Agrarian University]. Issue 4, pp. 47–55.

14. Lopatyn, S.V. (2006). Optymyzatsiia systemy kontroliia zpyzootycheskoho protsesa nekrobakteryozu krupnogo rohatogo skota: dys. ... dok. vet nauk: 16.00.03, 16.00.04. [Opti-

mization of the control system for the epizootic process of necrobacteriosis in cattle: a dissertation of the Doctor of Veterinary Sciences: 16.00.03, 16.00.04.]. Novosibirsk, 325 p.

15. Borysevych, V., Borysevych, B., Borysevych, V. (2007). Unhuloz – dystrofiia kopytets velykoi rohatoi khudoby [Ungulosis is a dystrophy of the hooves of cattle]. *Veterynarna medytsyna Ukrainy* [Veterinary medicine of Ukraine]. no. 12, pp. 20–22.

16. Higuchi, H., Nagahata, H. (2001). Relationship between serum biotin concentration and moisture content of the sole horn in cows with clinical laminitis of sound hooves. *Veter. Rec.* Vol. 148, no. 7, pp. 209–210.

17. Webster, A.J.F. (2002). Effects of housing practices on the development of foot lesions in dairy heifers in early lactation. *Veter. Rec.* Vol. 151, no. 1, pp. 9–12.

18. Khomyn, N.M. (2006). Aseptychni pododermatyty u velykoi rohatoi khudoby (etiologiya, profilaktyka ta likuvannya: avtoref. dys. na zdobuttia nauk. stupenia doktora vet nauk: spets. 16.00.05. [Aseptic subdermatitis in cattle (etiology, prevention and treatment: author's dissertation for the degree of Doctor of Veterinary Sciences: special 16.00.05.]. Bila Tserkva, 36 p.

19. Karpenko, L. Yu., Karpenko, A.N. (2008). Byokhymicheskye aspekty razvytiya kostno-sustavnoi patolohyy u korov [Biochemical aspects of the development of bone and joint pathology in cows]. *Visnyk Bilotserkivskoho DAU* [Bulletin of Bila Tserkva State Agrarian University]. Issue 56, pp. 71–75.

20. Kutlukaev, Y.Y. (2003). Effektivnost tkany VYON KN-1 v sochetany s antymykrobnymi preparatamy pry lecheny hnoino-nekrotycheskykh zabolevaniy paltsev u korov: dys.... kand. vet. nauk: 16.00.05. [Efficiency of fabric VION KN-1 in a combination to antimicrobial preparations at treatment of purulent-necrotic diseases of fingers at cows: the dissertation of the candidate of veterinary sciences: 16.00.05.]. Kazan, 150 p.

21. Panasjuk S. D. Znachenie asociacij mikroorganizmov v jetiologii i profilaktike infekcionnykh boleznej konechnostej krupnogo i melkogo rogatogo skota: nekrobakterioz, kopytnaja gnii': dis. ... d-ra vet. nauk. Moskva, 2007. 470 s.

22. Molokanov, V.A., Malov, D.V. (2009). Stymulatsiya ymunnogo otveta pry nekrobakterioze krupnogo rohatohto skota [Stimulation of the immune response in necrobacillosis of cattle]. *Veterynaryia* [Veterinary science]. no. 2, pp. 22–23.

23. Borysevych, V.B., Sytiuk, V.H., Borysevych, B.V. (2009). Ymmunokompleksnyi pododermatyt u korov [Immunocomplex pododermatitis in cows]. *Veterynaryia* [Veterinary Medicine]. no. 4, pp. 40–42.

24. Stelmukhov, M.V. (2009). Jetiopatogeneticheskaja terapija gnojno-nekroticheskikh jazv kopytec u korov: dis. ... kand. vet. nauk: 16.00.05. [Etiopathogenetic therapy of purulent-necrotic ulcers of hooves in cows: the dissertation of the candidate of veterinary sciences: 16.00.05.]. St. Petersburg, 153 p.

25. Tothova, C., Nagy, O., Seidel, H., Paulikova, I. (2011). The influence of hoof diseases on the concentrations of some acute phase proteins and other variables of the protein profile in heifers. *Acta Veter.* Vol. 61, no. 2–3, pp. 141–150.

26. Jawori, P., Steinerz, S., Stefaniaki, T. (2008). Determination of selected acute proteins during the treatment of limb diseases in dairy cows. *J. Vet. Med.* Vol. 53, pp. 173–183.

27. Cray, C., Zaias, J., Altman, N.H. (2009). Acute Phase Response in Animal. *J. Comp. Med.* Vol. 59, no. 6, pp. 517–526.

28. Becker, J., Steiner, A., Kohler, S., Koller-Bahler, A., Wuthrich, M., Reist, M. (2014). Lameness and foot lesions in

Swiss dairy cows: I. Prevalence. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 156, pp. 71–78.

29. Refaai, W., van Aert, M., Abd El-Aal, A.M., Behery, A.E., Opsomer, G. (2013). Infectious diseases causing lameness in cattle with a main emphasis on digital dermatitis (Mortellaro disease). *Livest. Sci.* 156, pp. 53–63.

30. Mills, J.A., Zarlenga, D.S. (2009) Age, segment, and horn disease affect expression of cytokines, growth factors, and receptors in the epidermis and dermis of the bovine claw. *J. Dairy Sci.* 92, pp. 5977–5987.

31. Trevisi, E., Jahan, N., Bertoni, G., Ferrari, A., Minuti, A. (2015). Pro-inflammatory cytokine profile in dairy cows: consequences for new lactation. *Italian Journal of Animal Science.* 14, pp. 285–292.

32. Nagev, B.S., Nageva, M.H., Kambachokova, Je.A. (2011). O roli citokinov v regulacii immunoj sistemy pri infekcionnyh zabolevaniyah: materialy III Ezhegodnogo Vserossijskogo Kongressa po infekcionnym boleznyam (Moskva, 28-30 marta 2011 goda) [On the role of cytokines in the regulation of the immune system in infectious diseases: proceedings of the III Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases (Moscow, March 28-30, 2011)]. *Infekcionnye bolezni* [Infectious diseases]. Vol. 9, application no. 1, 260 p.

33. Odehov, E.S., Petrova, O. H. (2016). Analiz tsytokynovoho statusa pry ORVY krupnogo rohatohto skota [Analysis of cytokine status in acute respiratory viral infections in cattle]. *Molodoi uchenui* [Young scientist]. no. 6.5, pp. 89–91.

34. Vlasenko, S.A. (2017). Patohenetychni mekhanizmy porushen reproduktivnoi funktsii u vysokoproduktyvnykh koriv za hnoino-nekrotychnykh urazhen v diliansi paltsiv Dys... d-ra. vet. nauk : spets. 16.00.05. 16.00.07 [Pathogenetic mechanisms of reproductive dysfunction in highly productive cows with purulent-necrotic lesions in the fingers: doctor's dissertation. of veterinary sciences: 16.00.05. 16.00.07.]. Bila Tserkva, 429 p.

35. Kuznetsov, A.P., Hriaznykh, A.V., Sazhyna, N.V. (2015). Fyzyolohiya ymunnnoi systemy: monohrafiya [Physiology of the immune system: monograph]. Kurhan: Yzd-vo Kurhanskoho hos. un-ta [Kurgan: Publishing house of the Kurgan state. University]. 150 p.

36. Gadek-Michalska, A., Bugajski, A.J., Bugajski, J.J. (2008). Prostaglandins and interleukin-1beta in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to systemic phenylephrine under basal and stress conditions. *Physiol Pharmacol.* Vol. 59(3), pp. 563–575.

37. Schroecksnadel, K., Kaser, S., Ledochowski, M. (2003). Increased degradation of tryptophan in blood of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* Vol. 30(9), pp. 1935–1939.

38. Taylor, R.W. (1992). Sepsis, sepsis syndrome and septic shock. Philadelphia Lippincott. 537 p.

39. Didion, S.P., Kinzenbaw, D.A., Schrader, L.I. (2009). Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II- induced vascular. *Hypertension.* Vol. 54, no. 3, pp. 619–624.

40. Asadullah, K., Sterry, W., Volk, H.D. (2003). Interleukin-10 therapyreview of new approach. *Pharmacological reviews.* Vol. 55, no. 2, pp. 241–269.

41. Tinsley, J.H., South, S., Chiasson, V.I. (2010). Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* Vol. 298, no. 3, pp. 713–719.

42. Rublenko, M.V. (2012). Tsytokinovy status, reaktsiia hostroi fazy ta yii korektsiia za akusherskoi ta khirurhichnoi patolohii u produktyvnykh ta dribnykh domashnikh tvaryn [Cytokine status, acute phase reaction and its correction in obstetric and surgical pathology in productive and small domestic animals]. Bila Tserkva, 21p.

43. Caruso, R. (2014). NOD1 and NOD2: signaling, host defence, and inflammatory disease. *Immunity*. Vol. 41, pp. 898–908.

Цитокиновый профиль у коров с некробактериозными поражениями пальцев

Рубленко М.В., Мельников В.В.

Ортопедические болезни у коров существенно снижают рентабельность молочного скотоводства, нанося значительный ущерб технологического и экономического характера. Целью исследования было установление цитокинового профиля у коров с некробактериозными поражениями участков пальцев. Работа выполнена в условиях типичных молочных ферм, на коровах с различными клиническими формами гнойно-некротического поражения конечностей некробактериозного характера. Диагностические исследования включали комплекс клинических, бактериологических биоптатов гнойно-некротических очагов и определения уровня цитокинов в крови с помощью иммуно-ферментного анализа. При бактериологическом исследовании были выявлены различные ассоциации *F. necrophorum* с *E. coli*, *Clostridium* spp., *Diplococcus* *lans.*, стафило- и стрептококками, что верифицировали некробактериозный характер поражений конечностей у коров. Установлено, что у коров с острым течением гнойно-некротического воспалительного процесса в области пальцев резко возрастают концентрации ФНО- α и ИЛ-10. Генерализованная форма некробактериозных поражений характеризуется критическим ростом уровня в крови ФНО- α в 16,8 раза, ИЛ-1 β в 17,8 раза по сравнению с его уровнем при острой форме концентрации ИЛ-10. Цитокиновый индекс ИЛ-10: ФНО- α приобрел критического значения – 0,4:1, а ИЛ-10 к ИЛ-1 β – 1:1. Отмечается развитие неконтролируемой флогенной цитокинемии, что отражает синдром системного воспалительного ответа. Рецидивирующий тип гнойно-некротических поражений конечностей характеризуется достаточно низкими уровнями ИЛ-1 β и ИЛ-10. Содержание ИЛ-1 β было большим в 2,4 раза ($p < 0,05$). Однако концентрация ФНО оставалась достаточно большой и преобладала над показателем нормы в 12,6 раза ($p < 0,001$), что отразилось на чрезвычайно низком соответствующем индексе 0,3:1. То есть в данном случае при хроническом течении некробак-

териозных поражений конечностей у коров формируется некомпенсированная перманентная цитокинемия за счет ФНО- α , что приводит к рецидивирующему характеру гнойно-некротического процесса. Итак, механизм развития цитокинового профиля у крупного рогатого скота требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: флогенные и противовоспалительные гнойно-некротические поражения, цитокины, коровы, воспаление, пальцы.

Cytokine profile in cows with necrobacterious fingers Rublenko M., Melnikov V.

Orthopedic diseases in cows significantly reduce the profitability of dairy cattle breeding, causing significant technological and economic damage. The aim of the study was to establish a cytokine profile in cows with necrobacterioses of finger lesions. The work was performed in typical dairy farms, on cows with various clinical forms of purulent-necrotic lesions of the extremities of a necrobacterious nature. Diagnostic studies included a complex of clinical, bacteriological biopsy samples of purulent-necrotic foci and determination of the level of cytokines in the blood using enzyme-linked immunosorbent assay. A bacteriological study revealed various associations of *F. necrophorum* with *E. coli*, *Clostridium* spp., *Diplococcus* *lans.*, *Staphylococcus aureus* and streptococci, which verified the necrobacterious nature of limb lesions in cows. It was established that in cows with an acute course of purulent-necrotic inflammatory process in the finger area, the concentrations of TNF- α and IL-10 sharply increase. The generalized form of necrobacillary lesions is characterized by a critical increase in the level of TNF- α in the blood by 16.8 times, IL-1 β by 17.8 times compared with its level in the acute form of the concentration of IL-10. The cytokine index IL-10: TNF- α acquired a critical value of 0.4: 1, and IL-10 to IL-1 β - 1: 1. The development of uncontrolled phlogogenic cytokinemia is noted, which reflects a systemic inflammatory response syndrome. A recurrent type of purulent-necrotic lesion of the extremities is characterized by rather low levels of IL-1 β and IL-10. The content of IL-1 β was 2.4 times greater ($p < 0.05$). However, the concentration of TNF remained quite large and prevailed over the norm by 12.6 times ($p < 0.001$), which was reflected in the extremely low corresponding index of 0.3: 1. That is, in this case, in a chronic course of necrobacteriosis of the extremities of cows, uncompensated permanent cytokinemia due to TNF- α is formed, which leads to the recurrent nature of the purulent-necrotic process. So, the mechanism of development of the cytokine profile in cattle requires further research.

Key words: phlogogenic and anti-inflammatory purulent-necrotic lesions, cytokines, cows, inflammation, fingers.



Copyright: © Рубленко М.В., Мельников В.В. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Рубленко М.В.
Мельников В.В.

ID <https://orcid.org/0000-0001-9690-9531>
ID <https://orcid.org/0000-0003-2556-9001>

