

АНАТОМІЯ ТА ФІЗІОЛОГІЯ ТВАРИН

УДК: 619:617.571:632.2

ІНСУЛІН-РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЯК ВАЖЛИВА ЛАНКА ПАТОГЕНЕЗУ ЛАМІНІТУ У КОРІВ

Козій В.І., Краєвський А.Й., Рубленко С.В., Козій Н.В.

Вивчали зміни деяких показників вуглеводного та гормонального обміну у високопродуктивних корів та визначали їх вплив на захворюваність тварин у ділянці пальця. Встановлено, що за високого вмісту концентратів у раціонах корів, порушується гормональний статус їх організму. Зміни показників інсуліну і глюкози свідчать про розвиток інсулін-резистентності у хворих тварин, що може бути важливою складовою патогенетичного механізму розвитку ламініту та його ускладнень у високопродуктивних корів.

Постановка проблеми у загальному вигляді. Важливим індикатором функціональної спроможності організму тварин є зміни показників вуглеводного обміну. У високопродуктивних корів вуглеводний та гормональний статус можуть змінюватися і набувати значення важливого патогенетичного фактору під час критичних фізіологічних періодів (роди), метаболічних зрушень (кетоз, жировий гепатоз тощо), під впливом застосовуваних лікарських препаратів (протизапальні засоби).

Так, J.W. Schwalm, L.H. Schultz [1] під час ранньої лактації у корів виявляли зниження рівня інсуліну, глюкози, триацилгліцеролів плазми крові, підвищення кількості вільних жирних кислот і холестеролу. Введення інсуліну тільним коровам стимулювало синтез жирової тканини [2], однак його ефект був мінімальним у тварин з негативним енергетичним балансом під час раннього періоду лактації.

H. Shing et al. [3] встановили, що у корів м'ясного напрямку рівні гормону росту, інсуліну та глюкози залишалися незмінними впродовж тільності та лактації. У голштинів (при молочній продуктивності більшій у 10 разів) з початком лактації підвищувався рівень гормону росту і знижувався інсуліну, а також значно меншою була секреція інсуліну на введення глюкози. На думку авторів, наведені дані свідчать про те, що високопродуктивні корови менше здатні підтримувати анаболічний вплив інсуліну та мінімізувати катаболічний вплив гормону росту, порівняно з низькопродуктивними коровами м'ясного напрямку.

Інші автори [4, 5] вказують на важливу роль порушення гормонального статусу в розвитку патологій різного генезу у корів. Ohtsuka H. et al. [4] у корів із жировим переродженням печінки встановили збільшення активності фактору некрозу пухлин, а також зменшення інсулін-опосередкованого використання глюкози. Naugli A. et al. [5] встановили, що введення інсуліну в післяродовий період сприяє підвищенню апетиту і продуктивності у корів. Із збільшенням дози інсуліну поступово зменшувалася концентрація печінкових триацилгліцеролів та збільшувалася – глікогену.

Реалізація впливу гормональних факторів опосередковується функцією цитокінів. Важливим представником цієї групи біологічно активних речовин у жуйних є інтерлейкин-4 (ІЛ-4). Як протизапальний цитокін ІЛ-4 може нівелювати вплив ІЛ-1 та фактору некрозу пухлин [6]. Місцеве накопичення ІЛ-4 викликає еозинофілію, запалення та відторгнення трансплантату [7], підвищення його рівня в крові може свідчити про наявність хронічної патології [8].

J. Harman та M. Ward [9] встановили, що використання нестероїдних протизапальних препаратів підвищує схильність тварин до ламініту також за рахунок їх властивості збільшувати проникну здатність шлунково-кишкового тракту. На думку авторів, інтенсифікація всмоктування бактеріальних токсинів із шлунка та кишечника є важливим патогенетичним фактором ламініту.

Метою роботи було вивчення зміни деяких показників вуглеводного та гормонального обміну у високопродуктивних корів та визначення їх впливу на захворюваність у ділянці пальця.

Матеріал і методи роботи. Дослідження проводилися на фермі із середньою продуктивністю корів 6–8 тис. літрів молока за лактацію. Аналіз раціонів, визначення рівня захворюваності у ділянці пальця проводилися двічі, з інтервалом у 3 місяці.

При аналізі раціонів визначали їх структуру, кількість протеїну на одну кормову одиницю, вміст клітковини у сухій речовині, відношення легкоперетравних вуглеводів до протеїну. Рівень захворюваності корів у ділянці пальця визначали шляхом реєстрації тварин, хворих на гострий та хронічний ламініти, виразки підошви та папіломатозний пальцевий дерматит.

У крові корів без клінічних ознак кульгавості, які знаходилися на сухостої, першому та на 4–6 місяцях лактації, визначали вміст глюкози, інсуліну, кортизолу та інтерлейкину-4 (ІЛ-4). Вміст глюкози у плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом.

Вміст інсуліну у сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою тест-системи фірми DRG Diagnostics, Germany, кортизолу – ТОВ НТЛ „Гранум”, м. Харків, Україна та інтерлейкину-4 – об'єднання Diaclone, France.

Результати проведених досліджень та їх обговорення. Аналіз годівлі та рівня захворюваності корів у ділянці пальця показав, що порушення рубцевого травлення є одним із важливих факторів розвитку ламініту та його ускладнень у високопродуктивних корів [10]. Збільшення відсотка концентратів у структурі кормів раціону з 43,8% до 61,1% підвищує ймовірність розвитку ацидозу рубця, спричиняє зменшення кількості інфузорій у 2 рази та загальної кількості ЛЖК у вмісті рубця в 1,3–1,5 рази. При цьому кількість тварин із гострим проявом ламініту збільшується у 2,4–2,9 рази.

Аналіз результатів дослідження динаміки вмісту глюкози, інсуліну, кортизолу та ІЛ-4 у високопродуктивних корів у різні фізіологічні періоди (табл. 1) показав їх відносну стабільність під час першого та другого періоду дослідження. Нами встановлено виражену тенденцію до зниження концентрації інсуліну в сироватці крові корів у перші тижні лактації порівняно з глибокотільними. Разом з тим, у корів під час першого періоду дослідження мінімальне і максимальне значення похибки середнього квадратичного відхилення ($M \pm \sigma$) були значно більшими у сухостійних і лак-

туючих корів. Також у лактуючих тварин під час першого періоду дослідження, спостерігали підвищення кількості інсуліну у 3,62 рази ($p < 0,05$). На думку А. Steen et al. [11], гетерогенність показників інсуліну і глюкози у корів свідчить про порушення метаболічної адаптації, що є характерним для тварин з кетозом та жировим переродженням печінки.

Цифрові значення кількості ІЛ-4 були вищими у корів під час першого періоду дослідження, однак вірогідно значимою така різниця виявилася лише у корів, які знаходилися на 2–6-му місяцях лактації. На нашу думку, це пов'язано з відносною стабілізацією цього показника в цей період. Також встановлений нами вищий рівень ІЛ-4 в крові корів під час першого періоду дослідження ймовірно є зв'язуючою ланкою між порушенням рубцевого травлення та збільшенням захворюваності у ділянці пальця у таких тварин. Так W.A. Ferens et al. [12] встановили, що бактеріальні токсини, які всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту, здатні затримувати захисну відповідь організму корів шляхом індукції цитокінів другого типу (ІЛ-4, ІЛ-10).

Таблиця 1

Зміни показників вуглеводного обміну у корів

№ п/п	Показники	Період дослідження		Фізіологічний стан		
				Сухостій	1 міс. лакт.	4–6 міс. лакт.
1.	Інсулін мкО/мл	1	$M \pm m$	10,75±2,36	4,4±0,82*	15,94±4,2*
			σ	7,8	2,46	13,37
		2	$M \pm m$	2,95–18,55	1,94–6,86	2,57–29,31
			σ	9,92±2,29	6,61±1,07	11,36±2,43
2.	Глюкоза ммоль/л	1	$M \pm m$	2,78±0,14	2,69±0,22	2,86±0,2
			σ	0,48	0,65	0,64
		2	$M \pm m$	2,8±0,14	2,57±0,18	2,64±0,15
			σ	0,38	0,58	0,46
3.	Кортизол нмоль/л	1	$M \pm m$	137,6±25,8	162,3±42,9	155,7±30,5
			σ	85,6	128,6	91,4
		2	$M \pm m$	52,0–233,2	33,7–290,9	64,3–247,1
			σ	140,5±30,2	130,6±39,5	84,6±27,9
4.	ІЛ-4 пг/мл	1	$M \pm m$	2,75±0,45	2,9±0,51	2,33±0,14**
			σ	1,49	1,53	0,43
		2	$M \pm m$	1,26–4,24	1,37–4,43	1,9–2,76
			σ	2,06±0,12	1,96±0,17	1,94±0,1
			$M \pm m$	0,35	0,55	0,33
			σ	1,71–2,41	1,41–2,51	1,61–2,27

Примітка. * – $p < 0,05$, порівняно з попереднім фізіологічним станом;

** $p < 0,05$, порівняно з другим періодом дослідження

Характерні зміни гормонального статусу у високопродуктивних корів відмічали й інші автори. Так, S.S. Block et al. [13] встановили, що негативний енергетичний баланс у корів на початку лактації супроводжується підвищенням концентрації гормону росту та зменшенням інсуліну. Зменшення поживності раціону чи кількості споживаного корму призводило до поглиблення названих змін. Внутрішньовенні інфузії інсуліну в

цей період призводили до восьмикратного збільшення його кількості у крові, проте рівень глюкози при цьому не змінювався [14].

На схильність жуйних до розвитку кетозу в період до і після отелу також вказують С. Schlumbohn et al. [15]. Такі зміни автори пов'язують із порушенням інсулін-опосередкованих інгібіції ліполізу та використання глюкози тканинами орга-

нізму, як наслідок розвитку інсуліно-резистентності.

Інсуліно-резистентність є важливим патогенетичним фактором розвитку ламініту у коней [16]. На думку авторів, зменшення ефективності інсуліну призводить до підвищення активності тромбоксану A₂, що підвищує схильність тварин до периферійної вазоконстрикції. Такі зміни погіршують мікроциркуляцію у ділянці копита, що призводить до розвитку ламініту.

Багато авторів вказують на високу ефективність використання глюкози та інсуліну з метою нормалізації метаболічного статусу високопродуктивних корів [17–19]. На нашу думку, наведені дані та результати проведених досліджень свідчать про те, що виявлені порушення гормонального і вуглеводного обміну є важливою ланкою патологічного ланцюга розвитку ламініту та його ускладнень у таких тварин.

Висновки та перспективи подальших досліджень. 1. Високий вміст концентратів у раціонах

високопродуктивних корів призводить до порушення гормонального статусу організму тварин, обумовлює високу гетерогенність показників інсуліну і глюкози, що свідчить про порушення метаболічної адаптації.

2. Розвиток інсулін-резистентності як однієї із форм порушення метаболічної адаптації є важливою складовою патогенетичного механізму розвитку ламініту та його ускладнень у високопродуктивних корів.

3. Високий рівень ІЛ-4 у сироватці крові ймовірно є важливою зв'язуючою ланкою між порушенням рубцевого травлення та збільшенням захворюваності у ділянці пальця у корів.

Оскільки порушення гормонального та вуглеводного статусу можуть відігравати важливу роль у розвитку ламініту та його ускладнень у високопродуктивних корів, заслуговує на увагу подальше вивчення причин і патогенезу названих метаболічних зрушень з метою розробки ефективних методів їх профілактики та лікування.

Література

1. Schwalm J.W. Relationship of insulin concentration to blood metabolites in the dairy cow / J.W. Schwalm, L.H. Schultz // J. Dairy Sci. – 1976. – Feb. – № 59 (2). – P. 255–261.
2. Effect of insulin and growth hormone on plasma leptin in periparturient dairy cows / B.J. Leury, L.H. Baumgard, S.S. Block et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2003. – Nov. – № 285 (5). – P. 1107–1115
3. Shingu H. Breed differences in growth hormone and insulin secretion between lactating Japanese Black cows (beef type) and Holstein cows (dairy type) / H. Shingu, K. Hodate, S. Kushibiki // Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol. – 2002. – Aug. – №132 (4). – P. 493–504.
4. Relationship between serum TNF activity and insulin resistance in dairy cows affected with naturally occurring fatty liver / H. Ohtsuka, M. Koiwa, A. Hatsugaya [et al.] // J. Vet. Med. Sci. – 2001. – Sep. – №63 (9). – P. 1021–1025.
5. Hayirli A. Effects of slow-release insulin on production, liver triglyceride, and metabolic profiles of Holsteins in early lactation / A. Hayirli, S.J. Bertics, R.R. Grummer / J. Dairy Sci. – 2002. – Sep. – № 85(9). – P. 2180–2191.
6. Influence of pro-inflammatory (IL-1 alpha, IL-6, TNF-alpha, IFN-gamma) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines on chondrocyte function / A.J. Schuerwegh, E.J. Dombrecht, W.J. Stevens [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2003. – Sep. – № 11(9). – P.681–687.
7. Prolongation of sheep corneal allograft survival by transfer of the gene encoding ovine IL-12-p40 but not IL-4 to donor corneal endothelium / S. Klebe, D.J. Coster, P.J. Sykes [et al.] // J. Immunol. – 2005. – Aug. 15. – № 175(4). – P. 2219–2226.
8. Expression of interleukin 4, interleukin 4 splice variants and interferon gamma mRNA in calves experimentally infected with Fasciola hepatica / A.S. Waldvogel, M.F. Lepage, A. Zakher [et al.] // Vet. Immunol. Immunopathol. – 2004. – Jan. – №97 (1-2). – P. 53–63.
9. Harman J. The role of nutritional therapy in the treatment of equine Cushing's syndrome and laminitis / J. Harman, Ward M. // Altern. Med. Rev. – 2001. – Sep. – № 6. Suppl. – P. 4–16.
10. Козій В.І. Залежність рівня захворюваності у ділянці пальця від стану годівлі та рубцевого травлення у високопродуктивних корів / В.І. Козій, О.В. Чуб, В.В. Сахнюк // Вісник Сумського націон. аграр. ун-ту. – 2004. – Вип. 7(12). – С. 77–80.
11. Steen A. Glucose and insulin responses to glucagon injection in dairy cows with ketosis and fatty liver / A. Steen, H. Gronstol, P.A. Torjesen // Zentralbl. Veterinarmed. A. – 1997. – Dec. – №44 (9-10). – P. 521–530.
12. Induction of type 2 cytokines by a staphylococcal enterotoxin superantigen / W.A. Ferens, W.L. Goff, W.C. Davis [et al.] // J. Nat. Toxins. – 1998. – Oct. – №7 (3). P. 193–213.
13. Athanasiou V.N. Effect of fasting on plasma metabolites and hormones in lactating dairy cows / V.N. Athanasiou, R.W. Phillips // Am. J. Vet. Res. – 1978. – Jun. – № 39(6). – P. 957–960.
14. Smith T.R. Metabolic characteristics of induced ketosis in normal and obese dairy cows / T.R. Smith, A.R. Hippen, D.C. Beitz [et al.] // J. Dairy Sci. – 1997. – Aug. – № 80(8). – P. 1569–1581.
15. Schlumbohm C. Effect of insulin on glucose and fat metabolism in ewes during various reproductive states in normal and hypocalcemia / C. Schlumbohm, H.P. Sporleder, H. Gurtler, [et al.] // Dtsch. Tierarztl. Wochenschr. – 1997. – Sep. – № 104(9). – P. 359–365.
16. Field J.R. Equine laminitis – another hypothesis for pathogenesis / J.R. Field, L.B. Jeffcott Med. Hypotheses. – 1989. – Nov. – № 30(3). – P. 203–210.
17. Therapeutic effects of simultaneous use of glucose and insulin in ketotic dairy cows / T. Sakai, T. Hayakawa, M. Hamakawa [et al.] // J. Dairy Sci. – 1993. – Jan. – № 76(1). – P. 109–114.
18. Hayirli A. Effects of slow-release insulin on production, liver triglyceride and metabolic profiles of Holsteins in early lactation / A. Hayirli, S.J. Bertics, R.R. Grummer // J. Dairy Sci. – 2002. – Sep. – № 85(9). – P. 2180–2191.
19. Шепетуха А. Інсулін при захворюваннях жуйних / А. Шепетуха // Здоров'я тварин і ліки. – 2006. – № 6(55). – С. 21.