

Концентрация инсулиноподобного фактора роста 1 в крови и ее связь с биохимическим профилем у коров с разной функциональной активностью яичников после первого отела*

И. Ю. ЛЕБЕДЕВА, О. С. МИТЯШОВА

Федеральный исследовательский центр животноводства - ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста, пос. Дубровицы, 60, Подольск, Московская обл., 142132, Российская Федерация

Резюме. Изучено содержание инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) в крови и его ассоциация с биохимическим статусом у коров-первотелок с разным функциональным состоянием яичников в первую треть лактации для выяснения роли этого гормона в длительном торможении развития овариальных фолликулов. Кровь для анализа отбирали через 1, 3, 5, 7 и 13 недель после отела. Оценку овариальной активности проводили путем ректального исследования и УЗИ через 7 и 13 недель. Первотелок разделили на 3 группы: I – с нормальным функциональным состоянием яичников ($n = 20$); II – с умеренной депрессией функции яичников ($n = 11$); III – с глубокой депрессией функции яичников ($n = 10$). Содержание ИФР1 в крови первотелок I группы возрастало к 13 неделе после отела, по сравнению с таковым через 3 недели, в 2,3 раза. У животных II группы уровень ИФР1 был низким до 7 недель ($1,49 \pm 0,16$ нмоль/л), а через 13 недель лактации повышался в 2,9 раза. Через 7 недель после отела концентрация ИФР1 в крови особей I группы была в 3,1 раза выше, чем во II группе. У коров III группы величина этого показателя через 3 и 7 недель после отела была больше, чем у первотелок II группы, соответственно в 3,7 и 4,5 раза. Содержание ИФР1 в крови на разных стадиях лактации у животных различных групп было положительно связано с концентрацией эстрадиола-17 β , а также с содержанием прогестерона в I группе через 3 недели лактации, во II группе – через 5 недель. У коров I группы обнаружена зависимость между концентрацией ИФР1 в крови и показателями функционального состояния печени. При этом у животных III группы повышенное содержание ИФР1 было связано с увеличенной концентрацией глобулинов в крови.

Ключевые слова: первотелки черно-пестрой породы, первый триместр лактации, депрессия функции яичников, инсулиноподобный фактор роста 1, биохимические показатели крови.

Сведения об авторах: И. Ю. Лебедева, доктор биологических наук, зав. лабораторией (e-mail: irledv@mail.ru); О. С. Митяшова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник (e-mail: mityashova_o@mail.ru)

Для цитирования: Лебедева И. Ю., Митяшова О. С. Концентрация инсулиноподобного фактора роста 1 в крови и ее связь с биохимическим профилем у коров с разной функциональной активностью яичников после первого отела // Достижения науки и техники АПК. 2023. Т. 37. № 12. С. 24–31. doi: 10.53859/02352451_2023_37_12_24

*работа выполнена по государственному заданию (тема 0445-2021-0004).

Concentration of insulin-like growth factor 1 in the blood and its relationship with the biochemical profile in cows with different ovarian functional activities after the first calving

I. Yu. Lebedeva, O. S. Mityashova

Federal Research Center for Animal Husbandry named after Academy Member L.K. Ernst, pos. Dubrovitsy, 60, Podol'sk, Moskovskaya obl., 142132, Russian Federation

Abstract. The content of insulin-like growth factor 1 (IGF1) in the blood and its association with the biochemical status of primiparous cows with different functional states of the ovaries during the first third of lactation were studied to clarify the role of this hormone in the long-term inhibition of the development of ovarian follicles. At 1, 3, 5, 7 and 13 weeks after calving, the blood was taken from the animals for analysis. The ovarian activity was assessed using rectal examination and ultrasound after 7 and 13 weeks. Primiparous cows were divided into 3 groups: I – with a normal functional state of the ovaries ($n = 20$); II – with moderate depression of the ovarian function ($n = 11$); III – with deep depression of the ovarian function ($n = 10$). The content of IGF1 in the blood of primiparous cows of group I increased 2.3 times by the 13th week after calving compared with that after 3 weeks. In animals of group II, the level of IGF1 was low until the 7th week (1.49 ± 0.16 nmol/l); and then rose by 2.9 times after 13 weeks of lactation. Seven weeks after calving, the concentration of IGF1 was 3.1 times higher in the blood of individuals of group I than of group II. In cows of group III, this concentration after 3 and 7 weeks after calving was 3.7 and 4.5 times, respectively, higher than that in primiparous cows of group II. The content of IGF1 in the blood was positively associated with the content of estradiol-17 β at different stages of lactation in animals of different groups, as well as with the content of progesterone in group I - after 3 weeks and in group II - after 5 weeks of lactation. Only in cows of group I was a relationship found between the concentration of IGF1 in the blood and indicators of the liver functional state. Concurrently, in animals in group III, increased levels of IGF1 were associated with increased levels of globulins in the blood.

Keywords: primiparous cows of the black-and-white breed, the first trimester of lactation, depression of the ovarian function, insulin-like growth factor 1, biochemical blood parameters.

Author Details: I. Yu. Lebedeva, D. Sc. (Biol.), head of laboratory (e-mail: irledv@mail.ru); O. S. Mityashova, Cand. Sc. (Biol.), senior research fellow (e-mail: mityashova_o@mail.ru)

For citation: Lebedeva IYu, Mityashova OS. [Concentration of insulin-like growth factor 1 in the blood and its relationship with the biochemical profile in cows with different ovarian functional activities after the first calving]. Dostizheniya nauki i tekhniki APK. 2023;37(12): 24–31. Russian. doi: 10.53859/02352451_2023_37_12_24

Во время перехода от поздней стельности к лактации метаболическая система молочных коров испытывает значительную нагрузку, что отражается на работе других физиологических систем [1]. В этот период, вследствие приоритетной поддержки лактационных потребностей, в организме животных происходит ряд изменений, в первую очередь, фор-

мирование отрицательного энергетического баланса и модификация интенсивности и направленности обменных процессов. После отела они могут вызывать торможение возобновления полового цикла, а в некоторых случаях – состояние длительного анэструса [2, 3]. При этом продолжительность послеродового анэструса зависит от различных нарушений в развитии

антральных фолликулов, которые приводят либо к их атрезии, либо к образованию фолликулярной кисты [4].

Длительный анэструс, как правило, связан с гипофункцией (функциональной депрессией) яичников, которую в англоязычной литературе принято называть «неактивные яичники» [5]. Остановка развития антральных фолликулов может происходить на двух стадиях: на этапе инициации роста когорты фолликулов (до 4 мм в диаметре), что соответствует глубокой овариальной гипофункции, и на стадии селекции доминантного фолликула (до 8...9 мм в диаметре), что соответствует умеренной овариальной гипофункции [4, 6].

Послеродовой анэструс, вызванный расстройством активности яичников, в том числе их гипофункцией, широко распространен у коров молочного направления продуктивности [2, 7]. Функциональная депрессия яичников, особенно ее глубокая форма, чаще встречается у первотелок, чем у полновозрастных коров [8]. Такая особенность может быть обусловлена определенными различиями в обмене веществ у животных в первую и последующие лактации [9]. Недавно была продемонстрирована связь между показателями липидного, углеводного, аминокислотного и минерального обмена в крови и фолликулярной жидкости и наличием овариальной гипофункции/неактивных яичников у молочных коров в послеродовой период [3, 5, 10]. Это указывает на метаболические нарушения, как на основную причину такого репродуктивного расстройства.

Печень, которая выполняет у млекопитающих важные метаболические функции, в первую очередь подвергается дополнительному напряжению, сопутствующему началу лактации [11]. При этом она связана с яичниками через систему кровообращения и, следовательно, может влиять на фолликулы, пронизанные кровеносными сосудами. Установлено, что нарушение функций печени обуславливает задержку активации яичников после отела и снижает воспроизводительную способность коров [12], а также приводит к изменению биохимического состава фолликулярной жидкости и снижению качества ооцитов [13]. У коров черно-пестрой породы гипофункция яичников ассоциирована с нарушениями в работе печени, которые в наибольшей степени проявлялись у первотелок с глубокой формой овариальной депрессии [8].

Синтезируемый печенью гормон – инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР1) – один из наиболее известных регуляторов репродуктивной функции самок, который опосредует влияние этого органа на фертильность коров [14]. Поступающий с кровью ИФР1 необходим для завершения роста и созревания овариальных фолликулов, поэтому снижение его уровня у животных с отрицательным энергетическим балансом или с жировым гепатозом сопряжено с нарушением фолликулярной активности яичников и ухудшением воспроизводительной способности особей [15]. Кроме того, показана ассоциация пониженного содержания ИФР1 в крови животных с продолжительным послеродовым анэструсом, а также с наличием неактивных яичников через 8 недель лактации [5, 15]. Однако остается неясной роль ИФР1 в формировании разных форм гипофункции яичников, особенно при более длительном сохранении этого состояния.

Цель исследований – изучить содержание ИФР1 в крови, а также его ассоциацию с биохимическим статусом у молочных коров-первотелок с разным уровнем депрессии функциональной активности яичников в первую треть лактации для выяснения роли этого гор-

мона в длительном торможении развития овариальных фолликулов.

Условия, материалы и методы. В эксперименте использовали коров-первотелок черно-пестрой голштинизированной породы ($n=41$), которых содержали в экспериментальном хозяйстве «Клёново-Чегодаево» (г. Москва) в 2018 г. В исследование не включали особей с клиническими проявлениями послеотельных акушерско-гинекологических заболеваний (эндометриты, миометриты, сальпингоофориты, спайки), а также с клиническими признаками заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ (кетоз, родовой парез, ламинит и др.). Молочная продуктивность коров в исследованной выборке за первые 100 дней лактации составляла 2323 ± 74 кг. Рацион кормления был одинаковым у всех экспериментальных животных и соответствовал их продуктивности согласно зоотехническим нормам (*Нормы и рационы кормления сельскохозяйственных животных / под ред. А. П. Калашникова, В. И. Фисинина, В. В. Щеглова и др. М.: Россельхозакадемия, 2003, 456 с.*).

Основной причиной метаболического стресса в послеродовой период служит отрицательный энергетический баланс, который обычно длится до 40...50 дней после отела [1], но может сохраняться и в течение 14 недель лактации. Поэтому в нашем исследовании кровь на анализ брали с 1 по 7 неделю после отела с частотой 1 раз в 2 недели. Кроме того, ее отбирали через 13 недель лактации, когда энергетический баланс у большинства животных становится положительным. Забор крови проводили перед утренним кормлением из хвостовой вены с использованием вакуумной системы Арехlab. После получения сыворотки образцы замораживали и хранили при -20°C или -70°C (для определения ИФР1).

Оценку овариальной активности и состояния репродуктивных органов осуществляли путем ректального исследования и с использованием УЗИ сканера WED 300W («Петролазер», Россия) с линейным датчиком 7,5 МГц. Первое исследование яичников проводили через 7 недель после отела для подтверждения наличия устойчивой гипофункции, а не кратковременной задержки овариальной цикличности. После этого первотелок разделили на 3 группы согласно классификации Вилтбанк с соавт. [4], как было описано ранее [3, 8]: I ($n = 20$) – животные с нормальным функциональным состоянием яичников, что подтверждалось наличием фолликулов > 9 мм в диаметре и желтых тел; II ($n = 11$) – особи с умеренной депрессией функции яичников, не содержащих желтые тела и фолликулы диаметром > 8 мм; III ($n = 10$) – животные с глубокой депрессией функции яичников, не содержащих желтые тела и фолликулы диаметром $> 3...4$ мм. Через 13 недель лактации проводили повторное УЗИ яичников, в котором в основном был подтвержден первоначальный диагноз, за исключением II группы, где у некоторых особей наблюдали восстановление овариальной цикличности. Молочная продуктивность животных в сравниваемых группах за первые 100 дней лактации достоверно не различалась и в I группе составляла 2429 ± 98 кг, во II – 2315 ± 119 кг, в III – 2068 ± 191 кг.

В образцах сыворотки крови определяли концентрацию общего белка, альбуминов, глобулинов, мочевины, глюкозы, креатинина, билирубина, триглицеридов, холестерина, фосфолипидов, а также активность ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Для определения

биохимических показателей крови использовали автоматический биохимический анализатор ChemWell (Awareness Technology, США) и реагенты фирмы «Analyticon Biotechnology AG» (Германия) и «Spinreact» (Испания). Содержание ИФР1 в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием планшетного спектрофотометра Униплан («Пикон», Россия) и наборов реагентов фирмы «Cusabio» (Китай). Для мониторинга возобновления овариальной цикличности методом ИФА определяли концентрацию в крови прогестерона (P4) и эстрадиола-17 β (E2) с использованием наборов «НВО Иммунотех» (Россия). Чувствительность метода для ИФР1 составляла 0,12 нмоль/л, для эстрадиола-17 β – 30 пмоль/л, для прогестерона – 0,4 нмоль/л. Все анализы проводили в двух повторностях, коэффициент вариации не превышал 17 %.

Данные биохимического анализа и ИФА, распределенные по трем сравниваемым группам, обрабатывали методом дисперсионного анализа с повторными измерениями (repeated measures ANOVA) с использованием программы SigmaStat 4.0 (Systat Software, Inc.) и выражали как средние значения $\pm$ стандартные ошибки. Внутригрупповым фактором (фактором повторных измерений) служил период времени после отела, межгрупповым фактором – принадлежность коров к одной из трех групп в соответствии с функциональным состоянием яичников. Оценку достоверности различий между сравниваемыми средними значениями проводили с использованием критерия Тьюки (Tukey's test), при этом за минимальный уровень значимости принимали $p < 0,05$. Наличие ассоциаций между концентрациями ИФР1 и половых стероидных гормонов, а также биохимическими показателями крови коров с разным функциональным состоянием яичников определяли путем вычисления корреляционных отношений с использованием коэффициента Пирсона (Pearson coefficient r). Предварительная проверка данных с использованием критерия Шапиро-Уилка показала нормальность распределения сравниваемых выборок (коэффициент согласия Кендалла варьировал от 0,910 до 0,988 при $p > 0,05$).

Результаты и обсуждение. Содержание ИФР1 в крови первотелок с нормальным функциональным состоянием яичников (I группа) было самым низким через 1...3 недели после отела (2,91...2,92 нмоль/л), а затем постепенно возрастало (в 2,3 раза, $p < 0,001$) к 13 неделе лактации (рис. 1). У животных с умеренной овариальной гипопункцией (II группа) минимальный уровень ИФР1 сохранялся вплоть до 7 недель послеродового периода (1,49 $\pm$ 0,16 нмоль/л), после чего наблюдалось его повышение в 2,9 раза ($p < 0,05$) через 13 недель лактации. При этом через 7 недель после отела концентрация ИФР1 в крови особей I группы была в 3,1 раза выше, чем во II группе ($p < 0,05$). У коров с глубокой гипопункцией яичников (III группа) величина этого показателя через 7 недель лактации была значительно выше, чем через 1 неделю (6,72 $\pm$ 1,57 против 2,81 $\pm$ 0,81 нмоль/л), но существенно не изменялась с 3 по 7 недель. Кроме того, через 3 и 7 недель после отела содержание ИФР1 в крови первотелок III группы в 3,7 и 4,5 раза соответственно превышало ($p < 0,05$) величину этого показателя у первотелок II группы.

Динамика изменения концентрации прогестерона в крови первотелок в послеродовой период соответствовала функциональному состоянию яичников (рис. 2). Во всех трех группах самый низкий уровень

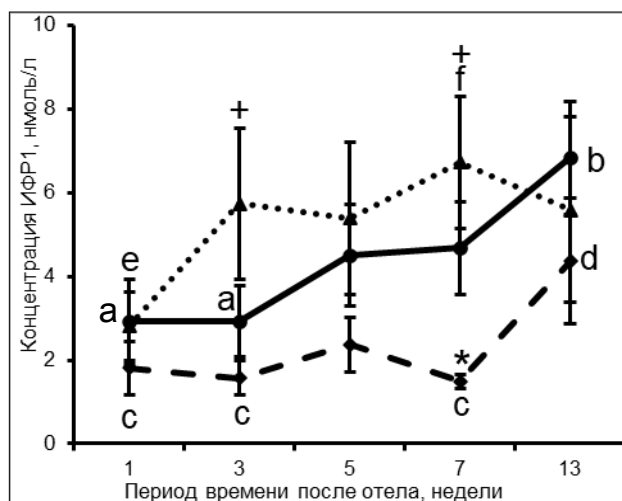


Рис. 1. Концентрация инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) в различные периоды после отела в крови коров-первотелок с разным уровнем депрессии функциональной активности яичников: —●— I группа, —■— II группа, —▲— III группа; при отсутствии одинаковых буквенных индексов средние значения достоверно различаются внутри группы ($p < 0,001...0,05$); * $p < 0,05$ – различия достоверны, по сравнению с I группой; ** $p < 0,05$ – различия достоверны, по сравнению со II группой.

этого гормона наблюдали через 1...3 недели после отела (0,63...2,22 нмоль/л). В I группе рост величины этого показателя (в 20 раз, $p < 0,05$) происходил к 7 неделе лактации, во II группе аналогичное, но менее выраженное (в 10 раз, $p < 0,05$), изменение наблюдали только через 13 недель. В III группе содержание прогестерона в крови не изменялось вплоть до конца эксперимента. Как следствие, через 13 недель лактации концентрация прогестерона в I группе была в 5 и 43 раза выше ($p < 0,001$), чем во II и III группах соответственно.

Значительных изменений в содержании эстрадиола-17 β в крови коров с разной активностью яичников в динамике послеродового периода не выявлено (рис. 3). Тем не менее, через 3 недели лактации концентрация этого гормона у животных III группы была в 3,3 раза выше ($p < 0,01...0,05$), чем в I и II группах.

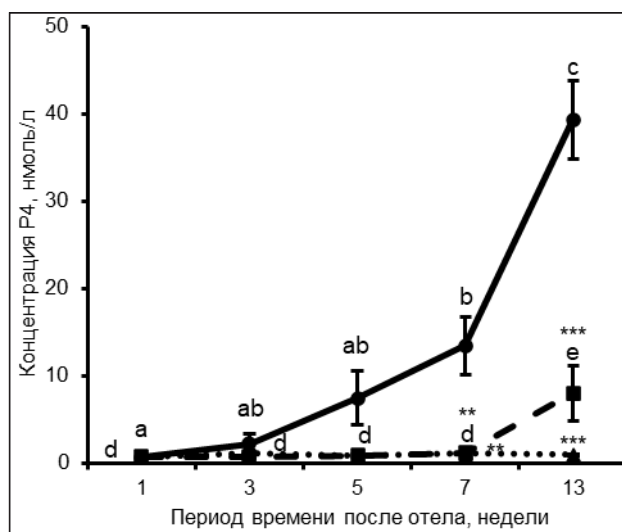


Рис. 2. Концентрация прогестерона (P4) в различные периоды после отела в крови коров-первотелок с разным уровнем депрессии функциональной активности яичников: —●— I группа, —■— II группа, —▲— III группа; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – различия достоверны, по сравнению с I группой (остальные обозначения те же, что и на рис. 1).

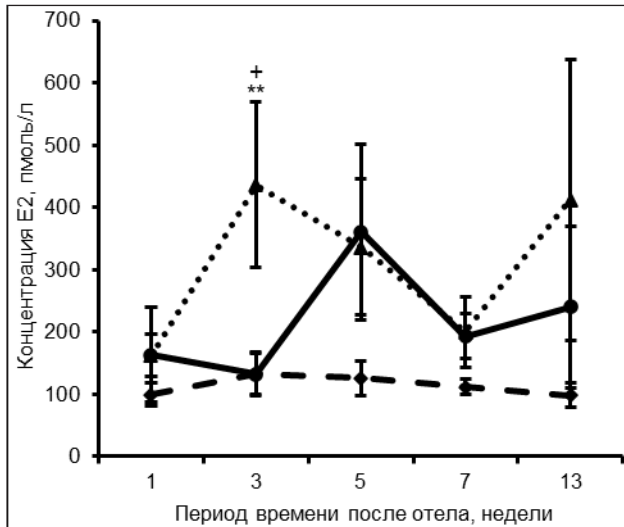


Рис. 3. Концентрация эстрадиола-17β (E2) в различные периоды после отела в крови коров-первотелок с разным уровнем депрессии функциональной активности яичников: —●— I группа, —■— II группа, ...▲... III группа (обозначения те же, что и на рис. 1 и 2).

Содержание ИФР1 в крови через 1 неделю лактации было положительно связано с концентрацией эстрадиола-17β во всех группах, через 3 недели – в I и III группах, через 5 недель – во II и III группах, через 7 недель – в I и III группах (табл. 1). Содержание этого

Таблица 1. **Взаимосвязь между концентрациями ИФР1 и половых стероидных гормонов в крови коров-первотелок с разным уровнем депрессии функциональной активности яичников в различные периоды после отела**

Показатель		Коэффициент корреляции (r)		
		I группа n = 20	II группа n = 11	III группа n = 10
1 неделя после отела				
ИФР1	E2	0,832***	0,850***	0,947***
3 недели после отела				
ИФР1	E2	0,617**	0,317	0,883***
ИФР1	P4	0,587**	0,300	0,481
5 недель после отела				
ИФР1	E2	0,125	0,966***	0,859**
ИФР1	P4	0,104	0,778**	-0,210
7 недель после отела				
ИФР1	E2	0,826***	0,293	0,684*

Достоверность r: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

гормона также положительно коррелировала с концентрацией прогестерона у коров I группы – через 3 недели лактации и у коров II группы – через 5 недель.

Таблица 2. **Взаимосвязь между концентрацией ИФР1 в крови и биохимическими показателями у коров-первотелок с разным уровнем депрессии функциональной активности яичников в различные периоды после отела**

Показатель		Коэффициент корреляции (r)		
		I группа (n = 20)	II группа (n = 11)	III группа (n = 10)
1 неделя после отела				
ИФР1	мочевина	0,447*	0,140	-0,435
ИФР1	общий холестерин	0,486*	-0,423	-0,338
ИФР1	фосфолипиды	0,509*	0,028	-0,277
3 недели после отела				
ИФР1	мочевина	0,118	-0,197	0,633*
ИФР1	глобулины	-0,121	0,199	0,634*
5 недель после отела				
ИФР1	АЛТ	-0,134	-0,397	-0,654*
ИФР1	АСТ/АЛТ	0,054	0,068	0,721*
7 недель после отела				
ИФР1	АСТ/АЛТ	-0,367	0,073	0,708*
ИФР1	глобулины	-0,466*	0,135	0,319
13 недель после отела				
ИФР1	глобулины	-0,529*	-0,425	0,103

Достоверность r: * $p < 0,05$.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии у коров I группы положительной связи между концентрацией ИФР1 в крови и содержанием мочевины, общего холестерина и фосфолипидов через 1 неделю после отела и отрицательной с концентрацией глобулинов через 7 и 13 недель (табл. 2). В то же время у животных III группы такие корреляции не выявлены, за исключением положительной ассоциации этого гормона с мочевиной через 3 недели лактации. Напротив, у этих особей через 3 недели после отела обнаружена положительная связь содержания ИФР1 в крови с концентрацией глобулинов, которая сохранялась и через 5 недель ($r = 0,578$, $p < 0,1$). Кроме того, в III группе концентрация ИФР1 была отрицательно связана с активностью аланинаминотрансферазы (АЛТ) через 5 недель лактации и положительно с величиной коэффициента де Ритиса (соотношением активностей аспаратаминотрансферазы (АСТ) и АЛТ) через 5 и 7 недель. При этом содержание ИФР1 у животных с умеренной гипофункцией яичников не коррелировало ни с одним из перечисленных показателей.

Далее мы проанализировали динамику изменений в послеродовой период тех биохимических показателей, для которых в III группе была обнаружена взаимосвязь с уровнем ИФР1. Данные по содержанию мочевины в крови не рассматривали, поскольку различий между сравниваемыми группами выявлено не было.

Содержание глобулиновой фракции белков в крови

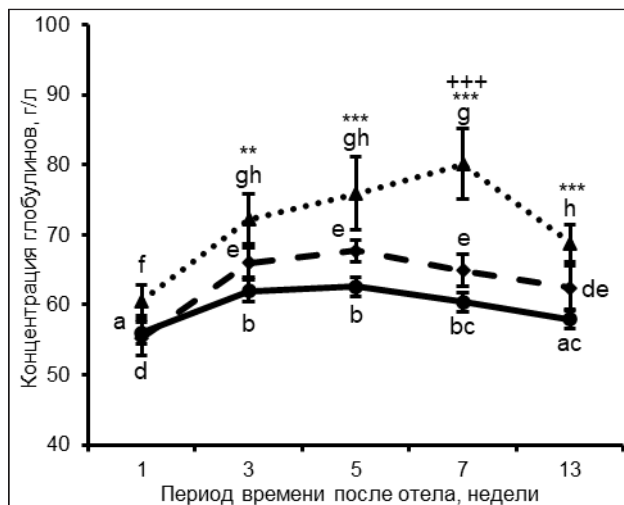


Рис. 4. Концентрация глобулинов в различные периоды после отела в крови коров-первотелок с разным уровнем депрессии функциональной активности яичников: — I группа, — II группа, — III группа; *** $p < 0,001$ – различия достоверны, по сравнению со II группой (остальные обозначения те же, что и на рис. 1 и 2). и затем снижалось к 13 неделе, достигая при этом исходного значения только у особей в I и II группах (рис. 4). У животных с глубокой овариальной депрессией концентрация глобулинов в крови с 3 по 13 неделю была в 1,2...1,3 раза выше ($p < 0,001...0,01$), чем у коров с нормальной активностью яичников. Кроме того, через 7 недель лактации величина этого показателя у особей III группы в 1,2 раза ($p < 0,001$) превышала таковую у коров с умеренной формой овариальной гипофункции.

Активность АЛТ в крови коров-первотелок I группы была самой низкой через 3 недели лактации ($11,3 \pm 0,9$ МЕ/л), затем она возрастала в 1,5 раза ($p < 0,001$) к 7 неделе (рис. 5). У животных II группы постепенное повышение активности этой трансферазы (в 1,6 раза, $p < 0,01$) происходило медленнее – между 1 и 13 неделями после отела (с $12,2 \pm 1,3$ до $19,8 \pm 1,9$ МЕ/л). При этом через 3 недели после отела во II группе она была в 1,3 раза выше ($p < 0,05$), чем в I группе. В то же время у первотелок с глубокой овариальной гипофункцией наиболее низкую активность АЛТ в крови наблюдали с 3 по 7 неделю послеродового периода ($11,5...12,3$ МЕ/л), к 13 неделе она повышалась в 1,6 раза ($p < 0,05$). Кро-

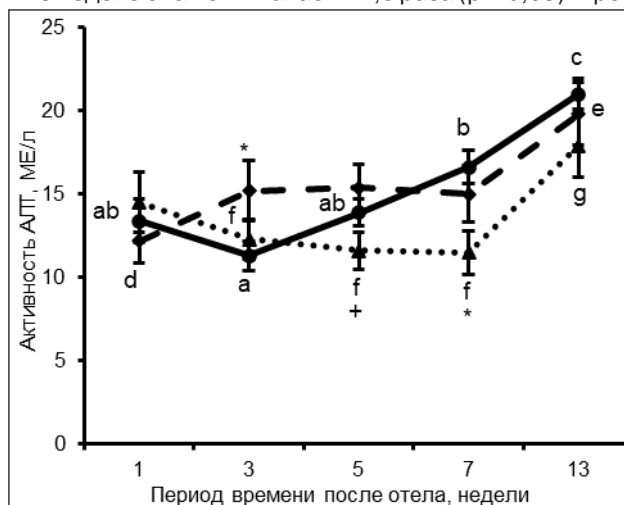


Рис. 5. Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) в различные периоды после отела в крови коров-первотелок с разным уровнем депрессии функциональной активности яичников: — I группа, — II группа, — III группа (обозначения те же, что и на рис. 1).

ме того, у особей III группы величина этого показателя была в 1,3...1,4 раза ниже ($p < 0,05$), чем у животных I группы (через 7 недель лактации) и II группы (через 5 недель).

Соотношение АСТ/АЛТ у коров I группы было самым высоким через 3 недели после отела ($7,88 \pm 0,83$), к 5 неделе оно уменьшалось в 1,3 раза ($p < 0,05$) и затем продолжало понижаться (в 2,5 раза, $p < 0,001$) до 13 недели (рис. 6). Во II группе величина этого показателя была максимальной через 1 неделю лактации ($7,73 \pm 1,70$), через 5 недель снижалась в 1,8 раза ($p < 0,01$) и далее не изменялась. У первотелок с глубокой депрессией яичников коэффициент де Ритиса оставался высоким вплоть до 5 недели после отела ($7,27 \pm 1,32$) и существенно снижался только к 13 неделе (в 1,9 раза, $p < 0,05$). При этом во II группе соотношение АСТ/АЛТ было в 1,5...1,7 раза меньше ($p < 0,05$), чем в I (через 3 недели) и III группах (через 5 недель).

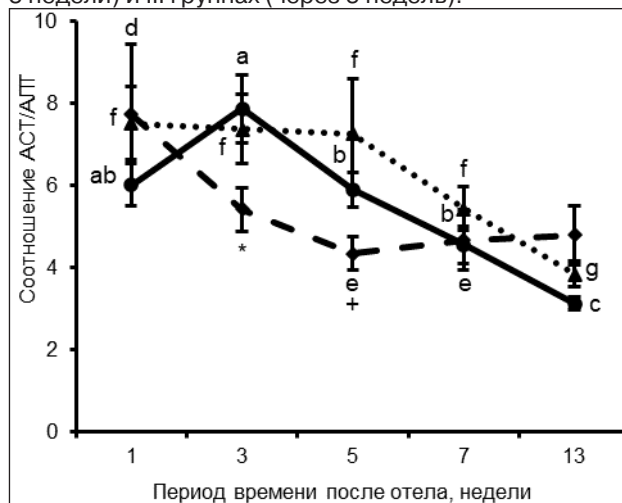


Рис. 6. Соотношение активностей аспартатамино-трансферазы и аланинаминотрансферазы (АСТ/АЛТ) в различные периоды после отела в крови коров-первотелок с разным уровнем депрессии функциональной активности яичников: — I группа, — II группа, — III группа (обозначения те же, что и на рис. 1).

Постепенное повышение после отела содержания ИФР1 в крови коров с нормальным функциональным состоянием яичников было в целом сходно с динамикой его изменения, выявленной другими исследователями [16]. Ранее было показано, что пониженная концентрация ИФР1 в крови коров связана с задержкой восстановления полового цикла, а также с наличием неактивных яичников через 8 недель лактации [5, 15]. В нашем исследовании сходная связь наблюдалась у первотелок с умеренной гипофункцией, у которых повышение концентрации прогестерона, свидетельствующее о возобновлении овариальной цикличности, происходило только к 13-й неделе лактации. Низкое содержание ИФР1 в крови, очевидно, приводило к недостаточному его поступлению в яичники и, как следствие, к слабой поддержке роста и развития фолликулов. Напротив, у первотелок с глубокой овариальной депрессией содержание ИФР1 в крови не было пониженным, а через 3 и 7 недель лактации оно было даже выше, чем у животных с умеренной депрессией. Следовательно, недостаток продукции ИФР1 в ранний послеродовый период не мог служить причиной возникновения глубокой формы устойчивой гипофункции яичников.

Инсулиноподобный фактор роста 1 – важный регулятор функции фолликулярных клеток, который стимулирует секрецию эстрадиола-17 β , пролиферативную

активность и резистентность к апоптозу клеток гранулезы коров [14]. При этом синергетическое действие ИФР1 и фолликулостимулирующего гормона имеет ключевое значение для развития малых антральных фолликулов перед их селекцией. Взаимосвязь концентрации ИФР1 и прогестерона у коров с нормальным функциональным состоянием яичников и с умеренной овариальной депрессией через 3 и 5 недель после отела, соответственно, указывает на возможное участие ИФР1 в активации роста малых антральных фолликулов. Такой рост мог предшествовать образованию доминантного фолликула, его овуляции и последующей секреции прогестерона желтым телом, повышение уровня которого наблюдали через 7 (I группа) и 13 недель лактации (II группа). С другой стороны, наши данные о положительной связи между концентрациями ИФР1 и эстрадиола-17 β свидетельствуют о том, что у первотелок с глубокой гипофункцией яичников повышенная продукция ИФР1 печенью через 3 недели после отела могла обуславливать повышенную овариальную секрецию эстрадиола-17 β , наблюдаемую в это же время.

Ранее было показано, что у коров черно-пестрой породы длительная депрессия функциональной активности яичников сопряжена с нарушениями в функционировании печени, которые наиболее выражены у первотелок с глубокой гипофункцией яичников [8]. Кроме того, известно, что ухудшение функции печени приводит к ослаблению ее способности синтезировать ИФР1 [15]. Тем не менее в обсуждаемом исследовании не было обнаружено снижения продукции этого гормона у первотелок с глубокой овариальной депрессией, хотя у особей с умеренной депрессией его наблюдали с 3-й по 7-ю неделю после отела. Это может свидетельствовать о действии какого-то фактора/факторов, способного индуцировать секрецию ИФР1 печенью на ранней стадии лактации у животных III группы. Для выяснения вопроса о возможных факторах, модулирующих содержание ИФР1 в крови, были изучены особенности его изменения, связанные с биохимическими показателями и возникновением разных форм устойчивой овариальной гипофункции в первую лактацию у коров черно-пестрой породы.

Наличие положительной связи между концентрацией в крови ИФР1 и общего холестерина, а также фосфолипидов и мочевины через 1 неделю лактации свидетельствуют о том, что у первотелок с нормальным функциональным состоянием яичников повышение уровня ИФР1 в крови сразу после отела сопровождалось улучшением функции печени, как показано в работе Бертони и Тревисси [11]. С таким заключением согласуются и опубликованные ранее результаты о взаимосвязи между функциональным состоянием яичников и биохимическими показателями, характеризующими работу печени [8], полученные на тех же коровах-первотелках, что и в представленном исследовании. Нарушение такой связи у особей с обеими формами овариальной депрессии могло быть вызвано, по крайней мере, частично, воспалительными процессами в организме животных. Поскольку в эксперимент не включали только коров с клиническими проявлениями акушерско-гинекологических заболеваний, то их субклинические формы могли встречаться в исследованной популяции животных. Установлено, что снижение фертильности коров, обусловленное субклиническим эндометритом, сопряжено с задержкой возобновления овариального цикла после отела [16] и с уменьшением концентрации

ИФР1 в крови [17], которое в нашем исследовании происходило только в случае первотелок с умеренной гипофункцией яичников. В то же время повышенный уровень ИФР1 в начале лактации у особей с глубокой овариальной депрессией не мог быть связан с эндометритом, несмотря на положительную корреляцию с уровнем глобулинов.

Следует отметить, что неблагоприятные изменения биохимических показателей, характеризующих работу печени (концентрации альбуминов, общего холестерина и билирубина [11]) у первотелок с глубокой овариальной гипофункцией, выявленные ранее [8], не приводили к снижению продукции ИФР1. Кроме того, их величины не коррелировали с содержанием ИФР1 в крови животных III группы. Поэтому был исследован характер послеродового изменения концентрации глобулинов, активности АЛТ и коэффициента де Ритиса, коррелировавших с концентрацией ИФР1 у особей с глубокой депрессией яичников.

На сегодняшний день многочисленными исследованиями было показано, что в организме большинства коров после отела, по крайней мере, в течение нескольких дней, в разной степени протекает системное воспаление [18]. Его показателями служит, в первую очередь, наличие белков острой фазы воспаления, синтезируемых печенью. В том числе, к негативным белкам острой фазы (то есть снижающимся во время воспаления) условно относят альбумины, холестерин (как индикатор уровня липопротеинов) и билирубин, поскольку за его клиренс отвечают ферменты, экспрессия которых снижается в острую фазу [11]. Ранее были опубликованы данные о том, что у исследуемых первотелок с глубокой депрессией овариальной функции в послеродовой период наблюдается снижение уровня альбуминов и холестерина и повышается уровень билирубина [8]. В этой связи можно предположить наличие системного воспаления у первотелок с глубокой овариальной гипофункцией. Интерлейкины, служащие медиаторами воспалительных процессов, способны стимулировать секрецию ИФР1 клетками [19], что могло происходить и в случае протекания у первотелок процессов, связанных с системным воспалением.

Резистентность к инсулину, наблюдаемая у коров молочных пород в послеродовой период, как одно из последствий метаболического стресса, оказывает негативное влияние на фертильность животных [1]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что повышенная активность АЛТ и пониженное соотношение АСТ/АЛТ в крови могут служить маркерами инсулиновой резистентности у человека, тогда как низкий уровень ИФР1 указывает на повышенный риск возникновения этой патологии [20, 21]. В нашем эксперименте низкое содержание ИФР1 в крови было выявлено после отела только у коров с умеренной овариальной депрессией. Хотя оно не коррелировало с активностью АЛТ и соотношением АСТ/АЛТ, именно в этой группе отмечен самый низкий коэффициент де Ритиса с 3-й по 5-ю неделю, что указывает на вклад инсулиновой резистентности в задержку активации яичников у таких животных. Следует отметить, что соотношение АСТ/АЛТ, характеризующее баланс катаболических и анаболических процессов в организме, через 3 недели после отела у коров с умеренной гипофункцией яичников было ниже, чем у животных с нормальным функциональным состоянием яичников. Это указывает на преждевременный сдвиг метаболического баланса в сторону анаболизма у особей II группы, который мог

служить еще одной причиной торможения возобновления овариального цикла.

Выводы. Содержание ИФР1 в крови первотелок с нормальным функциональным состоянием яичников возрастало к 13 неделе после отела, по сравнению с таковым через 3 недели, в 2,3 раза ($p < 0,001$). У животных с умеренной овариальной гипофункцией уровень ИФР1 был низким до 7 недели ($1,49 \pm 0,16$ нмоль/л), затем повышался в 2,9 раза ($p < 0,05$) через 13 недель лактации. Через 7 недель после отела концентрация ИФР1 в крови особей с нормальной активностью яичников была в 3,1 раза выше, чем у животных с умеренной депрессией ($p < 0,05$). У коров с глубокой гипофункцией яичников через 7 недель лактации она была значительно выше, чем через 1 неделю ($6,72 \pm 1,57$ против $2,81 \pm 0,81$ нмоль/л). Кроме того, через 3 и 7 недель после отела содержание ИФР1 в крови таких особей соответственно в 3,7 и 4,5 раза превышало ($p < 0,05$) величину этого показателя у особей с умеренной овариальной гипофункцией. При этом концентрация ИФР1 в крови на разных стадиях лактации у животных различных групп была положительно связана с содержанием эстрадиола-17 β , а у первотелок с нормальным функциональным состоянием яичников через 3 недели и у коров с умеренной овариальной депрессией через 5 недель лактации – с концентрацией прогестерона.

Только у животных с нормальной активностью яичников содержание ИФР1 в крови позитивно коррелировало с показателями функционального состояния печени (концентрация мочевины, общего холестерина и фосфолипидов). У животных с глубокой овариальной гипофункцией повышенное содержание ИФР1 было связано с повышенной концентрацией глобулинов в крови через 3 и 5 недель после отела. Кроме того, у этих особей содержание глобулинов в крови с 3 по 13 неделю лактации было в 1,2...1,3 раза выше ($p < 0,001...0,01$), чем у животных с нормальной активностью яичников, а через 7 недель в 1,2 раза ($p < 0,001$) превышало величину этого показателя у коров с умеренной формой

овариальной гипофункции. В то же время у особей с умеренной депрессией яичников через 3 недели после отела активность АЛТ была в 1,3 раза повышена ($p < 0,05$), а соотношение АСТ/АЛТ было в 1,5 раза понижено ($p < 0,05$), по сравнению с животными без гипофункции.

Таким образом, коровы-первотелки с умеренной гипофункцией яичников характеризуются пониженным содержанием ИФР1 в крови, которое наиболее выражено через 3 и 7 недель после отела и может служить одним из факторов, обуславливающих атрезию антральных фолликулов. Напротив, при глубокой овариальной гипофункции обнаружен повышенный уровень ИФР1 в крови первотелок на ранней стадии лактации, особенно через 3 недели после отела. Связь концентрации ИФР1 с секрецией прогестерона у особей с активными яичниками отмечали раньше (через 3 недели лактации), чем у животных с умеренной гипофункцией (через 5 недель), что может свидетельствовать об участии ИФР1 в активации роста малых антральных фолликулов. Кроме того, у коров с нормальной активностью яичников обнаружена зависимость между содержанием ИФР1 в крови и биохимическими показателями, характеризующими функцию печени. Повышенная концентрация ИФР1 в послеотельный период у животных с глубокой гипофункцией яичников была положительно связана с повышенным содержанием глобулинов в крови, что могло быть следствием системного воспаления. В то же время низкому уровню ИФР1 в крови первотелок с умеренной гипофункцией яичников сопутствовало пониженное соотношение АСТ/АЛТ с 3-й по 5-ю неделю лактации, что указывает на возможную роль резистентности к инсулину, а также преждевременного сдвига метаболического баланса в сторону анаболизма, в задержке восстановления полового цикла. Полученные результаты могут быть использованы с целью создания научной основы для оптимизации подходов к раннему прогнозированию риска возникновения устойчивой овариальной гипофункции у коров-первотелок.

Литература.

1. Fertility and the transition dairy cow / J. R. Roche, C. R. Burke, M. A. Crookenden, et al. // *Reprod. Fertil. Dev.* 2018. Vol. 30. P. 85–100. doi: 10.1071/RD17412.
2. Peter A. T., Vos P. L., Ambrose D. Postpartum anestrus in dairy cattle // *Theriogenology*. 2009. Vol. 71. P. 1333–1342. doi: 10.1016/j.theriogenology.2008.11.012.
3. Липидный обмен и тиреоидный статус у коров-первотелок с разным функциональным состоянием яичников / О. С. Митяшова, А. А. Соломахин, Н. В. Боголюбова и др. // *Достижения науки и техники АПК*. 2020. Т. 34. № 2. С. 69–74. doi: 10.24411/0235-2451-2020-10215.
4. Wiltbank M. C., Gumen A., Sartori R. Physiological classification of anovulatory conditions in cattle // *Theriogenology*. 2002. Vol. 57. P. 21–52. doi: 10.1016/S0093-691X(01)00656-2.
5. Early warning for ovarian diseases based on plasma non-esterified fatty acid and calcium concentrations in dairy cows / Y. Song, J. Cheng, H. Yu, et al. // *Front. Vet. Sci.* 2021. Vol. 8. Article 792498. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.792498/full> (дата обращения: 06.10.2023). doi: 10.3389/fvets.2021.792498.
6. Metabolic profiles using (1)H-nuclear magnetic resonance spectroscopy in postpartum dairy cows with ovarian inactivity / C. Xu, C. Xia, Y. Sun, et al. // *Theriogenology*. 2016. Vol. 86. P. 1475–1481. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.05.005.
7. Соломахин А. А. Анализ распространения акушерско-гинекологических патологий у коров разных пород молочного направления продуктивности // *Зоотехния*. 2018. № 12. С. 14–18.
8. Соломахин А. А., Смекалова А. А., Лебедева И. Ю. Показатели работы печени в послеотельный период у коров с депрессией овариальной функции в первую и последующие лактации // *Зоотехния*. 2020. № 12. С. 20–25. doi: 10.25708/ZT.2020.83.72.006.
9. Relationships between body condition, body condition loss, and serum metabolites during the transition period in primiparous and multiparous cows / T. Gartner, E. Gernand, J. Gottschalk, et al. // *J. Dairy Sci.* 2019. Vol. 102. P. 9187–9199. doi: 10.3168/jds.2018-15762.
10. Follicular fluid metabolite changes in dairy cows with inactive ovary identified using untargeted metabolomics / Y. Bai, F. Zhang, H. Zhang, et al. // *Biomed. Res. Int.* 2020. Vol. 2020. Article 9837543. URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2020/9837543/> (дата обращения: 06.10.2023). doi: 10.1155/2020/9837543.
11. Bertoni G., Trevisi E. Use of the liver activity index and other metabolic variables in the assessment of metabolic health in dairy herds // *Vet. Clin. North. Am. Food. Anim. Pract.* 2013. Vol. 29. P. 413–431. doi: 10.1016/j.cvfa.2013.04.004.
12. Reduction of liver function delays resumption of postpartum ovarian activity and alters the synthesis of acute phase proteins in dairy cows / P. Montagner, A. R. Krause, E. Schwegler, et al. // *Res. Vet. Sci.* 2016. Vol. 106. P. 84–88. doi: 10.1016/j.rvsc.2016.02.015.

13. Liver condition affects bovine oocyte qualities by changing the characteristics of follicular fluid and plasma / H. Tanaka, K. Shibano, Y. Monji, et al. // *Reprod. Domest. Anim.* 2013. Vol. 48. P. 619–626. doi: 10.1111/rda.12135.
14. Shimizu T. Molecular and cellular mechanisms for the regulation of ovarian follicular function in cows // *J. Reprod. Dev.* 2016. Vol. 62. P. 323–329. doi: 10.1262/jrd.2016-044.
15. D'Occhio M. J., Baruselli P. S., Campanile G. Influence of nutrition, body condition, and metabolic status on reproduction in female beef cattle: A review // *Theriogenology*. 2019. Vol. 125. P. 277–284. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.11.010.
16. Associations between resumption of postpartum ovarian activity, uterine health and concentrations of metabolites and acute phase proteins during the transition period in Holstein cows / A. R. Krause, L. F. Pfeifer, P. Montagner, et al. // *Anim. Reprod. Sci.* 2014. Vol. 145. P. 8–14. doi: 10.1016/j.anireprosci.2013.12.016.
17. Relationships between plasma insulin-like growth factor-1 and insulin concentrations in multiparous dairy cows with cytological endometritis / M. Valdmann, J. Kurykin, T. Kaart, et al. // *Vet. Rec.* 2018. Vol. 183. No. 4. P. 126. URL: <https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1136/vr.104640> (дата обращения: 01.12.2023). doi: 10.1136/vr.104640.
18. Invited review: Inflammation during the transition to lactation: New adventures with an old flame / B. J. Bradford, K. Yuan, J. K. Farney, et al. // *J. Dairy Sci.* 2015. Vol. 98. P. 6631–6650. doi: 10.3168/jds.2015-9683.
19. CRISPR/Cas9-mediated deletion of Interleukin-30 suppresses IGF1 and CXCL5 and boosts SOCS3 reducing prostate cancer growth and mortality / C. Sorrentino, L. D'Antonio, S. L. Ciummo, et al. // *J. Hematol. Oncol.* 2022. Vol. 15. Article 145. URL: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01357-6> (дата обращения: 01.12.2023). doi: 10.1186/s13045-022-01357-6.
20. Low aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio is a predictor of diabetes incidence in Japanese people: Population-based Panasonic cohort study 5 / H. Nakajima, H. Okada, M. Hamaguchi, et al. // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2022. Vol. 38. Article e3553. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3553> (дата обращения: 01.12.2023). doi: 10.1002/dmrr.3553.
21. Low IGF1 and high IGFBP1 predict diabetes onset in prediabetic patients / N. M. T. Meyer, S. Kabisch, U. Dambeck, et al. // *Eur. J. Endocrinol.* 2022. Vol. 187. P. 555–565. doi: 10.1530/EJE-22-0034.

References

1. Roche JR, Burke CR, Crookenden MA, et al. Fertility and the transition dairy cow. *Reprod. Fertil. Dev.* 2018;30:85-100. doi: 10.1071/RD17412.
2. Peter AT, Vos PL, Ambrose DJ. Postpartum anestrus in dairy cattle. *Theriogenology*. 2009;71:1333-42. doi: 10.1016/j.theriogenology.2008.11.012.
3. Mityashova OS, Solomakhin AA, Bogolyubova NV, et al. [Lipid metabolism and thyroid status of heifers with different functional conditions of the ovaries]. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*. 2020;34(2):69-74. Russian. doi: 10.24411/0235-2451-2020-10215.
4. Wiltbank MC, Gümen A, Sartori R. Physiological classification of anovulatory conditions in cattle. *Theriogenology*. 2002;57:21-52. doi: 10.1016/S0093-691X(01)00656-2.
5. Song Y, Cheng J, Yu H, et al. Early warning for ovarian diseases based on plasma non-esterified fatty acid and calcium concentrations in dairy cows. *Front. Vet. Sci* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 6];8: Article 792498. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.792498/full>. doi: 10.3389/fvets.2021.792498.
6. Xu C, Xia C, Sun Y, et al. Metabolic profiles using ¹H-nuclear magnetic resonance spectroscopy in postpartum dairy cows with ovarian inactivity. *Theriogenology*. 2016;86:1475-81. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.05.005.
7. Solomakhin AA. [Analysis of the spread of obstetric-gynecological pathologies in cows of different dairy breeds]. *Zootekhnika*. 2018;(12):14-8. Russian.
8. Solomakhin AA, Smekalova AA, Lebedeva IYu. [Indicators of liver functioning in the postpartum period in cows with depression of the ovarian function during the first and subsequent lactations]. *Zootekhnika*. 2020;(12):20-5. Russian. doi: 10.25708/ZT.2020.83.72.006.
9. Gartner T, Gernand E, Gottschalk J, et al. Relationships between body condition, body condition loss, and serum metabolites during the transition period in primiparous and multiparous cows. *J. Dairy Sci.* 2019;102:9187-99. doi: 10.3168/jds.2018-15762.
10. Bai Y, Zhang F, Zhang H, et al. Follicular fluid metabolite changes in dairy cows with inactive ovary identified using untargeted metabolomics. *Biomed. Res. Int* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 6];2020: Article 9837543. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2020/9837543/>. doi: 10.1155/2020/9837543.
11. Bertoni G, Trevisi E. Use of the liver activity index and other metabolic variables in the assessment of metabolic health in dairy herds. *Vet. Clin. North. Am. Food. Anim. Pract.* 2013;29:413-31. doi: 10.1016/j.cvfa.2013.04.004.
12. Montagner P, Krause AR, Schwegler E, et al. Reduction of liver function delays resumption of postpartum ovarian activity and alters the synthesis of acute phase proteins in dairy cows. *Res. Vet. Sci.* 2016;106:84-8. doi: 10.1016/j.rvsc.2016.02.015.
13. Tanaka H, Shibano K, Monji Y, et al. Liver condition affects bovine oocyte qualities by changing the characteristics of follicular fluid and plasma. *Reprod. Domest. Anim.* 2013;48:619-26. doi: 10.1111/rda.12135.
14. Shimizu T. Molecular and cellular mechanisms for the regulation of ovarian follicular function in cows. *J. Reprod. Dev.* 2016;62:323-9. doi: 10.1262/jrd.2016-044.
15. D'Occhio MJ, Baruselli PS, Campanile G. Influence of nutrition, body condition, and metabolic status on reproduction in female beef cattle: A review. *Theriogenology*. 2019;125:277-84. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.11.010.
16. Krause AR, Pfeifer LF, Montagner P, et al. Associations between resumption of postpartum ovarian activity, uterine health and concentrations of metabolites and acute phase proteins during the transition period in Holstein cows. *Anim. Reprod. Sci.* 2014;145:8-14. doi: 10.1016/j.anireprosci.2013.12.016.
17. Valdmann M, Kurykin J, Kaart T, et al. Relationships between plasma insulin-like growth factor-1 and insulin concentrations in multiparous dairy cows with cytological endometritis. *Vet. Rec* [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 1];183(4):126. Available from: <https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1136/vr.104640>. doi: 10.1136/vr.104640.
18. Bradford BJ, Yuan K, Farney JK, et al. Invited review: Inflammation during the transition to lactation: New adventures with an old flame. *J. Dairy Sci.* 2015;98:6631-50. doi: 10.3168/jds.2015-9683.
19. Sorrentino C, D'Antonio L, Ciummo SL, et al. CRISPR/Cas9-mediated deletion of Interleukin-30 suppresses IGF1 and CXCL5 and boosts SOCS3 reducing prostate cancer growth and mortality. *J. Hematol. Oncol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 1];15: Article 145. Available from: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01357-6>. doi: 10.1186/s13045-022-01357-6.
20. Nakajima H, Okada H, Hamaguchi M, et al. Low aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio is a predictor of diabetes incidence in Japanese people: Population-based Panasonic cohort study 5. *Diabetes Metab. Res. Rev* [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 1];38: Article e3553. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3553>. doi: 10.1002/dmrr.3553.