



مقاله مروری

## شاخص‌های کلینیکال پاتولوژی در تشخیص و پایش ضایعات بافت شاخی انگشتی در گاوهای شیری

صبا احمدی شیخ سرمست

کلینیکال پاتولوژیست دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

f.kohansal.fk@gmail.com

التیام

شاپا الکترونیکی: ۲۷۸۳۳۲۹۱

eltiam.ivsa@yahoo.com

<http://eltiamjournal.ir/>doi <https://doi.org/10.61882/eltiamj.12.2.3>

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۲/۰۶، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۱/۲۹



کپی‌رایت © مجله التیام: دسترسی آزاد؛ کپی‌برداری، توزیع و نشر برای استفاده کامل با ذکر منبع آزاد است، © نویسندگان. ناشر: انجمن جراحی دامپزشکی ایران.

## چکیده

**زمینه:** ضایعات بافت شاخی انگشتی (CHL) از شایع‌ترین و پرهزینه‌ترین علل لنگش در گاوهای شیری هستند که شامل زخم کف، بیماری خط سفید، هموراژی کف و ضایعات غیرقابل التیام می‌شوند. این اختلالات در اثر برهم‌کنش پیچیده تنش‌های متابولیک، پاسخ‌های التهابی، فشارهای بیومکانیکی، عوامل میکروبی و اختلال در کیفیت و یکپارچگی بافت شاخی ایجاد می‌گردند. افزون بر ایجاد درد و کاهش رفاه دام، CHL با کاهش تولید شیر، افت عملکرد تولیدمثلی، افزایش هزینه‌های درمانی و بالا رفتن میزان حذف دام از گله همراه است و از این رو به عنوان یک چالش مهم در مدیریت سلامت گله شناخته می‌شود.

**هدف:** هدف این مقاله مروری، جمع‌بندی و تحلیل انتقادی شواهد مربوط به بیومارکرهای کلینیکال پاتولوژی مرتبط با CHL و ارزیابی کاربرد بالقوه آن‌ها در تشخیص زودهنگام، پایش روند بیماری و سنجش پاسخ به درمان در سطح فردی و گله‌ای است.

**روش کار:** مطالعات منتشرشده درباره شاخص‌های بیوشیمیایی و متابولیک (BHB، NEFA، گلوکز، آنزیم‌های کبدی و پروتئین‌های فاز حاد)، پارامترهای هماتولوژیک، نشانگرهای مولکولی شامل سیتوکین‌ها، متالوپروتئینازهای ماتریکسی (MMPها)، پروتئین‌های خانواده ADAMTS و microRNAهای تنظیمی، یافته‌های میکروبی نظیر *Treponema* و *Fusobacterium*، شاخص‌های هورمونی مرتبط با استرس و نشانگرهای استرس اکسیداتیو به‌صورت نظام‌مند بررسی و تحلیل شدند.

**نتایج:** تغییر در شاخص‌های متابولیک، التهابی و اکسیداتیو اغلب پیش از بروز علائم آشکار لنگش مشاهده می‌شود و بازتاب‌دهنده تعادل منفی انرژی، استرس کبدی، التهاب سیستمیک و بازآرایی ماتریکس خارج‌سلولی در بافت سم است. پروتئین‌های فاز حاد با شدت ضایعات و پاسخ درمانی همبستگی دارند؛ با این حال، هیچ نشانگر منفردی از حساسیت و ویژگی کافی برای تشخیص قطعی CHL برخوردار نیست.

**نتیجه‌گیری نهایی:** رویکرد چندنشانگری تلفیقی، چارچوبی جامع‌تر و دقیق‌تر برای تشخیص زودهنگام، پایش روند بیماری و ارزیابی اثربخشی درمان در مدیریت ضایعات بافت شاخی انگشتی در گاوهای شیری فراهم می‌کند و می‌تواند مبنایی برای توسعه راهبردهای پیشگیرانه مبتنی بر بیومارکر باشد.

**کلیدواژه‌ها:** گاو شیری، ضایعات بافت شاخی انگشتی، شاخص‌های کلینیکال پاتولوژی، استرس اکسیداتیو

## مقدمه

شده، بخش بیشتری از وزن بدن را تحمل می‌کند. این ساختار که در زیر بندسوم انگشت قرار دارد، نقش مهمی در جذب نیرو و کاهش فشار وارده بر کوریم دارد. اهمیت بیومکانیکی بالشتک انگشتی در کاهش فشار بر ناحیه‌ی زیر برجستگی خم کننده استخوان بندسوم به‌خوبی شناخته شده است (۹۴، ۹۳، ۹۰).

مطالعات جدید نشان داده‌اند که گاوهایی با امتیاز بدنی پایین (Body Condition Score) در حوالی زمان زایمان، سه تا نه برابر بیش از گاوهای دارای BCS مناسب در معرض خطر بروز لنگش قرار دارند (۹۵). همچنین با افزایش سن، احتمال بروز لنگش، آسیب‌های سم و کاهش ضخامت بالشتک انگشتی افزایش می‌یابد (۹۳). بنابراین، کاهش BCS با کاهش ضخامت بالشتک انگشتی ارتباط دارد، زیرا بالشتک‌های نازک‌تر توانایی کمتری در جذب فشار وارده از استخوان بند سوم دارند.

با وجود پیشرفت در روش‌های معاینه‌ی درمانگاهی و اصلاح سم، تشخیص زودهنگام ضایعات بافت شاخی همچنان دشوار است، زیرا تغییرات اولیه در سطح متابولیکی و التهابی معمولاً پیش از بروز علائم درمانگاهی ظاهر می‌شوند. بر این اساس، هدف از این مقاله مروری، ارائه جمع‌بندی جامع و انتقادی از شواهد موجود در زمینه شاخص‌های کلینیکال پاتولوژی مربوط به ضایعات بافت شاخی انگشتی در گاوهای شیری است. در این مقاله، ابتدا پاتوفیزیولوژی ضایعات بافت شاخی انگشتی بررسی شده و سپس نقش گروه‌های مختلف شاخص‌های بیوشیمیایی، هماتولوژیک و پروتئین‌های فاز حاد، مولکولی، میکروبی، هورمونی، استرس اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدانی در تبیین مکانیسم‌های بیماری، تشخیص زودهنگام، پایش شدت ضایعات و ارزیابی پیش‌آگهی لنگش ناشی از این ضایعات مرور می‌شود. همچنین تلاش می‌شود ضمن مقایسه نتایج مطالعات مختلف، ظرفیت ترکیب این شاخص‌ها در قالب پنل‌های چندنشانگری (multi-biomarker panels) برای کاربردهای درمانگاهی و مدیریتی در گله‌های گاو شیری تبیین و شکاف‌های دانشی موجود جهت تحقیقات آینده مشخص گردد.

جمله‌ی معروف «اگر سمی نباشد، گاو هم نیست» به‌خوبی اهمیت سلامت سم و یکپارچگی بافت شاخی انگشتی را در حفظ سلامت و بهره‌وری گاو نشان می‌دهد (۸۷). لنگش در گاوهای شیری یکی از مهم‌ترین چالش‌های رفاهی، تولیدی و اقتصادی صنعت گاوداری مدرن به‌شمار می‌رود و با کاهش تولید شیر، اختلال در باروری، افزایش حذف اجباری و افت شاخص‌های رفاه حیوان همراه است (۱). بررسی‌ها نشان داده‌اند که بسیاری از موارد لنگش در گاوهای شیری به ضایعات بافت شاخی انگشتی (CHL) (Claw Horn Lesions) شامل زخم کف (Sole ulcer)، بیماری خط سفید (White line disease) و خونریزی کف مربوط می‌شود (۲). این ضایعات در اثر برهم‌کنش عوامل متعددی از جمله لامینیت درمانگاهی تحت‌درمانگاهی، تغییرات التهابی، اختلال در ریزگردش خون (Microcirculation) در کوریم، و فشار مکانیکی مزمن بر ساختار سم ایجاد می‌گردند (۵، ۴، ۳).

در گذشته، لامینیت درمانگاهی ناشی از مصرف بیش از حد کربوهیدرات‌های قابل تخمیر به‌عنوان عامل اصلی لنگش در نظر گرفته می‌شد (۸۹، ۸۸)، اما در سال‌های اخیر، ارتباط میان لامینیت تحت‌درمانگاهی و ضایعات سم مورد تردید قرار گرفته است (۹۰). بخشی از این ابهام به دلیل تعمیم نادرست نتایج حاصل از مطالعات لامینیت در اسب به گاو، بدون توجه به تفاوت‌های کالبدشناختی و فیزیولوژیکی میان این دو گونه است. شواهد موجود نشان می‌دهد که در گاو، ضایعات بافت شاخی به‌ندرت مستقیماً ناشی از لامینیت تحت‌درمانگاهی هستند (۹۱، ۹۰). در مقابل، فرضیه‌ی جدیدی مطرح شده است مبنی بر اینکه ضایعات سم در واقع نتیجه‌ی کوفتگی و آسیب‌های بافتی درون کپسول شاخی هستند (۹۲؛ ۹۳) به گفته‌ی Råber و همکاران (۲۰۰۴) (۹۳)، دستگاه تعلیقی (suspensory apparatus) در گاو نسبت به اسب کمتر تکامل یافته است و بالشتک انگشتی (Digital cushion)، که بیشتر از بافت چربی تشکیل

### کالبدشناسی و بافت‌شناسی کپسول سم

کپسول شاخی انگشت در گاوهای شیری ساختاری پیچیده و تخصص‌یافته است که از اپیدرم کراتینه‌شده (بافت شاخی) و بافت همبند زیرین یعنی کوریوم تشکیل می‌شود. کوریوم بافتی بسیار عروقی و غنی از اعصاب است که حاوی شبکه‌ای از مویرگ‌ها، فیبروبلاست‌ها، رشته‌های کلاژن و ماتریکس خارج سلولی می‌باشد و از طریق غشای پایه با اپیدرم رویی ارتباط دارد (۳،۴). کراتینوسیت‌های لایه بازال و خاردار اپیدرم، مواد غذایی و اکسیژن را به صورت انتشار از مویرگ‌های کوریوم دریافت می‌کنند و در طی فرآیند کراتینیزاسیون، با تولید کراتین‌های سخت و تشکیل پیوندهای دی‌سولفیدی، شاخی با استحکام مکانیکی مناسب برای تحمل وزن بدن تولید می‌نمایند (۴،۷). هر گونه اختلال در خون‌رسانی کوریوم، ترکیب عناصر کم‌مقدار یا فرآیند کراتینیزاسیون، کیفیت بافت شاخی را کاهش داده و آن را مستعد ترک، خونریزی و ضایعات کپسول سم می‌کند (۷،۸). مرور جامع کالبدشناسی و الگوهای رشد سم در مقاله دیگری در این شماره آورده شده است.

### لامینیت تحت درمانگاهی و اختلال در ریز گردش

#### خون در سم

لامینیت تحت درمانگاهی به عنوان مهم‌ترین زمینه‌ساز ضایعات بافت شاخی انگشتی شناخته می‌شود و اساس آن، اختلال در ریز گردش خون کوریوم و آسیب درم-اپیدرم است. (۱۹،۲۰). در مرورهای کلاسیک و جدید، لامینیت به عنوان التهاب آسپتیک منتشر کوریوم تعریف شده که در آن اختلال جریان خون مویرگی، اتساع عروقی، احتقان (Congestion) و افزایش نفوذپذیری عروقی، ادم بین‌بافتی و در نهایت دژنراسیون اتصال درم-اپیدرم رخ می‌دهد (۱۹،۲۱). این تغییرات، تبادل مواد غذایی و اکسیژن را مختل کرده و مقاومت مکانیکی لامیناها را کاهش می‌دهد؛ در نتیجه، اتصال میان کپسول شاخی و بند سوم انگشت (P3) ضعیف شده و زمینه برای

جابه‌جایی و چرخش آن و بروز لامینیت درمانگاهی یا تحت‌درمانگاهی فراهم می‌گردد (۱۹،۲۱). در چنین شرایطی، به‌ویژه در نواحی پاشنه و کف که بیشترین وزن بدن را تحمل می‌کنند، فشار مکانیکی مزمن بر کوریوم تضعیف‌شده اعمال می‌شود. این فشار، همراه با اختلال خون‌رسانی، منجر به خونریزی، نکروز موضعی و تغییر رنگ بافت شاخی می‌گردد و به ترتیب به صورت خونریزی کف، زخم کف و بیماری خط سفید بروز می‌کند (۵،۱۲،۲۱). اخیراً در مورد ضایعات مربوط به لامینیت، گفته شده که فرونشست (sinking) و چرخش (rotation) بند سوم انگشت و تمرکز نیرو بر ناحیه کف و خط سفید، مکانیسم اصلی ایجاد خونریزی و جراحات بافت شاخی (Claw Horn Lesions: CHL) است (۲۱). بنابراین، ترکیب لامینیت تحت‌درمانگاهی و فشار مکانیکی، هسته اصلی پاتوفیزیولوژی ضایعات CHL را می‌سازد (۲۲،۲۱،۱۹).

### التهاب لاملار، سیتوکین‌ها و متالوپروتئینازها

در سطح میکروسکوپی، لامینیت فرآیند التهابی-دژنراتیو است که طی آن فعال شدن سیتوکین‌های التهابی و متالوپروتئینازهای ماتریکسی به تخریب اتصال لامینار و ناپایداری ساختار لاملا منجر می‌شود (۲۸،۲۹،۳۰). در مدل لامینیت القاشده با الیگوفروکتوز، بیان ژن سیتوکین‌های IL-1 $\beta$  و IL-6 و کموکاین IL-8 در بافت لاملا آسیب‌دیده به طور معنی‌داری افزایش یافته است؛ به طوری که IL-8 حدود ۵/۹ برابر نسبت به گروه شاهد افزایش نشان می‌دهد و به عنوان یک کموتاکتیک نوتروفیلی، مهاجرت نوتروفیل‌ها به لاملا و تشدید التهاب موضعی را تسهیل می‌کند (۱۰). در مطالعه دیگری روی همین مدل، افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های MMP-2 و MMP-9 و نیز ADAMTS-4 و ADAMTS-5 همراه با کاهش TIMP-2 در لاملا گزارش شده است که نشان‌دهنده عدم تعادل بین متالوپروتئینازها و مهارکننده‌های آن‌ها و نقش این عدم تعادل در شکست اتصال اپیدرمی و دژنراسیون لامینار است (۱۱).

و BHB در هفته دوم نیز به طور معنی داری بالاتر باقی می ماند؛ این یافته ها نشان می دهد که اختلال زودهنگام در متابولیسم انرژی را می توان به عنوان پیش نشانگر بروز CHL: Claw Horn Lesions در ادامه شیردهی در نظر گرفت (۲۳).

در مطالعات دیگری که روی گاوهای اوایل شیردهی انجام شده است، NEFA بالا در ۳۰ تا ۶۰ روز اول پس از زایمان با افزایش احتمال و شدت لنگش ارتباط داشته است؛ به طوری که در برخی مدل ها، شانس لنگش در گاوهای با NEFA بالاتر حدود دو برابر گاوهای با NEFA پایین تر بود (۲۴، ۴۳). اگرچه در این کارها همیشه نوع ضایعه سم به تفکیک گزارش نشده، اما با توجه به سهم بالای ضایعات بافت شاخی در لنگش، می توان نتیجه گرفت که NEFA به عنوان شاخص فشار متابولیک، با ریسک کلی CHL نیز همبستگی دارد (۲۲).

برخی مطالعات بر روی پروفایل متابولیک نشان داده اند که نمره لنگش و بروز ضایعات سم با شاخص های متابولیک دوره انتقال، از جمله NEFA، BHB، گلوکز، کلسترول و نشانگرهای عملکرد کبد ارتباط دارد. به عنوان مثال، Zahirović و همکاران گزارش کردند که نمره لنگش در اولین شیردهی با مقادیر بالاتر NEFA، گلوکز، بیلی روبین و AST و مقادیر پایین تر آلبومین و کلسترول همبستگی دارد، Cucunubo Santos و همکاران نیز تفاوت هایی در پروفایل متابولیک (از جمله کلسترول و آلبومین) بین گاوهای لنگ و غیرلنگ نشان دادند. بر این اساس، می توان NEFA و BHB را همراه با گلوکز و شاخص های عملکرد کبد به عنوان پنل بیوشیمیایی کمکی برای ارزیابی وضعیت متابولیک و خطر بروز ضایعات CHL در نظر گرفت (۴۴، ۶).

### پروتئین های سرم، آلبومین و شاخص های عملکرد کبد

آلبومین، پروتئین غالب پلاسما و شاخص مهم سنتز کبدی است که با ایفای نقش در حفظ فشار اونکوتیک و انتقال اسیدهای چرب، بیلی روبین و بسیاری از ترکیبات

فعالیت MMPها و سایر پروتئازها در مراحل اولیه بیماری افزایش یافته و همزمان با بروز تغییرات مورفولوژیک لامیناها و تشکیل ضایعات درمانگاهی به اوج می رسد (۱۰، ۳۱). به طور موازی، در سطح سیستمیک نیز افزایش غلظت سیتوکین هایی مانند TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$  و IL-6 در پلاسما و افزایش پروتئین های فاز حاد (Hp و SAA) در گاوهای مبتلا به لامینیت و ضایعات کلاو گزارش شده است که نشان دهنده وجود پاسخ التهابی سیستمیک در کنار التهاب موضعی لاملار می باشد (۳۲، ۳۳، ۳۴). این پاسخ التهابی سیستمیک، با استرس اکسیداتیو، تغییرات متابولیک و اختلال در عملکرد بافت شاخی تعامل پیچیده ای دارد (۳۵، ۱۰).

### شاخص های بیوشیمیایی، متابولیک و هماتولوژیک مربوط به ضایعات بافت شاخی انگستی

#### پروفایل انرژی و متابولیسم چربی

دوره انتقالی در گاوهای شیری با تعادل منفی انرژی (NEB: Negative Energy Balance)، بسیج شدید چربی و افزایش بار متابولیک کبد مشخص می شود و این وضعیت، زمینه بروز بسیاری از بیماری های تولیدی از جمله لنگش و لامینیت را فراهم می کند (۳۹، ۴۰). در این دوره، افزایش غلظت اسیدهای چرب غیر استریفیه (NEFA: Nonesterified Fatty Acids) و بتا هیدروکسی بوتیرات (BHB) شاخص لیپولیز شدید و کتوز تحت درمانگاهی است و کاهش همزمان گلوکز و برخی لیپیدها مانند کلسترول بازتابی از اختلال در هموستاز انرژی و عملکرد کبد می باشد (۴۱، ۴۲).

در مطالعه ای طولی روی تلیسه های شکم اولی که با سیستم استفاده از چرای آزاد نگهداری می شوند، Sepúlveda-Varas و همکاران نشان دادند که تلیسه هایی که در میدلکتیشن دچار ضایعات اختلال بافت شاخی (خونریزی کف، زخم کف و ضایعات خط سفید) شدند، در هفته اول پس از زایمان غلظت های بالاتری از NEFA و BHB نسبت به تلیسه های بدون ضایعه داشتند

کراتینی، استحکام ماتریکس خارج سلولی و دفاع آنتی‌اکسیدانی ضروری‌اند روی و مس کوفاکتور مجموعه‌ای از آنزیم‌ها هستند؛ از جمله Cu/Zn- سوپراکسیددیسموتاز، مس در جایگاه کاتالیتیک و روی در پایداری/ساختار (و لیزیل‌اکسیداز وابسته به مس که برای پیوندهای عرضی کلاژن و الاستین حیاتی است. منگنز برای فعالیت گلیکوزیل‌ترانسفرازها/ گالاکتوزیل‌ترانسفرازها و ساخت زنجیره‌های گلیکوز-آمینوگلیکان/ پروتئوگلیکان اهمیت دارد. سلنیوم نیز به‌صورت سلنوسیستین در ساختار گلوکاتایون پراکسیداز وارد شده و از غشاهای سلولی در برابر آسیب اکسیداتیو حفاظت می‌کند (۷،۸،۴۶،۹۶)

مطالعات میدانی نشان داده‌اند که در گاوهای مبتلا به بیماری‌های سم، به‌ویژه زخم کف و بیماری خط سفید، غلظت‌روی و گاهی مس و منگنز در بافت شاخ و سرم پایین‌تر از گاوهای سالم است و این حیوانات بافت شاخی نرم‌تر و شکننده‌تری دارند (۴۷، ۴۸). در مقابل، استفاده از مکمل‌های مواد معدنی کمیاب باکمپلکس‌های آلی روی، منگنز، مس و کبالت در جیره، با کاهش شیوع خونریزی و زخم کف، جداشدگی خط سفید و درماتیت انگشتی همراه بوده است و کیفیت بافت شاخی و سختی دیواره سم را بهبود داده است (۴۹، ۸). این شواهد نشان می‌دهد که اندازه‌گیری غلظت عناصر کم‌مقدار در سرم، بافت شاخ یا حتی مو اطلاعات مفیدی درباره وضعیت خطر CHL در سطح گله فراهم می‌کند، هرچند تفسیر این شاخص‌ها به‌دلیل تفاوت‌های بین‌فردی و اثرات طولانی‌مدت تغذیه باید با احتیاط انجام شود (۴۷، ۴۸).

### ارتباط با استرس اکسیداتیو و شاخص‌های

#### آنتی‌اکسیدانی

اختلال در متابولیسم انرژی و کمبود عناصر کم‌مقدار، معمولاً با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و تضعیف سیستم آنتی‌اکسیدانی همراه است (۵۰، ۵۱). در گاوهای لنگ مبتلا به اختلالات انگشتی، افزایش غلظت مالون‌دی‌آلدهید (MDA) به‌عنوان شاخص

هیدروفوب، جایگاه ویژه‌ای در هومئوستاز متابولیک دارد. کاهش آلبومین بازتابی از سوءتغذیه پروتئینی، التهاب مزمن یا اختلال عملکرد کبدی است و به‌عنوان یک پروتئین منفی فاز حاد در شرایط التهابی کاهش می‌یابد. در گاوهای مبتلا به لنگش و ضایعات سم، مقادیر پایین‌تر آلبومین و در برخی موارد پروتئین تام نسبت به دام‌های بدون لنگش گزارش شده است؛ یافته‌هایی که در مطالعات پروفایل متابولیک مربوط به لنگش و آسیب‌های سم تأیید شده‌اند (۴۴، ۶).

با توجه به این‌که آلبومین در طی پاسخ فاز حاد کاهش می‌یابد، این الگو احتمالاً نشان‌دهنده ترکیبی از التهاب تحت درمانگاهی یا مزمن، کاهش دریافت خوراک و هدایت منابع پروتئینی به سمت پاسخ ایمنی است (۹). علاوه بر این، برخی شواهد حاکی از آن است که تغییرات در شاخص‌های پروتئینی و متابولیک ممکن است پیش از بروز درمانگاهی لنگش قابل تشخیص باشند، هرچند تبیین نقش اختصاصی این تغییرات در پاتوژنز ضایعاتی مانند خونریزی و زخم کف نیازمند مطالعات هدفمندتر است (۹، ۴۵، ۴۶، ۶). از سوی دیگر، آنزیم‌های کبدی مانند AST و GGT و شاخص‌هایی مانند BUN و کلاسترول نیز در برخی مطالعات با بروز لنگش و CHL ارتباط نشان داده‌اند. برای مثال، گزارش شده است که گاوهای لنگ دارای زخم و خونریزی کف، کلاسترول و آلبومین پایین‌تر و در برخی موارد AST بالاتر نسبت به گاوهای سالم هستند (۴۴).

به‌طور کلی، الگوی آلبومین، پروتئین تام و کلاسترول پایین و افزایش متوسط AST/NEFA/BHB را می‌توان به‌عنوان یک «پروفایل متابولیک پرخطر» برای بروز لنگش و ضایعات بافت شاخی در نظر گرفت. این الگو، زمانی که همراه با کاهش نمره ارزیابی (BCS) و کاهش مصرف خوراک باشد، ارزش پیش‌بینی‌کننده بالاتری خواهد داشت (۴۳، ۴۴).

#### عناصر کم‌مقدار و ویتامین‌ها

عناصر کم‌مقدار روی (Zn)، مس (Cu)، منگنز (Mn) و سلنیوم (Se) برای کراتینیزاسیون، سازمان کمپلکس‌های

و سایر بیومارکرها بکار می‌رود. در برخی مطالعات، افزایش خفیف هماتوکریت و غلظت پروتئین تام سرم در گاوهای لنگ گزارش شده که بازتابی از کم‌آبی نسبی به دلیل کاهش مصرف آب و خوراک در اثر درد است و لزوماً یک تغییر اختصاصی در بیماری سم نیست (۵۳، ۵۸).

### پروتئین‌های فاز حاد به‌عنوان شاخص‌های حساس التهاب

پروتئین‌های فاز حاد (APPs) از مهم‌ترین شاخص‌های هماتولوژیک در ارزیابی بیماری‌های التهابی در نشخوارکنندگان به‌شمار می‌آیند. در گاو، هاپتوگلوبین (Hp) و سرم آمیلوئید A (SAA) از APP های اصلی با پاسخ سریع و دامنه تغییر زیاد هستند. در چندین مطالعه نشان داده شده است که غلظت Hp و SAA در گاوهای مبتلا به بیماری‌های سم (شامل زخم کف، بیماری خط سفید، دیجیتال درماتیت و لامینیت حاد) به‌طور معنی‌داری بالاتر از گاوهای سالم است و در موارد ضایعات عمقی‌تر و دردناک‌تر، این افزایش بارزتر می‌باشد (۳۳، ۳۴، ۵۹). در مطالعات میدانی و درمانگاهی، نشان داده شده است که در طی درمان ضایعات سم مانند زخم کف و بیماری خط سفید، کاهش تدریجی غلظت Hp و SAA با بهبود نشانه‌های درمانگاهی و کاهش نمره لنگش هم‌زمان است که نشانگر استفاده از APP ها به‌عنوان نشانگرهای دینامیک پاسخ به درمان است (۶۰).

### شاخص‌های مولکولی و التهابی در لامینیت و ضایعات بافت شاخی انگشتی

#### نقش التهاب موضعی در لامینا و کوریوم

درک کلاسیک لامینیت به‌عنوان «التهاب آسپتیک کوریوم» با داده‌های جدید مولکولی تکمیل شده است که نشان می‌دهند لامینیت یک فرآیند التهابی فعال در سطح لاملا و میکروسیرکولاسیون است (۶۱، ۳۲). در مدل‌های تجربی لامینیت القاشده با الیگوفروکتوز، در تلیسه‌های هولشتاین افزایش نفوذ نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به لاملا همراه با افزایش بیان ژن سیتوکین‌ها و کموکاین‌های التهابی گزارش شده است. به‌موازات یافته‌های

پراکسیداسیون لیپیدها و کاهش فعالیت سوپراکسیددیسموتاز (SOD)، گلوکاتیون پراکسیداز (GPx) و گاهی کاتالاز (CAT) گزارش شده است. همچنین کاهش غلظت ویتامین‌های آنتی‌اکسیدانی محلول در چربی مانند رتینول در گاوهای با درجات بالاتر لنگش دیده شده است (۵۲، ۵۳، ۱۵، ۵۴). افزایش MDA، تغییر فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و اختلال عناصر کم‌مقدار در خون و حتی بروز آسیب اکسیداتیو در طناب نخاعی در گاوهای لنگ گزارش شده است (۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸). از آنجا که روی، مس، منگنز و سلنیوم کوفاکتورهای کلیدی این آنزیم‌ها هستند، می‌توان گفت که بیماری‌های سم حاصل هم‌افزایی اختلال در متابولیسم انرژی، کمبود عناصر کم‌مقدار و استرس اکسیداتیو هستند (۵۵، ۱۷، ۸). از دیدگاه تشخیصی، ترکیب پروفایل متابولیت‌های انرژی (NEFA، BHB، گلوکز، کلسترول) با اندازه‌گیری آنتی‌اکسیدان‌ها و عناصر کم‌مقدار در شناسایی گاوهایی که در معرض خطر بالای CHL قرار دارند، کاربرد دارد، هرچند استانداردسازی محدوده‌های مرجع و نقاط برش (cut-off) نیازمند مطالعات بیشتری است (۵۷، ۵۱).

### شاخص‌های هماتولوژیک و الگوی لکوسیتی

لنگش ناشی از ضایعات بافت شاخی انگشتی اغلب با تغییرات خفیف در شمارش سلول‌های خونی همراه است و الگوهای خاصی التهاب مزمن و استرس سیستمیک را بازتاب می‌دهد. در برخی مطالعات روی گاوهای مبتلا به زخم کف و سایر ضایعات التهابی سم، افزایش نسبی نوتروفیل‌ها و کاهش لنفوسیت‌ها و در نتیجه افزایش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (N:L) در مقایسه با گاوهای سالم گزارش شده است؛ الگویی که با وجود التهاب و استرس سیستمیک در این حیوانات سازگار است و مشابه «استرس لوکوگرام» در سایر گونه‌ها می‌باشد (۱۲، ۵۳). با این حال، تنها شمارش کامل سلول‌های خونی (CBC) حساسیت و ویژگی محدودی برای تشخیص لنگش و ضایعات بافت شاخی دارد و بیشتر به‌عنوان شاخص کمکی برای تفسیر وضعیت التهابی در کنار پروتئین‌های فاز حاد

## متالوپروتئینازهای ماتریکسی MMP ها و ADAMTSها

یکی از محورهای کلیدی تخریب ساختاری در لامینیت، تجزیه ماتریکس خارج سلولی و غشای پایه اتصال درم- اپیدرم است (۶۵). در تلیسه‌های مبتلا به لامینیت القاشده با الیگوفروکتوز، افزایش معنی‌دار بیان ژن MMP-2 و MMP-9 در بافت لاملا و کاهش هم‌زمان بیان TIMP-2 (مهارکننده اندوژن این متالوپروتئینازها) گزارش شده است (۱۱). این عدم تعادل در محور MMP-TIMP باعث تجزیه کلاژن‌ها و ژلاتین اطراف غشای پایه و کاهش استحکام اتصال درم- اپیدرم می‌شود (۶۶). در همین مدل، افزایش بیان ADAMTS-4 و ADAMTS-5 نیز مشاهده شده است؛ این آنزیم‌ها به‌عنوان آگریکانازهای اصلی، پروتئوگلیکان‌های مهم ماتریکس (مانند آگریکان و ورسیکان) را تجزیه می‌کنند. نویسندگان با الهام از مطالعات آرتروز، پیشنهاد کرده‌اند که فعال شدن ADAMTS-4/5 همراه با MMP-2/9، یک «امضای مولکولی» تخریب ECM در لامینیت گاوی است و مستقیماً در جدا شدن لاملا و جابه‌جایی استخوان سوم انگشت نقش دارد (۶۷).

## مسیرهای سیگنالینگ TLR4-NF-κB و MAPK

مطالعات سلولی با استفاده از سلول‌های درمال کوریوم سم نشان داده‌اند که گیرنده TLR4 نقش مهمی در پاسخ به محرک‌های میکروبی مانند LPS دارد. فعال شدن TLR4 منجر به تحریک مسیر MyD88-NF-κB و همچنین مسیرهای MAPK ERK، p38، JNK شده و افزایش بیان TNF-α، IL-1β، IL-6، COX-2، iNOS و کموکاین‌ها را به دنبال دارد. مهار این مسیرها با ترکیبات ضدالتهابی، کاهش قابل توجه این میانجی‌ها را سبب می‌شود که نشان می‌دهد محور TLR4-NF-κB/MAPK تنظیم‌کننده مرکزی التهاب در بافت‌های سم است (۶۲).

از دیدگاه کلینیکال پاتولوژی، این یافته‌ها دو پیام دارد:

بیوشیمیایی، این داده‌ها تأیید می‌کنند که اختلال متابولیک دوره انتقالی با یک پاسخ التهابی موضعی در بافت سم همراه است که زمینه جداسازی درم-اپیدرم و بروز CHL را فراهم می‌کند (۱۰).

## سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها

مطالعات بافتی در مدل الیگوفروکتوز نشان داده‌اند که در مراحل اولیه لامینیت، بیان ژن IL-1β، IL-6 و IL-8 در بافت لاملا به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد و میزان افزایش این سیتوکین‌ها با شدت ضایعات هیستوپاتولوژیک لاملا همبستگی دارد (۶۲، ۱۰). IL-1β و IL-6 به‌عنوان محرک‌های اصلی پاسخ فاز حاد و التهاب لاملا عمل می‌کنند و با افزایش نفوذپذیری عروقی، ادم بین‌بافتی و فعال‌سازی سایر سلول‌های التهابی، بستر لازم برای آسیب ساختاری لامینا را فراهم می‌آورند (۶۳، ۶۲). IL-8 (CXCL8) به‌عنوان کموکاینی نوتروفیلی، نقش کلیدی در جذب نوتروفیل‌ها به محل التهاب دارد. در همان مدل تجربی، افزایش قابل توجه بیان IL-8 در لاملا گزارش شده است و نویسندگان آن را شاخص فعال شدن محور نوتروفیل-لاملا در مراحل اولیه لامینیت می‌دانند. این یافته با مشاهده تجمع نوتروفیل‌ها در اطراف مویرگ‌های کوریوم و لاملا در مقاطع بافتی هم‌خوان است (۶۴، ۱۰). در مطالعات *in vitro* بر روی سلول‌های درمال کوریوم سم که با LPS تحریک شده‌اند، افزایش ترشح TNF-α، IL-1β و IL-6 همراه با افزایش بیان کموکاین‌هایی مانند CCL2، CCL20، CXCL2، CXCL8 و CXCL10 نشان داده شده است؛ مهار این پاسخ التهابی با ترکیبات ضدالتهابی، کاهش موازی این سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها را در پی داشته است. این داده‌ها نشان می‌دهد که شبکه سیتوکینی-کموکاینی به‌صورت هماهنگ، التهاب لاملا و کوریوم را در مواجهه با محرک‌های سیستمیک (مانند اندوتوکسین و اسیدوز شکمبه‌ای) تنظیم می‌کند (۶۲).

آزادشده در گردش) نقش تکمیلی در کنار شاخص‌های بیوشیمیایی و هماتولوژیک ایفا می‌کنند (۶۹).

### شاخص‌های هورمونی و پاسخ استرس در لنگش و ضایعات بافت شاخی انگشتی

#### محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) و کورتیزول

لنگش مزمن ناشی از ضایعات بافت شاخی انگشتی، علاوه بر پیامدهای موضعی در سم، عامل تنش‌زای شدید فیزیولوژیک و رفتاری برای گاو محسوب می‌شود. درد مزمن و التهاب، از طریق فعال‌سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA)، به افزایش ترشح کورتیزول منجر می‌شود که بر متابولیسم، سیستم ایمنی و رفتار تغذیه‌ای تأثیر می‌گذارد (۷۰، ۷۱، ۷۲).

در مطالعات میدانی، گاوهای لنگ در مقایسه با گاوهای سالم، به‌طور میانگین سطح بالاتری از کورتیزول سرم یا بزاق نشان داده‌اند؛ هرچند دامنه این افزایش بسته به شدت لنگش، مدت‌زمان ضایعه و شرایط مدیریتی متفاوت است (۷۴، ۷۳). در یک مطالعه، گاوهای با نمره لنگش بالاتر، کورتیزول سرم بیشتری نسبت به گاوهای با نمره پایین‌تر داشتند و این افزایش با کاهش مصرف خوراک و تغییر رفتار (کاهش زمان درازکشیدن، افزایش ایستادن بی‌حرکت) هم‌زمان بود؛ یافته‌ای که با مفهوم استرس مزمن ناشی از درد سم سازگار است (۷۵، ۷۴، ۷۳).

#### نسبت کورتیزول به دهیدروآپی‌آندروسترون DHEA و ارزیابی استرس مزمن

در سال‌های اخیر، به‌جای نگاه کردن صرف به کورتیزول، توجه بیشتری به نسبت کورتیزول به (DHEA) به‌عنوان شاخصی از تعادل بین هورمون‌های استرس و هورمون‌های با اثرات آنتی‌کاتابولیک/نورومدولاتوری شده است. برخی مطالعات میدانی نشان داده‌اند که گاوهای لنگ نسبت به گاوهای سالم‌ها DHEA کمتر و نسبت کورتیزول به DHEA بیشتر هستند؛ اما علیرغم این یافته‌ها، به دلیل محدودیت‌های طراحی و تفاوت در علت لنگش، هنوز نمی‌توان نتیجه گرفت که این رابطه مخصوص ضایعات

۱. از نظر مفهومی، توضیح می‌دهد که چگونه آندوتوکسمی، اسیدوز شکمبه‌ای و سایر چالش‌های متابولیک از طریق TLR4 و مسیرهای سیگنالینگ پایین‌دستی، به التهاب لاملا و در نهایت CHL منجر می‌شوند (۶۸، ۶۲).

۲. از نظر کاربردی، نشان می‌دهد که در آینده ممکن است مارکرهای مولکولی مربوط به NF-KB، MAPK و TLR4 در سطح RNA یا پروتئین، به‌عنوان ابزارهای تحقیقاتی یا حتی تشخیصی برای ارزیابی شدت التهاب لاملا و پاسخ به درمان به کار گرفته شوند؛ هرچند در حال حاضر هنوز در مرحله تحقیقاتی هستند (۶۲).

#### محدودیت‌ها و کاربرد بالقوه مارکرهای مولکولی

در حال حاضر، بیشتر داده‌های مربوط به سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها، MMP ها و ADAMTS ها در مدل‌های تجربی لامینیت (مانند القای الیگوفروکتوز) یا در آزمایش‌های *in vitro* بر روی سلول‌های درمال و اپیدرمال سم به‌دست آمده‌اند (۱۰، ۱۱). کاربرد مستقیم این مارکرها در سطح مزرعه با چند محدودیت مواجه است:

نیاز به نمونه‌برداری بافتی (بیوپسی از لاملا/کورپوم) یا تکنیک‌های تخصصی qPCR، وسترن‌بلات، ایمونوهیستوشیمی (۱۱، ۱۰، ۶۲)

• نبود دامنه‌های مرجع و cut-off های مشخص برای تفسیر نتایج در سطح فردی (۶۹).

• هزینه بالای آزمون‌ها و عدم دسترسی در آزمایشگاه‌های معمول دامپزشکی (۶۹).

با این وجود، از زاویه دید یک مقاله مروری، می‌توان آن‌ها را به‌عنوان شاخص‌های تحقیقاتی پیشرفته در نظر گرفت که:

• به روشن شدن سلسله مراتب پاتوفیزیولوژیک بین استرس متابولیک، التهاب موضعی، تخریب ECM و بروز CHL کمک کرده‌اند و در آینده، در قالب پنل‌های مولکولی کم‌تهاجمی (مثلاً استفاده از مایع سینوویال مفصل بند، نمونه‌های خون محیطی یا بیومارکرهای

به ارزیابی عینی شدت التهاب و روند بهبود پس از تریم درمانی، بانداژ یا اصلاح شرایط محیطی کمک می‌کند (۵۹، ۶۹).

**۳. ارزیابی سطح گله و طراحی مداخلات مدیریتی**  
تحلیل دوره‌ای بخشی از گله (profiling) از نظر NEFA/BHB، عناصر کم‌مقدار و APP ها، در کنار داده‌های لنگش و سم چینی، تصویر روشنی از وضعیت سلامت سم در سطح گله ارائه می‌دهد و مبنایی برای تصمیم‌گیری درباره اصلاح جیره، بهبود بستر، کاهش تراکم و بازطراحی فری‌استال است (۴۲).

**خلأهای دانشی و پیشنهادهایی برای پژوهش آینده**  
با وجود پیشرفت‌های قابل توجه، چند خلأ مهم باقی مانده است:

- **نبود cut-off های استاندارد و اختصاصی برای CHL.** بسیاری از آستانه‌های پیشنهاد شده برای NEFA، BHB و APP ها بر اساس «بیماری‌های دوره انتقال» یا «لنگش به‌طور کلی» تعریف شده‌اند و مطالعات بیشتری برای تعیین آستانه‌های اختصاصی ضایعات کف و خط سفید لازم است (۶۹، ۸۱).
- **کمبود مطالعات طولی بزرگ‌مقیاس:** بیشتر داده‌ها از مطالعات کوچک یا نیمه‌طولی به‌دست آمده‌اند؛ انجام کارآزمایی‌های بزرگ‌مقیاس در گله‌های مختلف با شرایط مدیریتی متنوع تصمیم‌پذیری یافته‌ها را افزایش می‌دهد (۶۹).
- **نیاز به روش‌های کم‌تهاجمی و ارزان:** تولید کیت‌های آزمایش سریع (point-of-care) برای برخی نشانگرها مثلاً Hp، SAA، NEFA، BHB در مزرعه و استفاده از ماتریکس‌های جایگزین مانند شیر، بزاق یا مو، مسیر استفاده معمول از پنل‌های چندنشانگری را هموار می‌کند (۸۴، ۸۳).
- **ادغام داده‌های جامع مولکولی و تصویربرداری برای توسعه مدل‌های پیش‌بینی‌کننده دقیق بیماری‌های سم (CHL):**

بافت شاخی انگشتی (CHL) است. لذا پیشنهاد می‌شود که این نسبت به‌عنوان یکی از شاخص‌های تحقیقاتی نه یک بیومارکر آماده برای کاربرد روزمره، مطرح گردد (۷۶).

### سایر هورمون‌ها و مدیاتورهای عصبی-غددی

علاوه بر کورتیزول و DHEA، هورمون‌ها و مدیاتورهای دیگری نیز در زمینه لنگش و ضایعات سم مورد بررسی قرار گرفته‌اند، هرچند شواهد هنوز پراکنده و محدود است (۶۹):

- هورمون‌های مربوط به متابولیسم انرژی مانند انسولین، IGF-1 و هورمون رشد (GH) که در تعادل انرژی و رشد بافت‌ها نقش دارند، در شرایط NEB و لنگش تغییر می‌کنند؛ کاهش IGF-1 و انسولین در اوایل شیردهی با NEB شدید و بروز بیماری‌های تولید همراه است، ولی داده‌های اختصاصی ارتباط مستقیم آن‌ها با CHL هنوز محدود است (۷۷).
- هورمون‌های مربوط به استرس و رفتار مانند کاته‌کول‌آمین‌ها، اندورفین‌ها و سروتونین نیز ممکن است در درک درد و پاسخ رفتاری گاوهای لنگ نقش داشته باشند؛ اما سنجش این مدیاتورها در شرایط معمول مزرعه عملی نیست و مطالعات موجود اغلب در سطح آزمایشگاهی و آزمایشی باقی مانده‌اند (۷۹، ۶۹، ۷۸).

### پیامدهای کاربردی برای درمانگاه و گله

از دیدگاه عملی، می‌توان چند کاربرد اصلی برای این رویکرد چندنشانگری برشمرد:

#### ۱. تشخیص زودهنگام گاوهای پرخطر

غربالگری هدفمند گاوهای دوره انتقال به‌ویژه تلیسه‌های سنگین و گاوهای با BCS بالا در خشکی (با استفاده از NEFA، BHB، آلبومین، کلسترول و شاید Hp/SAA)، پیش از بروز لنگش، حیوانات در معرض خطر CHL را مشخص می‌کند و زمینه مداخلات تغذیه‌ای و مدیریتی زودهنگام را فراهم آورد (۸۱، ۵۹).

#### ۲. پایش شدت بیماری و پاسخ به درمان

در گاوهای مبتلا به زخم کف سم یا بیماری خط سفید، پایش دوره‌ای Hp، SAA و برخی شاخص‌های متابولیک

ترکیب داده‌های کلینیکی با پنل‌های آزمایشگاهی هدفمند، منجر به کاهش بروز CHL، بهبود رفاه حیوان، افزایش کارایی تولید و کاهش هزینه‌های درمان و حذفی در گله‌های شیری می‌شود (۸۱،۶۹۸۲). گام بعدی، حرکت از سطح پژوهش به سطح کاربرد مزرعه‌ای است؛ مسیری که نیازمند همکاری نزدیک بین متخصصان کلینیکال پاتولوژی، تغذیه، مدیریت گله و رفاه حیوان است تا این دانش به پروتکل‌های عملی و قابل استفاده برای دامپزشکان و مدیران گاو‌داری تبدیل شود.

### تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی را در این پژوهش شناسایی نکردند.

ترکیب داده‌های مولکولی (ترنسکریپتوم/پروتئوم لامل و کوریوم)، داده‌های کلینیکال پاتولوژی و ابزارهای تصویربرداری (مثلاً آسکن دیجیتال سم و آنالیز فشار) به توسعه مدل‌های پیش‌بینی‌کننده دقیق برای CHL منجر می‌شود (۸۵،۸۶).

### نتیجه‌گیری کلی

به‌طور خلاصه، رویکرد چندرشته‌ای مبتنی بر شاخص‌های بیوشیمیایی، هماتولوژیک، مولکولی، میکروبی، هورمونی و اکسیداتیو چشم‌انداز جدیدی برای درک، تشخیص و مدیریت ضایعات بافت شاخی انگشتی در گاوهای شیری ارائه می‌دهد (۶۹،۸۱). گذار از تکیه صرف بر معاینه درمانگاهی و تریم دوره‌ای، به سمت

## منابع:

1. Cook NB, Nordlund KV. The influence of the environment on dairy cow behaviour, claw health and herd lameness dynamics. *Vet J.* 2009;179(3):360-369. doi:10.1016/j.tvjl.2007.09.016.
2. Griffiths BE, Blowey RW, Green LE, et al. A prospective cohort study examining the association of foot characteristics with claw horn lesions in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2024;107(4):3212-3225. doi:10.3168/jds.2023-24473.
3. Greenough PR. Bovine laminitis and lameness: a hands-on approach. Philadelphia (PA): Saunders Elsevier; 2007.
4. Shearer JK, Plummer PJ, Schleining JA. Perspectives on the treatment of claw lesions in cattle. *Vet Med (Auckl).* 2015;6:273-292. doi:10.2147/VMRR.S62031.
5. Azarabad H, Nowrouzian I, Soleymani E, Vakilgilani G, Seyedjavadi SM. Wound healing process of uncomplicated Rusterholz ulcer following treatment by wooden block and Hoofgel® in bovine hoof: histopathological aspects. *Am J Anim Vet Sci.* 2006;1(2):28-31.
6. Zahirović N, Toholj B, Smolec O, Cincović M. The influence of body and metabolic parameters before sexual maturation in heifers on lameness score during first lactation. *J Anim Health Prod.* 2024;12(4):463-470. doi:10.17582/journal.jahp/2024/12.4.463.470.
7. Tomlinson DJ, Mülling CH, Fakler TM. Formation of keratins in the bovine claw: roles of hormones, minerals, and vitamins in functional claw integrity. *J Dairy Sci.* 2004;87(4):797-809. doi:10.3168/jds.S0022-0302(04)73203-4.
8. Langova L, Novotna I, Nemcova P, Machacek M, Havlicek Z, Zemanova M, et al. Impact of nutrients on hoof health in cattle. *Animals (Basel).* 2020;10(10):1824. doi:10.3390/ani10101824.
9. Tóthová C, Nagy O, Kováč G. Acute phase proteins and their use in diagnosis of diseases in ruminants: a review. *Vet Med (Praha).* 2014;59(4):163-180. doi:10.17221/7478-VETMED.
10. Ding J, Li S, Jiang L, Li Y, Zhang X, Song Q, et al. Lamellar inflammation responses in the oligofructose overload induced model of bovine laminitis. *Front Vet Sci.* 2020;7:351. doi:10.3389/fvets.2020.00351.
11. Ding J, Shi M, Wang L, Qi D, Tao Z, Hayat MA, et al. Gene expression of metalloproteinases and endogenous inhibitors in the lamellae of dairy heifers with oligofructose-induced laminitis. *Front Vet Sci.* 2020;7:597827. doi:10.3389/fvets.2020.597827.
12. O'Driscoll K, McCabe M, Earley B. Differences in leukocyte profile, gene expression, and metabolite status of dairy cows with or without sole ulcers. *J Dairy Sci.* 2015;98(3):1685-1695. doi:10.3168/jds.2014-8885.
13. Alsaad M, Weber J, Jensen T, Brandt S, Gurtner C, Devaux D, et al. Non-healing claw horn lesions in dairy cows: clinical, histopathological and molecular biological characterization of four cases. *Front Vet Sci.* 2022;9:1041215. doi:10.3389/fvets.2022.1041215.
14. Hori K, Taniguchi T, Elpita T, Khemgaew R, Sasaki S, Gotoh Y, et al. Comprehensive analyses of the bacterial population in non-healing claw lesions of dairy cattle. *Animals (Basel).* 2022;12(24):3584. doi:10.3390/ani12243584.
15. Dogra S, Singh R, Ravinder S. Effect of lameness due to claw disorders on oxidative and mineral profile of crossbred cattle. *Indian J Anim Sci.* 2019;89(8):829-832.
16. Seyrek K, Yaylak E, Akşit HA. Serum sialic acid, malondialdehyde, retinol, zinc, and copper concentrations in dairy cows with lameness. *Bull Vet Inst Pulawy.* 2008;52(2):281-284. doi:10.2478/v10213-008-0044-0.
17. Zhao XJ, Wang XY, Wang JH, Wang ZY, Wang L, Wang ZH. Oxidative stress and imbalance of mineral metabolism contribute to lameness in dairy cows. *Biol Trace Elem Res.* 2015;164(1):43-49. doi:10.1007/s12011-014-0306-0.
18. Herzberg D, Strobel P, Chihuilaf R, Ramirez-Reveco A, Müller H, Werner M, et al. Spinal reactive oxygen species and

- oxidative damage mediate chronic pain in lame dairy cows. *Animals (Basel)*. 2019;9(9):693. doi:10.3390/ani9090693.
19. Bergsten C. Haemorrhages of the sole horn of dairy cows as a retrospective indicator of laminitis: an epidemiological study. *Acta Vet Scand*. 1994;35(1):55-66. doi:10.1186/BF03548355.
  20. Mgasla MN. Laminitis in cattle: update. *Tanzan Vet J*. 1992;12(1):1.
  21. Lethbridge LA. Lameness of dairy cattle: factors affecting the mechanical properties, haemorrhage levels, growth and wear rates of bovine claw horn [PhD thesis]. Palmerston North (NZ): Massey University; 2009.
  22. Bergsten C. Causes, risk factors, and prevention of laminitis and related claw lesions. *Acta Vet Scand*. 2003;44(Suppl 1):S157. doi:10.1186/1751-0147-44-S1-S157.
  23. Sepúlveda-Varas P, Lomb J, Von Keyserlingk MA, Held R, Bustamante H, Tadich N. Claw horn lesions in mid-lactation primiparous dairy cows under pasture-based systems: association with behavioural and metabolic changes around calving. *J Dairy Sci*. 2018;101(10):9439-9450. doi:10.3168/jds.2018-14626.
  24. Jukna V, Meškinytė E, Urbonavičius G, Bilskis R, Antanaitis R, Kajokienė L, et al. Association of lameness prevalence and severity in early-lactation cows with milk traits, metabolic profile, and dry period. *Agriculture*. 2024;14(11):2030. doi:10.3390/agriculture14112030.
  25. Sundrum A. Metabolic disorders in the transition period indicate that the dairy cows' ability to adapt is overstressed. *Animals (Basel)*. 2015;5(4):978-1020. doi:10.3390/ani5040978.
  26. Esposito G, Irons PC, Webb EC, Chapwanya A. Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. *Anim Reprod Sci*. 2014;144(3-4):60-71. doi:10.1016/j.anireprosci.2013.12.014.
  27. Oehm AW, Knubben-Schweizer G, Rieger A, Stoll A, Hartnack S. A systematic review and meta-analyses of risk factors associated with lameness in dairy cows. *BMC Vet Res*. 2019;15(1):346. doi:10.1186/s12917-019-2103-8.
  28. Elliott J, Bailey SR. A review of cellular and molecular mechanisms in endocrinopathic, sepsis-related and supporting limb equine laminitis. *Equine Vet J*. 2023;55(3):350-375. doi:10.1111/evj.13654.
  29. Pollitt CC. Basement membrane pathology: a feature of acute equine laminitis. *Equine Vet J*. 1996;28(1):38-46. doi:10.1111/j.2042-3306.1996.tb02735.x.
  30. Kyaw-Tanner M, Pollitt CC. Equine laminitis: increased transcription of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) occurs during the developmental phase. *Equine Vet J*. 2004;36(3):221-225. doi:10.2746/0425164044861005.
  31. Wang L, Pawlak EA, Johnson PJ, Belknap JK, Alfandari D, Black SJ. Expression and activity of collagenases in the digital laminae of horses with carbohydrate overload-induced acute laminitis. *J Vet Intern Med*. 2014;28(1):215-222. doi:10.1111/jvim.12252.
  32. Zhang X, Ding J, Li Y, Song Q, Li S, Hayat MA, et al. The changes of inflammatory mediators and vasoactive substances in dairy cows' plasma with pasture-associated laminitis. *BMC Vet Res*. 2020;16(1):119. doi:10.1186/s12917-020-02319-1.
  33. Bagga A, Randhawa SS, Sharma S, Bansal BK. Acute phase response in lame crossbred dairy cattle. *Vet World*. 2016;9(11):1204-1208. doi:10.14202/vetworld.2016.1204-1208.
  34. Kujala M, Orro T, Soveri T. Serum acute phase proteins as a marker of inflammation in dairy cattle with hoof diseases. *Vet Rec*. 2010;166(8):240-241. doi:10.1136/vr.b4770.
  35. Bäßler SC, Kenéz Á, Scheu T, Koch C, Meyer U, Dänicke S, et al. Association between alterations in plasma metabolome profiles and laminitis in intensively finished Holstein bulls in a randomized controlled study. *Sci Rep*. 2021;11(1):12735. doi:10.1038/s41598-021-92163-6.

36. Evans NJ, Blowey RW, Timofte D, Isherwood DR, Brown JM, Murray R, et al. Association between bovine digital dermatitis treponemes and a range of 'non-healing' bovine hoof disorders. *Vet Rec.* 2011;168(8):214. doi:10.1136/vr.c5487.
37. Sykora S, Kofler J, Glonegger-Reichert J, Dietrich J, Auersperg G, Brandt S. Treponema DNA in bovine 'non-healing' versus common sole ulcers and white line disease. *Vet J.* 2015;205(3):417-420. doi:10.1016/j.tvjl.2015.05.023.
38. Fürmann A, Syring C, Becker J, Sarbach A, Weber J, Welham Ruiters M, et al. Prevalence of painful lesions of the digits and risk factors associated with digital dermatitis, ulcers and white line disease on Swiss cattle farms. *Animals (Basel).* 2024;14(1):153. doi:10.3390/ani14010153.
39. Rodríguez A, Mellado R, Bustamante H. Prepartum fat mobilization in dairy cows with equal body condition and its impact on health, behavior, milk production and fertility during lactation. *Animals (Basel).* 2020;10(9):1478. doi:10.3390/ani10091478.
40. Abuelo A, Hernández J, Benedito JL, Castillo C. Redox biology in transition periods of dairy cattle: role in the health of periparturient and neonatal animals. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(1):20. doi:10.3390/antiox8010020.
41. Chapinal N, Carson M, Duffield TF, Capel M, Godden S, Overton M, et al. The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period. *J Dairy Sci.* 2011;94(10):4897-4903. doi:10.3168/jds.2010-4075.
42. Abuelo A, Gandy JC, Neuder L, Brester J, Sordillo LM. Markers of oxidant status and inflammation relative to the development of claw lesions associated with lameness in early lactation cows. *J Dairy Sci.* 2016;99(7):5640-5648. doi:10.3168/jds.2015-10698.
43. Oikonomou G, Trojancanec P, Ganda EK, Bicalho MLS, Bicalho RC. Association of digital cushion thickness with sole temperature measured with infrared thermography. *J Dairy Sci.* 2014;97(7):4208-4215. doi:10.3168/jds.2013-7534.
44. Cucunubo Santos LG, Breda JC, Cerri FM, Flabian KK, Facury Filho EJ, Lisbôa JA. Metabolic imbalances, hoof injuries, and metabolic profile of high-producing Holstein×Gir cows showing lameness. *Pesq Vet Bras.* 2022;42:e07107. doi:10.1590/1678-5150-pvb-7107.
45. Cecilian F, Ceron JJ, Eckersall PD, Sauerwein H. Acute phase proteins in ruminants. *J Proteomics.* 2012;75(14):4207-4231. doi:10.1016/j.jprot.2012.04.004.
46. Rucker RB, Kosonen T, Clegg MS, Mitchell AE, Rucker BR, Uriu-Hare JY, et al. Copper, lysyl oxidase, and extracellular matrix protein cross-linking. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(5 Suppl):996S-1002S. doi:10.1093/ajcn/67.5.996S.
47. Kibar M, Leblebici Z, Caglayan T, Aksoy A. Is level of trace minerals important for healthy hoof in dairy cows? *Manas J Agr Vet Life Sci.* 2016;6(2):14-21.
48. Sadeghi NA, Zolhavarieh SM, Aliarabi H, Dadmehr B, Bahari A, Zamani P, et al. Assessment of the serum zinc, copper,  $\beta$ -carotene and vitamin A and hoof zinc and copper status in different locomotion scores of dairy cattle. [Journal details incomplete].
49. Siciliano-Jones JL, Socha MT, Tomlinson DJ, DeFrain JM. Effect of trace mineral source on lactation performance, claw integrity, and fertility of dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2008;91(5):1985-1995. doi:10.3168/jds.2007-0779.
50. Sordillo LM, Aitken SL. Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Vet Immunol Immunopathol.* 2009;128(1-3):104-109. doi:10.1016/j.vetimm.2008.10.305.
51. Tufarelli V, Colonna MA, Losacco C, Puvaca N. Biological health markers associated with oxidative stress in dairy cows during lactation period. *Metabolites.* 2023;13(3):405. doi:10.3390/metabo13030405.
52. Ayemele AG, Tilahun M, Lingling S, Elsaadawy SA, Guo Z, Zhao G, et al.

- Oxidative stress in dairy cows: insights into the mechanistic mode of actions and mitigating strategies. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(12):1918. doi:10.3390/antiox10121918.
53. Dogra S, Singh R, Ravinder S, Tikoo A. Effect of claw disorders on haemato-biochemical parameters and acute phase protein levels in crossbred cattle. *Indian J Anim Res*. 2019;54(2):173-176. doi:10.18805/ijar.B-3750.
  54. Al-Qudah KM, Ismail ZB. The relationship between serum biotin and oxidant/antioxidant activities in bovine lameness. *Res Vet Sci*. 2012;92(1):138-141. doi:10.1016/j.rvsc.2010.10.017.
  55. Yattoo MI, Saxena A, Deepa PM, Habeab BP, Devi S, Jatav RS, et al. Role of trace elements in animals: a review. *Vet World*. 2013;6(12):963-967. doi:10.14202/vetworld.2013.963-967.
  56. Mirzaei A, Hajimohammadi A, Nasrian A, Nikzad M, Rowshan-Ghasrodashti A, Nazifi S, et al. Oxidative stress biomarkers and metabolic parameters in healthy Holstein dairy cows and cows with left displacement of the abomasum during the transitional period. *Vet Med Sci*. 2025;11(1):e70142. doi:10.1002/vms3.70142.
  57. Li Y, Ding HY, Wang XC, Feng SB, Li XB, Wang Z, et al. Association between oxidative stress and concentrations of NEFA and BHBA in plasma of ketotic dairy cows. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2016;100(5):844-851. doi:10.1111/jpn.12421.
  58. Tóthová C, Nagy O, Seidel H, Paulíková I, Kováč G. Influence of hoof diseases on concentrations of selected acute phase proteins and other variables of the protein profile in heifers. *Acta Vet (Beograd)*. 2011;61(2-3):141-150. doi:10.2298/AVB1103141T.
  59. Ilievska K, Atanasov B, Dovenski T, Smolac O, Stojanov B, Trojachanec P. Acute phase proteins as indicators of claw diseases in dairy cattle. *Maced Vet Rev*. 2019;42(1):1-8. doi:10.2478/macvetrev-2019-0011.
  60. Jawor P, Steiner S, Stefaniak T, Baumgartner W, Rzasa A. Determination of selected acute phase proteins during treatment of limb diseases in dairy cows. *Vet Med (Praha)*. 2008;53(4):173-183. doi:10.17221/1920-VETMED.
  61. İzci C. An important foot disease in cattle: laminitis (a review). *Lalahan Hay Arast Enst Derg*. 1994;34(1-2):25-39.
  62. Tian M, Li K, Liu R, Du J, Zou D, Ma Y. Angelica polysaccharide attenuates LPS-induced inflammatory response of primary dairy cow claw dermal cells via NF-κB and MAPK signaling pathways. *BMC Vet Res*. 2021;17(1):248. doi:10.1186/s12917-021-02951-1.
  63. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2005;6(11):1045-1056. doi:10.1631/jzus.2005.B1045.
  64. Teijeira A, Garasa S, Ochoa MC, Cirella A, Olivera I, Glez-Vaz J, et al. Differential interleukin-8 thresholds for chemotaxis and NETosis in human neutrophils. *Eur J Immunol*. 2021;51(9):2274-2280. doi:10.1002/eji.202048879.
  65. De Laat MA, Kyaw-Tanner MT, Nourian AR, McGowan CM, Sillence MN, Pollitt CC. Developmental and acute phases of insulin-induced laminitis involve minimal metalloproteinase activity. *Vet Immunol Immunopathol*. 2011;140(3-4):275-281. doi:10.1016/j.vetimm.2011.01.004.
  66. Li S, Zheng X, Ding M, Tao Z, Zhang J, Zhang N. Changes in proteolytic profile in heifers after oligofructose overload. *Front Vet Sci*. 2020;7:580375. doi:10.3389/fvets.2020.580375.
  67. Wang L, Pawlak EA, Johnson PJ, Belknap JK, Alfandari D, Black SJ. Effects of cleavage by ADAMTS-4 on gene expression and protein content in digital laminae of horses with starch gruel-induced laminitis. *Am J Vet Res*. 2012;73(7):1047-1056. doi:10.2460/ajvr.73.7.1047.
  68. Gozho GN, Plaizier JC, Krause DO, Kennedy AD, Wittenberg KM. Subacute ruminal acidosis induces ruminal lipopolysaccharide endotoxin release and triggers an inflammatory response. *J Dairy Sci*. 2005;88(4):1399-1403. doi:10.3168/jds.S0022-0302(05)72807-1.

69. Sadiq MB, Ramanoon SZ, Mansor R, Mossadeq WMSW, Syed-Hussain SS, Yimer N, et al. Potential biomarkers for lameness and claw lesions in dairy cows: a scoping review. *J Dairy Res.* 2024;1-9. doi:10.1017/S002202992400020X.
70. Jurkovich V, Hejel P, Kovács L. Effects of stress on dairy cattle behaviour: a review. *Animals (Basel).* 2024;14(14):2038. doi:10.3390/ani14142038.
71. Urban-Chmiel R, Mudroň P, Abramowicz B, Kurek Ł, Stachura R. Lameness in cattle—etiopathogenesis, prevention and treatment. *Animals (Basel).* 2024;14(12):1836. doi:10.3390/ani14121836.
72. Carroll JA, Forsberg NE. Influence of stress and nutrition on cattle immunity. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2007;23(1):105-149. doi:10.1016/j.cvfa.2006.11.004.
73. Juozaitienė V, Antanaitis R, Urbonavičius G, Urbutis M, Tušas S, Baumgartner W. Can milk flow traits act as biomarkers of lameness in dairy cows? *Agriculture.* 2021;11(3):227. doi:10.3390/agriculture11030227.
74. Paulauskas A, Juozaitienė V, Džermeikaitė K, Bačėninaitė D, Urbonavičius G, Tušas S, et al. Association between milk electrical conductivity biomarkers and lameness in dairy cows. *Vet Sci.* 2023;10(1):47. doi:10.3390/vetsci10010047.
75. Cook NB, Mentink RL, Bennett TB, Burgi K. Effect of heat stress and lameness on time budgets of lactating dairy cows. *J Dairy Sci.* 2007;90(4):1674-1682. doi:10.3168/jds.2006-634.
76. Almeida PE, Weber PS, Burton JL, Zanella AJ. Depressed DHEA and increased sickness response behaviors in lame dairy cows with inflammatory foot lesions. *Domest Anim Endocrinol.* 2008;34(1):89-99. doi:10.1016/j.domaniend.2006.10.003.
77. Lucy MC. Regulation of ovarian follicular growth by somatotropin and insulin-like growth factors in cattle. *J Dairy Sci.* 2000;83(7):1635-1647. doi:10.3168/jds.S0022-0302(00)75044-7.
78. Rodriguez AR, Herzberg DE, Werner MP, Müller HY, Bustamante HA. Plasma concentration of norepinephrine,  $\beta$ -endorphin, and substance P in lame dairy cows. *J Vet Res.* 2018;62(2):193-198. doi:10.2478/jvetres-2018-0028.
79. Bustamante HA, Rodríguez AR, Herzberg DE, Werner MP. Stress and pain response after oligofructose-induced lameness in dairy heifers. *J Vet Sci.* 2015;16(4):405-411. doi:10.4142/jvs.2015.16.4.405.
80. Spears JW, Weiss WP. Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows. *Vet J.* 2008;176(1):70-76. doi:10.1016/j.tvjl.2007.12.015.
81. Overton TR, McArt JAA, Nydam DV. Metabolic health indicators and management of dairy cattle: a 100-year review. *J Dairy Sci.* 2017;100(12):10398-10417. doi:10.3168/jds.2017-13054.
82. Zachut M, Šperanda M, De Almeida AM, Gabai G, Mobasheri A, Hernández-Castellano LE. Biomarkers of fitness and welfare in dairy cattle: healthy productivity. *J Dairy Res.* 2020;87(1):4-13. doi:10.1017/S0022029919000873.
83. Venjakob PL, Bretzinger LF, Borchardt S, Weber C, Heuwieser W. Evaluation of the diagnostic accuracy of a point-of-care device to measure concentrations of nonesterified fatty acids in serum and whole blood. *JDS Commun.* 2023;4(3):219-224. doi:10.3168/jdsc.2022-0307.
84. Rubio CP, Rigueira L, Miranda M, Vallejo PJ, Semitiel J, Del Olmo D, et al. Validation of the measurement of beta-hydroxybutyrate and non-esterified fatty acids in bovine saliva: a pilot report. *Life (Basel).* 2025;15(6):854. doi:10.3390/life15060854.
85. Deng C, Yue Y, Zhang H, Liu M, Ge Y, Xu E, Zheng J. Serum metabolomics and ionomics analysis of hoof-deformed cows based on LC-MS/MS and ICP-OES/MS. *Animals (Basel).* 2023;13(9):1440. doi:10.3390/ani13091440.
86. Myint BB, Onizuka T, Tin P, Aikawa M, Kobayashi I, Zin TT. Development of a real-time cattle lameness detection system using a single side-view camera. *Sci Rep.*

- 2024;14(1):13734. doi:10.1038/s41598-024-64664-7.
87. Noordhuizen JP. Dairy herd health and management: a guide for veterinarians and dairy professionals. Packington (UK): Mill Street; 2012.
88. Nocek JE. Bovine acidosis: implications on laminitis. *J Dairy Sci.* 1997;80(5):1005-1028. doi:10.3168/jds.S0022-0302(97)76026-0.
89. Singh A, Gill MS. Laminitis in dairy cattle with special reference to nutritional and managerial factors. *Agric Rev.* 2004;25(1):64-69.
90. Logue DN, Offer JE, McGovern RD. The bovine digital cushion—how crucial is it to contusions on the bearing surface of the claw? *Vet J.* 2004;167(3):220-221. doi:10.1016/j.tvjl.2003.09.010.
91. Thoenfer MB, et al. Acute bovine laminitis: a new induction model using alimentary oligofructose overload. *J Dairy Sci.* 2004;87(9):2932-2940. doi:10.3168/jds.S0022-0302(04)73424-4.
92. Tarlton JF, Holah DE, Evans KM, Jones S, Pearson GR, Webster AJF. Biomechanical and histopathological changes in the support structures of bovine hooves around first calving. *Vet J.* 2002;163(2):196-204. doi:10.1053/tvjl.2001.0659.
93. Räber M, Lischer CJ, Geyer H, Ossent P. The bovine digital cushion: a descriptive anatomical study. *Vet J.* 2004;167(3):258-264. doi:10.1016/j.tvjl.2003.09.012.
94. Räber M, Scheeder MRL, Ossent P, Lischer CJ, Geyer H. The content and composition of lipids in the digital cushion of the bovine claw with respect to age and location. *J Dairy Sci.* 2006;89(5):1606-1612.
95. Hoedemaker M, Prange D, Gundelach Y. Body condition change ante- and postpartum, health and reproductive performance in German Holstein cows. *Reprod Domest Anim.* 2009;44(2):167-173. doi:10.1111/j.1439-0531.2007.01073.x.
96. Kohansal F, Faezi M. Effect of trace mineral on hoof health. *Eltiam.* 2021;8(2):56-72

## Abstracts in English

## The Role of Clinical Pathology Biomarkers in the Diagnosis and Monitoring of Claw Horn Lesions in Dairy Cows

Saba Ahmadi Sheikh Sarmast

Veterinary Clinical Pathologist (DVM, DVSc), Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran  
ahmadi.saba1368@gmail.com

**Background:** Claw Horn Lesions (CHL) are among the most prevalent and economically significant causes of lameness in dairy cows, including sole ulcers, white line disease, sole hemorrhage, and non-healing lesions. These conditions arise from complex interactions among metabolic stress, systemic inflammation, biomechanical overload, microbial factors, and impaired horn integrity. In addition to compromising animal welfare, CHL leads to reduced milk production, impaired reproductive performance, increased treatment costs, and higher culling rates. Therefore, early detection and effective monitoring strategies are essential for both clinical management and herd-level prevention.

**Objective:** This review aims to critically summarize current evidence regarding clinical-pathological biomarkers associated with CHL and to evaluate their potential application in early diagnosis, disease monitoring, and assessment of therapeutic response.

**Methods:** Published studies investigating biochemical and metabolic indicators (NEFA, BHB, glucose, cholesterol, liver enzymes, and acute-phase proteins), hematological parameters, inflammatory mediators, molecular markers (cytokines, chemokines, MMPs, ADAMTS proteases, and regulatory microRNAs), microbial findings (*Treponema* and *Fusobacterium* species), hormonal stress markers, and oxidative stress indices were systematically reviewed and analyzed.

**Results:** Accumulating evidence indicates that alterations in metabolic, inflammatory, and oxidative markers frequently precede overt clinical signs of lameness. These biomarkers reflect negative energy balance, hepatic dysfunction, systemic inflammation, extracellular matrix remodeling, and microbial involvement in specific lesion phenotypes. Acute-phase proteins such as haptoglobin and serum amyloid A correlate with lesion severity and treatment response. However, no single biomarker demonstrates sufficient sensitivity and specificity for definitive CHL diagnosis.

**Conclusion:** An integrated multi-marker approach combining biochemical, hematological, molecular, microbial, hormonal, and oxidative indicators provides a more comprehensive and reliable framework for early detection, disease monitoring, and therapeutic evaluation of CHL in dairy cows.

**Keywords:** Dairy cow; Claw horn lesions; Clinical pathology biomarkers; Lameness; Oxidative stress