

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ ТВАРИН**

Сімонов Маріан Романович

УДК 636.034:619:612.018

**БІОХІМІЧНИЙ ТА ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС У ЗДОРОВИХ І ХВОРИХ
НА КЕТОЗ ВИСОКОПРОДУКТИВНИХ КОРІВ**

03.00.04 – біохімія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора ветеринарних наук

Львів – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті біології тварин Національної академії аграрних наук України.

Науковий консультант – доктор ветеринарних наук, професор, академік НААН, заслужений діяч науки і техніки України
Влізло Василь Васильович,
Інститут біології тварин НААН, директор.

Офіційні опоненти: доктор ветеринарних наук, професор, академік НААН
Левченко Володимир Іванович,
Білоцерківський національний аграрний університет МОН України, професор кафедри терапії та клінічної діагностики;

доктор ветеринарних наук, професор
Томчук Віктор Анатолійович,
Національний університет біоресурсів і природокористування України МОН України, завідувач кафедри біохімії тварин, якості та безпеки сільськогосподарської продукції ім. академіка М. Ф. Гулого;

доктор ветеринарних наук, старший науковий співробітник
Куртяк Богдан Михайлович,
Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького МОН України, завідувач кафедри епізоотології.

Захист дисертації відбудеться “29” червня 2016 року о 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 35.368.01 Інституту біології тварин НААН за адресою: 79034, Львів, вул. В. Стуса, 38.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту біології тварин НААН за адресою: 79034, Львів, вул. В. Стуса, 38.

Автореферат розісланий “27” травня 2016 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

О. І. Віщур

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У країнах із інтенсивним веденням молочного скотарства значною перешкодою на шляху збільшення продуктивності тварин є патологія, спричинена порушенням обміну речовин. Метаболічні захворювання призводять до значних економічних збитків у тваринництві через недоотримання приплоду, молока, підвищення собівартості продукції та зниження рентабельності молочного тваринництва. За порушення обміну речовин знижується резистентність, змінюються функції органів, систем і життєдіяльність усього організму. Як наслідок знижується молочна продуктивність, маса тіла, порушується відтворна здатність і зростає вибраковування корів (Влізло В. В. зі співавт., 1997; Кондрахін І. П., 1999; Godden S. M. et al., 2003; Левченко В. І., 2009). Економічні наслідки, спричинені вибраковуванням, недоотриманням молока та приплоду, витратами на лікування, є значними (Bigras-Poulin M. et al., 1990; Green M. J. et al., 2007; LeBlanc S., 2010; Esposito G. et al., 2014).

В Україні метаболічні захворювання реєструють у 50–80 % молочних корів із продуктивністю 8–10 тис. кг молока за лактацію. Серед найбільш частих захворювань можна виокремити кетоз. Захворювання спричиняє проблеми у високопродуктивних стадах, що пов'язано з інтенсивним обміном речовин у корів (Sejrsen K. et al., 2008; Garnsworthy P. C., 2013; Левченко В. І. зі співавт., 2015). Під час переходу від тільності до лактації в організмі корови за декілька днів відбуваються кардинальні зміни в обміні речовин. Три тижні перед отеленням є коротким, але дуже важливим періодом, від якого залежать здоров'я і продуктивність корів у наступну лактацію та збереженість усього поголів'я. У цей період відбуваються великі витрати поживних речовин на ріст плода, збільшення плаценти й молочної залози (Влізло В. В., 1998; Dirksen G. et al., 2002), а в перший місяць лактації втрачається маса тіла через дефіцит енергії (Влізло В. В., 1998; Boomker E. A. et al., 2000; Klug F. et al., 2004).

Незважаючи на фундаментальність впливу ендокринної системи на метаболізм у жуйних тварин, публікацій, присвячених дослідженню гормонального статусу за патології обміну речовин, зокрема кетозу, обмаль. Наявні у світовій літературі дані не дають однозначного розуміння ролі ендокринної системи у патогенезі кетозу. Одні дослідники (Kreipe L. et al., 2011; Jaakson H. et al., 2013; De Koster J. D. et al., 2013; Xu C. et al., 2015) пов'язують енергетичний дефіцит із рівнем інсуліну, інші (Overton T. R. et al., 2004; Dann H. M. et al., 2005; Djoković R. et al., 2014) – з тиреоїдними гормонами, ще інші (Bertoni G. et al., 2005) – з кортизолом. Деякі літературні джерела розглядають взаємозв'язок продуктивності тварин з функціональним станом ендокринної системи (Squires E. J., 2010; Alameen A. O. et al., 2014). Це є свідченням важливості проведення комплексного дослідження гормонального статусу молочних корів, хворих на кетоз, що дасть змогу розробити нові інформативні діагностичні тести й ефективні методи лікування метаболічних захворювань. Крім цього, для подальшого пізнання природи високої молочної продуктивності корів, необхідно скерувати увагу на дослідження механізмів гормональної регуляції обміну речовин в умовах різних фізіологічних станів та

періодів утримання тварин. Слід зауважити, що схеми лікування корів, хворих на кетоз, які нині використовуються, не є досконалими. Із огляду на це, дослідження гормонального та біохімічного статусу здорових і хворих на кетоз високопродуктивних корів, патогенезу, методів діагностики, лікування й профілактики є актуальними проблемами.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалася в межах основної тематики НВЦ з вивчення пріонних інфекцій і лабораторії молекулярної біології та клінічної біохімії Інституту біології тварин НААН: завдання 28.03/017-01.04. “Вивчити вміст мікроелементів, показників білкового обміну та антиоксидантного статусу у ВРХ Західного регіону України і розробити методи їх корекції” (№ ДР 0101U003434) і завдання 24.05.01 Ф. “Вивчити етіологічні та патогенетичні механізми розвитку патологій обміну речовин у високопродуктивних корів, розробити інформативні діагностичні тести і ефективні методи корекції захворювань тварин” (№ ДР 0111U006150) на 2008–2010 та 2011–2015 рр., у яких автор досліджував особливості біохімічного і гормонального статусу високопродуктивних корів за норми, патології та лікування.

Мета і завдання роботи. Мета дисертаційної роботи – з'ясувати особливості біохімічного і гормонального статусу здорових та хворих на кетоз високопродуктивних молочних корів і розробити ефективний метод лікування.

Для реалізації мети визначено такі основні **завдання**:

- дослідити особливості гормонального та метаболічного статусу у фізіологічному циклі високопродуктивних корів;
- з'ясувати вплив сезону утримання молочних корів на показники вуглеводного, ліпідного, протеїнового, мінерального обміну, гормонального та антиоксидантного статусу;
- визначити механізми розвитку кетозу у високопродуктивних молочних корів;
- вивчити гормональний і метаболічний статус високопродуктивних корів, хворих на кетоз;
- розробити концепцію нового методу лікування високопродуктивних молочних корів, хворих на кетоз;
- провести апробацію нової схеми лікування високопродуктивних корів, хворих на кетоз.

Об'єкт досліджень – фізіолого-біохімічні процеси в організмі здорових і хворих на кетоз високопродуктивних корів.

Предмет дослідження – гормональний статус, показники обміну вуглеводів, ліпідів, протеїну, мінеральних речовин, активності антиоксидантної системи у клінічно здорових і хворих на кетоз корів.

Методи дослідження – клінічні, біохімічні, імуноферментні, зоотехнічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі проведених досліджень доповнено новими даними знання про напруженість компенсаторних механізмів обміну речовин під час критичних фізіологічних періодів (3 тижні до

отелення і 2 тижні після отелення, пік лактації, закінчення лактації) у високопродуктивних корів. Отриманий експериментальний матеріал дав змогу уточнити фізіологічні межі деяких біохімічних показників крові високопродуктивних корів і встановити залежність їх коливань від фази лактації та сезону утримання.

Вперше проведено комплексні дослідження вмісту гормонів у плазмі крові корів (інсулін, кортизол, пролактин, окситоцин, тиреотропний гормон, трийодтиронін, тироксин, кальцитонін, паратгормон), що дало змогу розкрити механізми перерозподілу обмінної енергії за формування лактаційної домінанти.

З'ясовано й теоретично обґрунтовано патогенез кетозу високопродуктивних корів на основі вивчення гормонального та біохімічного статусу. Одержані за експериментальних досліджень хворих корів дані поглиблюють наукові уявлення про етіологію та патогенез кетозу. Встановлено напруженість компенсаторних механізмів організму високопродуктивних корів під час дефіциту обмінної енергії. Вивчено нові показники, які характеризують активність глюконеогенезу та рівень катаболізму скорочуваних протеїнів у високопродуктивних корів, хворих на клінічно виражений кетоз. Отримано нові результати функціонального стану внутрішніх органів і залоз внутрішньої секреції у корів за умови розвитку кетозу.

Отримані результати слугували підґрунтям для розробки ефективного методу лікування кетозу молочних корів. Науково обґрунтовано й практично доведено ефективність застосування хворим коровам нового комплексного препарату "Ремівітал", створеного на основі фруктози, амінокислот і вітамінів групи В.

Наукова новизна роботи підтверджена патентом України на корисну модель.

Практичне значення одержаних результатів. Результати, викладені в дисертаційній роботі, мають важливе значення для ветеринарної медицини й можуть використовуватися як теоретична основа для розробки нових інформативних діагностичних тестів і ефективних методів корекції патології обміну речовин.

Встановлено шляхи перерозподілу обмінної енергії за формування лактаційної домінанти. Зокрема, показано, що в перші тижні лактації у плазмі крові високопродуктивних молочних корів зростає вміст пролактину, окситоцину, кортизолу, тиреотропного гормону та паратгормону. Водночас уміст гормонів щитоподібної (трийодтиронін, тироксин, кальцитонін) та підшлункової (інсулін) залоз був низьким. На піку та на закінченні лактації зростає активність гіпофіза та щитоподібної залози.

Запропоновано низку нових інформативних діагностичних тестів порушення метаболізму у молочних корів. Зокрема, у крові молочних корів, хворих на кетоз, підвищуються вміст 3-метилгістидину (із 3,4–8,1 до 24,5–39,4 мкмоль/л), показники відношення лактату до пірувату (із 15,5 до 22,2), 3-метилгістидину до креатиніну (з 0,05 до 0,18) та знижується відношення

глюкогенних амінокислот до кетогенних (із 6,0 до 4,2), замінних до незамінних (із 1,9 до 1,4) і етерифікованого холестеролу до загального (із 0,68 до 0,34).

Матеріали дисертаційної роботи використані для формування довідника “Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині” (2012) і методичних рекомендацій “Кетоз молочних корів” (2014), затверджених науково-методичною радою Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України. На основі отриманих результатів досліджень розроблено новий комплексний лікувальний препарат “Ремівітал”, патент (UA 95820 U) та технічні умови на нього (ТУ У 21.2-30995014-001:2014). Уперше вивчено ефективність розробленого комплексного препарату “Ремівітал” для лікування корів, хворих на кетоз.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно опрацював літературу за темою дисертації, обґрунтував концепцію дисертаційної роботи, організував проведення дослідів, провів статистичну обробку й аналіз одержаних результатів. Більшість лабораторних досліджень виконана автором самостійно. Основні положення та висновки дисертаційної роботи обговорювалися з науковим консультантом, академіком НААН Влізлом В. В. В опублікованих у співавторстві наукових працях задекларована частка автора.

Апробація результатів досліджень. Матеріали дисертаційної роботи оприлюднені на міжнародних наукових конференціях: “Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини” (Львів, 2008–2015), “Молоді вчені у вирішенні проблем аграрної науки і практики” (Львів, 2009–2015), “Проблеми неінфекційної патології тварин” (Біла Церква, 2010), “Сучасні проблеми живлення тварин, технології кормів та шляхи їх вирішення” (Житомир, 2012), “Розвиток країн в умовах глобалізації: технологічні, економічні, соціальні та екологічні проблеми” (Тернопіль, 2012), “Формування конкурентоспроможної економіки: теоретичні, методичні та практичні засади” (Тернопіль, 2012), “Роль науки у підвищенні технологічного рівня і ефективності АПК України” (Тернопіль, 2014), “Інтеграційна система освіти, науки і виробництва в сучасному інформаційному просторі” (Тернопіль, 2014), XXIV міжнародному конгресі буятрики (Hungary, Hajdúszoboszló, 2014), міжнародному конгресі з ветеринарної медицини, присвяченому 90-річчю з дня заснування “ННЦ ІЕКВМ” (Харків, 2013) та конкурсах: “На здобуття премії Президента України для молодих вчених” (Київ, 2013) та на здобуття премії Президії Національної академії аграрних наук України “За кращу наукову доповідь молодого вченого НААН з фундаментальних та прикладних досліджень” (Київ, 2014).

Публікації. Результати досліджень висвітлені в 44 публікаціях (із них 7 одноосібних). Зокрема, видано 33 статті, з яких 32 у фахових виданнях з ветеринарних наук, довідник, методичні рекомендації, патент, технічні умови і 7 тез. Результати дисертаційної роботи опубліковані в 7 періодичних виданнях інших держав і 3 – України, які включені до міжнародних наукометричних баз.

Структура й обсяг дисертації. Дисертаційна робота містить вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, результати власних досліджень, їх аналіз і обговорення, висновки, список використаних джерел, який включає 595

праць, у тому числі 451 латиницею, та шість додатків. Дисертацію викладено на 349 сторінках комп'ютерного тексту, її основна частина становить 262 сторінки, робота містить 109 таблиць і 47 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи виконання роботи. Робота виконувалася упродовж 2008–2015 років в Інституті біології тварин НААН. Експериментальні дослідження проводилися у п'яти господарствах п'яти областей України (Львівська, Рівненська, Хмельницька, Кіровоградська та Вінницька).

Дослідження проводилися з урахуванням “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах” (Україна, 2001) та згідно з положеннями “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей” (Страсбург, 1986), що підтверджено протоколом (№ 52 від 10.11.2008 р.) комісії з біоетичної експертизи.

Лабораторні дослідження здійснювалися на базі лабораторій Інституту біології тварин НААН, акредитованих на право проведення вимірювання біологічних і біомедичних величин.

Матеріалом для досліджень слугували високопродуктивні корови на різних етапах фізіологічного стану та періодах утримання. Загалом дослідження проведено на 140 коровах.

Проведено три етапи досліджень. На першому етапі виконання експериментальної частини роботи досліджено метаболізм під час критичних фізіологічних періодів. Матеріалом для дослідження на цьому етапі були корови української чорно-рябої молочної породи, 2–5 лактацій, із продуктивністю 5,1–6,2 тис. кг молока за попередню лактацію. Були сформовані дві групи корів, по 10 тварин у кожній, аналогів за фізіологічним станом, масою тіла та породою. Першу групу корів утримували в стійлах (з жовтня по травень), а другу – на пасовищі (з травня по жовтень). Проби крові у корів першої та другої груп брали чотири рази: перший – за 3 тижні до отелення, другий – на початку лактації (10–16 доба), третій – у період піку лактації (80–90 доба), четвертий – на закінченні лактаційного періоду (268-ма – 285-та доба). Дослід тривав два роки.

Мета другого етапу полягала у вивченні патогенетичних механізмів розвитку кетозу у високопродуктивних корів. Дослідження проводили на високопродуктивних коровах, 2–6 лактацій, хворих на кетоз, із продуктивністю 5,1–8,2 тис. кг молока за попередню лактацію. Тварин утримували в господарствах Рівненської, Кіровоградської, Хмельницької та Вінницької областей. Проводили клінічне дослідження корів загальноприйнятими методами (Левченко В. І. зі співавт., 2012). За допомогою індикаторних смужок (Ketophan, Pİva) у корів визначали вміст кетонових тіл у сечі. Тварин із позитивним результатом на вміст кетонових тіл у сечі виділяли в окрему групу. Дослідження проводилися під час зимово-стійлового періоду утримання (лютий–березень). Тварин, у яких упродовж досліду або після його завершення, крім кетозу, діагностували супутню патологію, зокрема статеву, вилучали із дослідної групи, а

отримані результати не брали до уваги під час статистичної обробки. Корови були аналогами за фізіологічним станом, масою тіла та породою.

На третьому етапі виконання роботи досліджували вплив препарату “Ремівітал” на обмін речовин у корів, хворих на кетоз. Матеріалом для досліджень були корови 2–4 лактацій продуктивністю 7,8–8,2 тис. кг молока за попередню лактацію. Були створені три групи корів. До першої увійшли клінічно здорові корови. Тварин із клінічними симптомами кетозу та позитивним експрес-тестом на наявність кетонових тіл у сечі поділено на дві дослідні групи, по десять у кожній, з урахуванням рівня кетонурії. У кожній групі була однакова кількість тварин із середнім та високим ступенем кетонурії. Всіх тварин утримували в господарстві в аналогічних умовах на однаковому раціоні. Коровам, хворим на кетоз, першої дослідної групи застосовували традиційну схему лікування: всередину – пропіленгліколь із розрахунку 400 мл/добу, внутрішньовенно вводили розчин глюкози (20% розчин, 500 мл/добу) та внутрішньом’язово інсулін (0,2–0,3 ОД/добу). Тварини другої дослідної групи отримували медикаментозне лікування за запропонованою нами схемою: згодовували таку ж, як і першій дослідній групі дозу пропіленгліколю та внутрішньовенно вводили препарат “Ремівітал” з розрахунку 500 мл/добу. Препарат “Ремівітал” розроблений в Інституті біології тварин НААН (ТУ У 21.2–30995014–001:2014; Пат. № UA 95820 U), містить фруктозу, амінокислоти (L-карнітин, L-орнітин, L-аспарагін, L-лізину гідрохлорид) та вітаміни B₃ і B₁₂. Корів лікували до зникнення симптомів кетозу та кетонурії. У даному господарстві тривалість лікування становила п’ять діб. Проби крові й молока брали до та після лікування. Клінічне дослідження проводили щоденно. Отримані результати досліджень порівнювали з результатами, одержаними від клінічно здорових корів (n=10), яких утримували в цьому ж господарстві в таких самих умовах, як і корів дослідних груп.

Кров для досліджень брали у корів з яремної вени до годівлі. Дослідження проводили протягом чотирьох діб. При потребі плазму чи сироватку крові заморожували при -20 °C до проведення аналізів (до двох місяців).

У плазмі крові корів визначали вміст глюкози (глюкозооксидазним методом), загального протеїну (методом Лоурі), протеїнових фракцій (за допомогою фракціонування у поліакриламідному гелі), сечовини (за реакцією з діацилмонооксимом), креатиніну (методом Яффе), активність АлАТ та АсАТ (методом Райтмана – Френкеля).

За допомогою біохімічного аналізатора типу Humalyzer 2000 визначали в сироватці крові вміст загального кальцію, неорганічного фосфору, Феруму, ферумозв’язувальної активності трансферину, загального й етерифікованого холестеролу, загального та кон’югованого білірубіну, активності лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, альфа-амілази, холінестерази та лактатдегідрогенази. Вміст вітамінів А та Е в сироватці крові досліджували на рідинному хроматографі Міліхром-5 (Влізло В. В. зі співавт., 2004).

У плазмі крові визначали вміст інсуліну, кортизолу, пролактину, окситоцину, тиреотропного гормону, трийодтироніну, тироксину, паратгормону та кальцитоніну – методом імуноферментного аналізу з використанням тест-

наборів фірм “Human”, “DRG” та “Orgentec”. Уміст триацилгліцеролів визначали за кольоровою реакцією з хромотроповою кислотою, неетерифікованих жирних кислот – кольоровою реакцією з 1,5-дифенілкарбазидом, фосфоліпідів та їх фракцій – методом тонкошарової хроматографії (Влізло В. В. зі співавт., 2004). Крім цього, в плазмі крові визначали вміст вільних амінокислот – іонообмінним методом за допомогою амінокислотного аналізатора Biotronik LC 6001.

Уміст продуктів пероксидації ліпідів вивчали, досліджуючи в плазмі крові концентрацію гідропероксидів ліпідів (Миرونчик В. В., 1984), у цільній гепаринізованій крові – дієнових кон’югатів (Стальная И. Д., 1977), у сироватці крові – ТБК-активних продуктів (Коробейникова С. Н., 1989).

Активність супероксиддисмутази у цільній крові визначали методом Е. Е. Дубініної (1983), глутатіонпероксидази – В. М. Моїна (1986), каталази – М. А. Королук (1983).

Уміст пірувату досліджували в цільній крові модифікованим методом Умбрайта, лактату – за реакцією з параоксидифенілом.

У крові корів підраховували кількість еритроцитів (меланжерним методом), визначали вміст гемоглобіну (геміглобінціанідним методом). На основі цих показників розраховували вміст гемоглобіну в одному еритроциті (ВГЕ) і колірний показник (КП).

Дослідження відібраних проб молока проводили за допомогою аналізатора молока Ekomilk total.

Одержані дані опрацьовували на комп’ютері в програмі Excel, обчислюючи середнє арифметичне значення (M), статистичну помилку середнього арифметичного (m) та коефіцієнт кореляції (r). Вірогідність різниць оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Результати вважали вірогідними за $p < 0,05-0,001$.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ

Вивчення особливостей обміну речовин у високопродуктивних молочних корів під час критичних фізіологічних періодів. Проведені дослідження показали дефіцит енергії на початку лактації не залежно від сезону утримання корів. Зокрема, у крові корів, порівняно з передотельним періодом, встановлено зниження ($p < 0,05-0,001$) концентрації глюкози (на 16,7–52,6 %; рис. 1) та інсуліну (на 14,4–26,4 %; $p < 0,05-0,01$; рис. 2). Причиною низького рівня інсуліну є високий вміст у крові неетерифікованих жирних кислот (752,4–941,2 мкмоль/л) та низька концентрація тиреоїдних гормонів (трийодтироніну – 0,5–2,8 нмоль/л, а тироксину – 25,8–79,9 нмоль/л). Зниження інтенсивності синтезу інсуліну підшлунковою залозою на початку і на піку лактації обмежує використання глюкози та амінокислот жировою і м’язовою тканинами, унаслідок чого збільшується потік метаболітів у клітини молочної залози для забезпечення біосинтезу молока. Сучасні дослідження (Nikolic-Judith A. et al., 2001; Fortune J. E. et al., 2004) пов’язують інтенсивність метаболізму з активністю щитоподібної залози опосередковано через інсуліноподібний фактор росту. Отримані нами результати досліджень показали, що після отелення рівень тиреоїдних гормонів є низьким (рис. 3, 4). Це є ще одним механізмом перерозподілу метаболічної енергії

в бік молокоутворення. Крім цього, існують переконливі дані (Osorio J. S. et al., 2013; Hammon H. M. et al., 2013; Schäff C. T. et al., 2014), що значна кількість трийодтироніну і тироксину виділяється з молозивом для стимуляції обміну речовин у телят. Низькою була й концентрація в плазмі крові корів тиреотропного гормону (рис. 5), що свідчить про зниження рівня тиреоїдних гормонів на початку лактаційного періоду як фізіологічну особливість, а не наслідок патології.

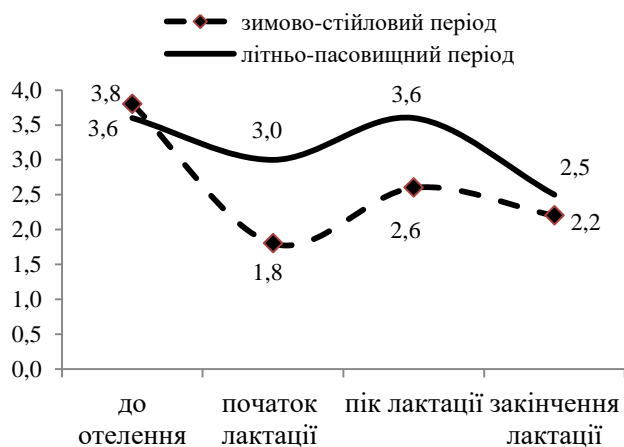


Рис. 1. Уміст глюкози в сироватці крові корів, ммоль/л; n=10

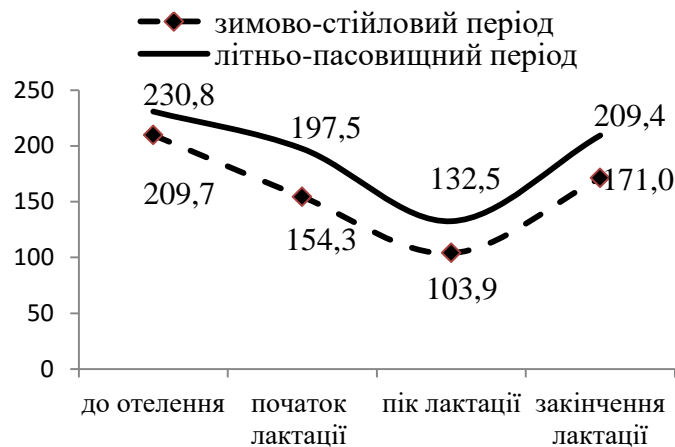


Рис. 2. Концентрація інсуліну в плазмі крові корів, пмоль/л; n=10

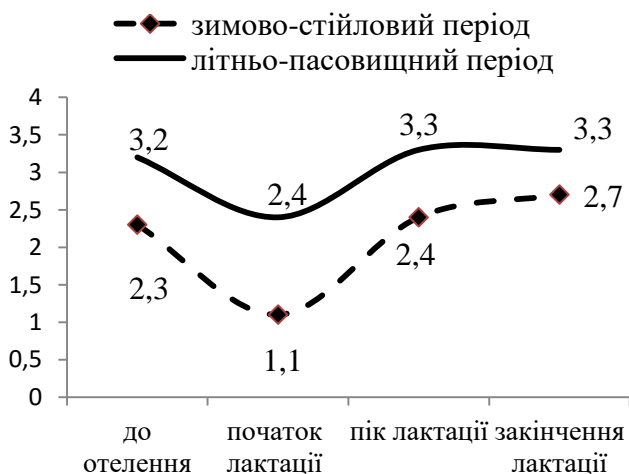


Рис. 3. Концентрація трийодтироніну в плазмі крові корів, нмоль/л; n=10

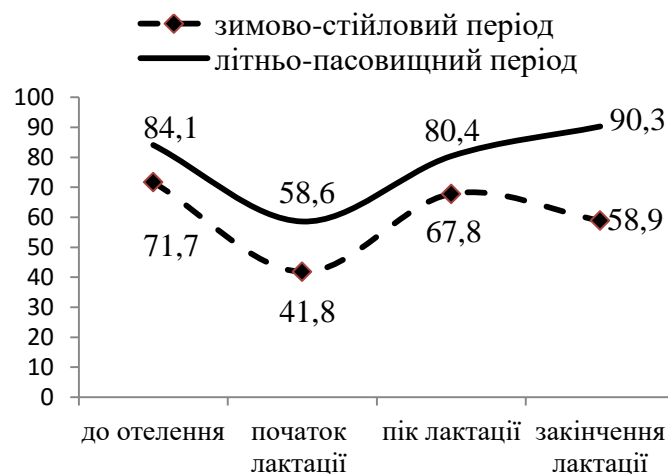


Рис. 4. Концентрація тироксину в плазмі крові корів, нмоль/л; n=10

Отримані результати досліджень підтверджують, що основним механізмом забезпечення організму жуйних енергією після отелення є глюконеогенез. Глюкокортикоїди, передусім кортизол, індукують усі ключові ензими глюконеогенезу і забезпечують його вихідними сполуками та знижують потребу тканин у глюкозі, тим самим підвищуючи її рівень у крові. За нашими даними, у плазмі крові корів після отелення вміст кортизолу зріс (на 28,6–30,3 %; $p < 0,05$ – $0,01$; рис. 6). Стимулюючи розпад протеїнів, кортизол сприяє вивільненню амінокислот, які є важливими елементами глюконеогенезу. Зокрема, із чотирнадцяти глюкогенних амінокислот у плазмі крові корів після отелення встановлено зростання ($p < 0,05$ – $0,001$) вмісту восьми: аланіну, аргініну, валіну,

гістидину, гліцину, проліну, серину та треоніну. Вміст ще двох глікогенних амінокислот (аспартат і метіонін) мав тенденцію до зростання.

Іншим проявом активації глікогеногенезу є ліпомобілізація. У крові досліджених молочних корів зріс ($p < 0,05$ – $0,001$) вміст неетерифікованих жирних кислот (у 1,8–2,5 разу), триацилгліцеролів (на 44–56 %), загального (на 31–46 %) та етерифікованого (31–50 %) холестеролу.

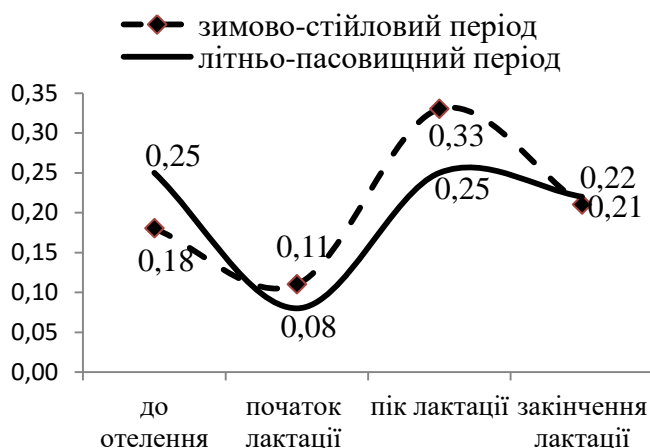


Рис. 5. Концентрація тиреотропного гормону в плазмі крові корів, міліМО/л; n=10



Рис. 6. Концентрація кортизолу в плазмі крові корів, нмоль/л; n=10

Проведені нами дослідження плазми крові корів після отелення показали значне зростання ($p < 0,001$) концентрації окситоцину (у 2 рази) та пролактину (у 5,5–6 разів). Незважаючи на те, що основним органом-мішенню для пролактину є молочна залоза, пролактиночутливі рецептори знаходять практично у всіх тканинах організму, а це вказує про недостатнє вивчення його функції (Cowie A.T., 2012). Зокрема, він впливає і на енергетичний обмін. Аналіз отриманих нами результатів свідчить, що низька концентрація пролактину реєструвалася в періоди активації ліполізу, а висока – у період позитивного енергетичного балансу. Існують дані (Einspanier R. H., 1993), які вказують на стимулювальний вплив рівня інсуліноподібного фактора росту на синтез окситоцину. Найнижчі концентрації окситоцину зареєстровано у передотельний період, коли рівень інсуліноподібних факторів росту в молочних корів низький (Fortune J. E. et al., 2004).

Наступним критичним фізіологічним періодом є період максимальних добових надоїв, коли навантаження на організм корови високе через зростання активності синтезу молока. На піку лактації, порівняно з її початком, фіксували зростання рівня глюкози (на 20–44 %; $p < 0,05$ – $0,01$; див. рис. 1), зниження кортизолу (на 26 %; $p < 0,05$ – $0,01$; див. рис. 6) та показників ліпідного обміну, зокрема, холестеролу та неетерифікованих жирних кислот. Концентрація інсуліну все ще була низькою (див. рис. 2). Це є свідченням того, що фізіологічна інсулінорезистентність у високопродуктивних корів триває до піка лактації. Разом зі збільшенням продуктивності зростає синтез тиреотропного гормону (у 3 рази; $p < 0,001$; див. рис. 5), трийодтироніну (у 1,4–2,2 разу; $p < 0,01$; див. рис. 3) і

тироксину (на 37–62 %; $p < 0,05$ – $0,001$; див. рис. 4). Високим був також рівень окситоцину та пролактину, що сприяє інтенсифікації метаболізму ліпідів та є маркером позитивного енергетичного балансу.

На закінченні лактаційного періоду досліджувані показники були на рівні сухостійного періоду.

Проведені нами дослідження дали змогу визначити залежність окремих ланок метаболізму від сезону утримання корів. Зокрема, зимово-стійловий період утримання, порівняно з літньо-пасовищним, характеризується вірогідно нижчими показниками в крові глюкози (на 12–40 %; $p < 0,001$; див. рис. 1) та інсуліну (18–22 %; $p < 0,05$ – $0,001$; див. рис. 2), що свідчить про гірше забезпечення організму метаболічною енергією. Компенсаторні механізми, спрямовані на вирівнювання енергетичного дефіциту, зазнають посилення навантаження, особливо на початку лактації. Це виявляється зростанням синтезу кортизолу (на 17 %; $p < 0,05$; див. рис. 6), неестерифікованих жирних кислот (на 23 %; $p < 0,05$) і триацилгліцеролів (на 50 %; $p < 0,01$). Рівень трийодтироніну, тироксину (див. рис. 3 і 4), окситоцину та пролактину був нижчим. Окремо акцентовано увагу на нижчому рівні загального кальцію в сироватці корів у зимово-стійловий період, порівняно з літньо-пасовищним. До отелення, на початку та піку лактації встановлено вірогідно нижчий рівень Кальцію в сироватці крові (на 17,2–23,3 %; $p < 0,01$ – $0,001$). Водночас у плазмі крові корів концентрація кальцитоніну була нижчою впродовж усього періоду дослідження (36,4–46,8 %; $p < 0,01$ – $0,001$; рис. 7), а паратгормону – вищою (38,5–94,1 %; $p < 0,05$ – $0,001$; рис. 8), за винятком піка лактації. Зимово-стійловий період утримання, порівняно з літньо-пасовищним, характеризується також нижчими ($p < 0,01$ – $0,001$) показниками вмісту в сироватці крові загального протеїну, альбумінів і сечовини.

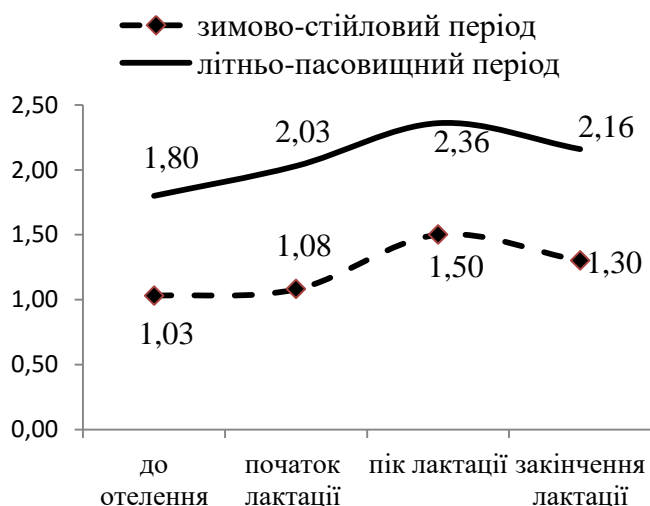


Рис. 7. Концентрація кальцитоніну в плазмі крові корів, пмоль/л; $n=10$

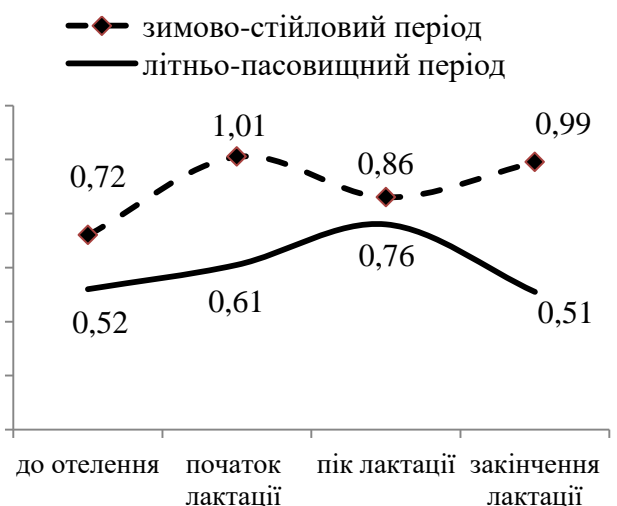


Рис. 8. Концентрація паратгормону в плазмі крові корів, пмоль/л; $n=10$

За нашими даними, рівень інтенсивності вільнорадикального окиснення залежить від періодів лактації корів та умов їх утримання. Зокрема, за зимово-стійлового утримання вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у

крові корів був вищим, ніж за літньо-пасовищного, і знижувався впродовж періодів лактації. На початку лактації в усіх корів уміст ТБК-активних продуктів, дієнових кон'югатів та гідропероксидів ліпідів у крові сягав найвищих показників. Під час літньо-пасовищного періоду, порівняно зі зимово-стійловим, показники пероксидного окиснення були нижчими ($p < 0,05-0,01$). Утримання корів на пасовищі в літній період підвищує активність ензимів антиоксидантного захисту, сприяє зростанню їх резистентності та виявляється зниженням інтенсивності вільнорадикального окиснення в їх організмі. Зростання інтенсивності процесів пероксидації посилює синтез ензимів антиоксидантного захисту, що виявляється зростанням їх активності в крові лактуючих корів. Подібно до інтенсивності вільнорадикального окиснення, активність глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази у крові корів залежала від типу утримання та періоду їх лактації. Крім цього, вітаміни А та Е, як головні жиророзчинні антиоксиданти, включаються до процесів гальмування ПОЛ. Проведені дослідження показали, що в літньо-пасовищний період, порівняно зі зимово-стійловим, вірогідно вищою була активність не лише ензимної ланки антиоксидантної системи, а й неензимної. Так, під час літньо-пасовищного утримання впродовж усіх фізіологічних періодів концентрація ретинолу та токоферолу в плазмі крові корів була вищою ($p < 0,05-0,001$).

Отже, найбільш критичним фізіологічним періодом у корів є закінчення сухостою – початок лактації. Особливо це виявляється у корів за зимово-стійлового періоду утримання. Це пов'язано з активацією компенсаторних механізмів організму молочних корів, спрямованих на подолання енергетичного дефіциту, що виникає як наслідок невідповідності між споживанням та витратою метаболічної енергії. Із огляду на це, наступні етапи виконання дисертаційної роботи проводилися через 2–3 тижні після отелення, коли тварини перебували на закінченні зимово-стійлового періоду утримання (лютий–березень). Саме в цей період найчастіше реєструються хвороби, спричинені порушенням обміну речовин, зокрема кетоз.

Вивчення патогенетичних механізмів розвитку кетозу в корів. Аналіз раціонів корів більшості господарств показує дефіцит обмінної енергії та надлишок перетравного протеїну, що призводить до виникнення кетозу. У трьох господарствах у раціонах корів було знижене відношення цукру до перетравного протеїну (на 6,0–23,8 %), цукру і крохмалю до перетравного протеїну (3,0–12,4 %) та цукру й крохмалю до клітковини (3,3–13,2 %). Крім цього, був відсутнім моціон. Під час руху вміст кетонових тіл у крові тварин істотно знижується, вони швидше окиснюються і йдуть на енергопотреби організму (Левченко В. І. зі співавт., 2015). Спільним недоліком проаналізованих раціонів був дефіцит Кобальту (недостача 54,1–67,5 %) і Йоду (14,3–68,5 %) та надлишок Феруму (201,1–338,8 %). Виходячи з аналізу раціонів та умов утримання, можна зробити висновок про поєднання етіологічних чинників із різним ступенем домінантності у виникненні кетозу в досліджених корів.

Отримані нами результати лабораторних досліджень свідчать про те, що у крові корів, хворих на кетоз, уміст глюкози після отелення знижувався на 15–38 %

($p < 0,05-0,01$) залежно від господарства. У 95,7 % досліджених хворих тварин уміст глюкози в крові був нижчим від рівня фізіологічних коливань. Зниженою була також концентрація інсуліну (у 2,2 разу; $p < 0,001$), а кортизолу, навпаки, – підвищеною (1,7 разу; $p < 0,001$; табл.). Такі зміни у вмісті інсуліну та кортизолу слід розглядати як активацію компенсаторних механізмів організму тварини за дефіциту обмінної енергії. Стимулюючи розпад протеїнів, кортизол провокує вивільнення амінокислот, які є важливими елементами глюконеогенезу. У результаті окиснення глюкози та амінокислот утворюється піруват. Його розпад залежить від доступу Оксигену в клітини. Тому в крові корів, хворих на кетоз, реєструється вірогідно вищий вміст пірувату (у 2,1 разу; $p < 0,001$) та лактату (у 3,3 разу; $p < 0,001$). Зростання вмісту пірувату й лактату пов'язане з ураженням печінки, де проходять основні етапи їх метаболізму, та з порушенням гемопоезу. Констатовано зростання лактат-піруватного відношення у хворих тварин, порівняно зі здоровими (із 15,5 до 22,2), що свідчить про переважання в метаболізмі їхнього організму анаеробних процесів над аеробними.

Таблиця

Концентрація гормонів у плазмі крові корів, хворих на кетоз

Показник		Здорові, n=55	Хворі, n=47	p<
Інсулін, пмоль/л	M±m	112,8±5,71	50,5±3,65	0,001
	коливання	41,6–202,3	18,7–137,8	
Кортизол, нмоль/л	M±m	85,9±4,15	145,7±7,23	0,001
	коливання	16,3–139,4	33,9–250,3	
Паратгормон, пмоль/л	M±m	0,66±0,012	1,16±0,071	0,001
	коливання	0,46–0,76	0,51–2,29	
Кальцитонін, пмоль/л	M±m	1,37±0,029	0,99±0,12	0,001
	коливання	1,05–1,78	0,46–1,63	
Тиреотропний гормон, міліМО/л	M±m	0,22±0,028	0,91±0,041	0,001
	коливання	0,00–0,74	0,10–1,40	
Трийодтиронін, нмоль/л	M±m	1,91±0,101	1,25±0,051	0,001
	коливання	1,40–3,58	0,50–2,80	
Тироксин, нмоль/л	M±m	61,2±3,21	36,3±1,73	0,001
	коливання	42,57–120,39	20,70–66,0	

Розвиток кетозу в молочних корів супроводжувався значними змінами показників ліпідного обміну. За недостатнього надходження енергетичних речовин в організмі посилюється ліполіз і відповідно зростає в плазмі крові вміст неетерифікованих жирних кислот і триацилгліцеролів (у 1,7 та 3 рази відповідно; $p < 0,05$ і $0,001$). Надлишкове утворення неетерифікованих жирних кислот призводить до накопичення кетонових тіл та холестеролу. У крові корів, хворих на кетоз, зріс вміст загального холестеролу (на 85,2 %; $p < 0,001$) на тлі зниження вмісту етерифікованого, що спричинило зниження вдвічі відношення між етерифікованим і загальним холестеролом (із 0,68 до 0,34). Це прогностично несприятливо, оскільки свідчить про значне ураження гепатоцитів і зниження їх синтетичної функції. Крім цього, за зростання вмісту загального холестеролу на

тлі зниження етерифікованого зростає концентрація ліпопротеїдів високої щільності, які неактивно використовуються печінкою та молочною залозою.

Ще одним важливим показником функціонального стану печінки є вміст білірубіну в сироватці крові. Отримані нами результати досліджень показали зростання ($p < 0,001$) у крові хворих умісту загального та кон'югованого білірубіну, що свідчить про паренхіматозну жовтяницю та зниження білірубіновидільної функції.

Дослідження вмісту фосфоліпідів у плазмі крові корів, хворих на кетоз, засвідчили його зниження (на 43,8 %; $p < 0,05$). Вважаємо, що основною причиною порушення синтезу фосфоліпідів є жирова гепатодистрофія, яка розвивається у хворих на кетоз корів. Основну частину фосфоліпідів використовує сама печінка для фізіологічної регенерації, а частина із кровоплином постійно постачається в різні органи й тканини (Влізло В. В., 1998). Порушення синтезу фосфоліпідів за ураження гепатоцитів зумовлюється не лише дефіцитом ліпотропних речовин, але й недостатнім утворенням у клітинах печінки АТФ – джерела енергії для синтетичних процесів (Lieberman M. et al., 2007). Крім цього, виявлено зміни фракційного складу фосфоліпідів плазми крові. Зокрема, в плазмі крові корів, хворих на кетоз, зростає вміст лізолецитину (на 12,4 %), фосфатидилсерину та фосфатидилхоліну (у 2,8 та 3,2 разу відповідно; $p < 0,01$ і $0,001$). Головна причина таких змін – активація компенсаторних механізмів у організмі хворих тварин, скерованих на репарацію гепатоцитів за рахунок відновлення ліпідного бішару через вбудовування молекул фосфоліпідів в ушкоджені мембрани печінкових клітин, заміщення дефектів і поновлення бар'єрної функції.

Виявлене нами зростання ($p < 0,001$) вмісту фосфатидилхоліну в плазмі крові хворих на кетоз корів вказує на активацію фосфоліпази Д – ензиму, що каталізує його гідроліз із утворенням фосфатидної кислоти (Corrotte M. et al., 2006), вміст якої мав тенденцію до зростання. Зростання вмісту фосфатидилхоліну також може бути зумовлене активацією його реакціювання. У крові хворих корів знизився вміст (на 32 %; $p < 0,05$) фосфатидилетаноламіну. Це пояснюється тим, що цей фосфоліпід залучений до посилення фізіологічних процесів щодо дезінтоксикації, енергетичного обміну, активації ліпази та регуляції активності різних трансмембранних протеїнів (Shukla S. D. et al., 2001). Крім цього, у плазмі крові корів, хворих на кетоз, існує тенденція до зниження вмісту сфінгомієліну. Відомо (Vance J. E., 2008), що фосфоїнозитолі залучені у процеси сигнальної трансдукції та є джерелом таких важливих месенджерів, як диацилгліцерол, інозитолфосфати та арахідонова кислота. Зниження вмісту сфінгомієліну може бути пов'язане з використанням сфінголіпідів, як сигналізаторних посередників у біосинтезі кортизолу, який активно синтезується для посилення глюконеогенезу (Ozbay T. et al., 2004).

Результати проведених досліджень показників протеїнового обміну показали, що у значної кількості досліджених корів, хворих на кетоз, реєструються диспротеїнемія (у 73,3 %), гіпоальбумінемія (у 62,2 %) та гіперглобулінемія (підвищення рівня α -глобулінів у 33,3 %, β -глобулінів – 88,8, γ -глобулінів – 48,9). Розвиток гіпоальбумінемії у корів, хворих на кетоз, вказує на

порушення функціонального стану печінки. Зниження альбуміно-глобулінового коефіцієнта із 0,75 до 0,47 підтверджує розвиток патологічних змін у печінці. У сироватці крові значної частини корів, хворих на кетоз, реєструється вірогідне зростання активності аспарагінової амінотрансферази (у 85,4 %), γ -глутамілтранспептидази (87,5 %) та лактатдегідрогенази (78,3 %). Активність холінестерази у хворих корів була зниженою (у 82,2 %).

В організмі корів, хворих на кетоз, виникає дисбаланс у складі амінокислот, що є несприятливим чинником перебігу захворювання. Зокрема, вірогідно знижується вміст глікогенних амінокислот і зростає – кетогенних, що своєю чергою спричиняє зниження індексу глікогенні/кетогенні амінокислоти (із 6,1 до 4,2). Так, за низького рівня глюкози на початку лактації амінокислоти, які включаються в цитратний цикл або конвертуються в піруват, можуть безпосередньо перетворюватися на глюкозу. Таким чином, вуглецевий залишок амінокислот становить від 15 до 35 % вихідних сполук глікоконезу (D'Mello J. P. F., 2003). Порушення функції печінки у корів, хворих на кетоз, спричиняє зростання вмісту ароматичних і сульфуровмісних амінокислот та зниження амінокислот із розгалуженими ланцюгами, що пов'язано з особливостями розпаду різних груп амінокислот. Ароматичні та сульфуровмісні амінокислоти розщеплюються лише в печінці. До них належать фенілаланін, триптофан, тирозин і метіонін. Тому причиною зростання вмісту цих амінокислот може бути ураження печінки, внаслідок чого знижується концентрація ензимів, які містяться в гепатоцитах і інактивують ці амінокислоти (Brosnan J. T. et al., 2006; Yoshizawa F., 2012).

Загальний вміст амінокислот у плазмі крові корів, хворих на кетоз, знизився (із 1330 до 1159 мкмоль/л; $p < 0,01$). Зниження відбулося за рахунок замісних амінокислот, причому концентрація групи незамінних вірогідно не відрізнялася, оскільки організм тварин активує компенсаторні механізми, спрямовані на підтримання сталого рівня незамінних амінокислот за рахунок внутрішніх резервів.

Зростання активності глікоконезу у корів, хворих на кетоз, спричиняє більш ніж чотириразове зростання ($p < 0,001$) вмісту 3-метилгістидину. 3-метилгістидин є сполукою, специфічною для скорочувальних протеїнів (актин і міозин). За катаболізму протеїнів ця сполука потрапляє в кров, однак унаслідок того, що не має специфічної для неї тРНК, не використовується у протеїновому синтезі, далі не метаболізується і без змін екскретується зі сечею (Drift S. G. et al., 2012; Houweling M. et al., 2012). Ці властивості роблять визначення вмісту 3-метилгістидину інформативним індикатором катаболізму м'язових протеїнів. Іншим показником, який інформативно показує рівень деструктивних змін у м'язовій тканині, є креатинін. Креатинін утворюється в результаті обмінних процесів у м'язовій тканині і виділяється з організму через нирки. На відміну від сечовини, його концентрація в крові не залежить від кількості отриманого з кормом протеїну. Як показали наші дослідження, у крові корів, хворих на кетоз, вміст креатиніну зростає на 36,6 % ($p < 0,01$). Оскільки величина екскреції креатиніну пропорційна масі скелетних м'язів (Myint T. et al., 2000; Graugnard D.

et al., 2012), то величина відношення 3-метилгістидину до креатиніну в крові корів може відображати відносну швидкість катаболізму м'язових протеїнів. Із отриманого нами цифрового матеріалу випливає, що індекс відносної швидкості катаболізму м'язових протеїнів у корів, хворих на кетоз, зріс майже в чотири рази і становив 0,18 порівняно з 0,05 у здорових.

Збільшення вмісту сечовини ($p < 0,001$), як і креатиніну, у крові хворих корів, також можна пояснити патологією нирок, яка виникає внаслідок накопичення ендотоксинів.

У сироватці крові корів, хворих на кетоз, встановлено зниження вмісту загального кальцію (на 23,7 %; $p < 0,001$). Основною причиною гіпокальціємії в організмі корів є порушення обміну вітаміну D за патології органів, які беруть участь у його метаболізмі (печінка, нирки). Це підтверджується зростанням активності лужної фосфатази в сироватці крові ($p < 0,01$). Крім цього, зниження вмісту загального кальцію у крові хворих корів виникає внаслідок активації компенсаторних реакцій організму, які спрямовані на зменшення кислих продуктів метаболізму. Таким чином, відбувається зв'язування катіонів (Ca) кислотами і подальше їх виведення з сечею у вигляді органічних кислот, гідрофосфатів, фосфату кальцію (Леньо М. І., 2006).

Організм корів, хворих на кетоз, активує компенсаторні механізми, скеровані на вирівнювання вмісту загального кальцію у крові. Нами виявлено (див. табл.) значне зростання (на 75,8 %; $p < 0,001$) концентрації паратгормону та зниження синтезу кальцитоніну (на 27,7 %; $p < 0,001$). Оскільки кальцитонін діє протилежно до паратгормону, то його зменшення сприяє мобілізації Кальцію із кісток. Отримані результати досліджень свідчать, що у більш ніж половини досліджених корів концентрація паратгормону в плазмі крові перевищувала верхню межу фізіологічних коливань, а кальцитоніну не досягала нижньої межі.

У корів, хворих на кетоз, встановлено підвищення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення. Так, вміст у крові продуктів пероксидного окиснення ліпідів був значно вищим, порівняно з клінічно здоровими тваринами, зокрема дієнових кон'югатів (на 30,5 %; $p < 0,1$), гідропероксидів ліпідів (38,1 %; $p < 0,05$) і ТБК-активних продуктів (57,9 %; $p < 0,05$). Проведені дослідження активності ензимної ланки антиоксидантної системи показали, що рівень активності супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази й каталази в крові хворих корів був нижчим (на 6, 27 і 39 % відповідно; $p < 0,05-0,01$). Із огляду на це, можна зробити висновок, що за кетозу у корів посилюються процеси пероксидації та знижується активність ензимів антиоксидантної ланки.

За умови підвищення інтенсивності вільнорадикального окиснення організм активує механізми, скеровані на нейтралізацію окиснювальних ефектів Оксигену та його активних метаболітів. Значна роль у антиоксидантній системі належить вільним амінокислотам. Наприклад, цитрулін і аргінін знешкоджують супероксид аніон-радикал, що сприяє нормалізації роботи серцевого м'яза за дії окиснювальних чинників (Gou L. et al., 2011; El-Hattab A. W. et al, 2012). Отримані нами дані вказують на зниження вмісту цитруліну та аргініну ($p < 0,001$) у плазмі крові хворих тварин, що свідчить про значне використання цих амінокислот. У

плазмі крові хворих тварин знизився також уміст проліну та гістидину ($p < 0,001$). У літературі є дані (Chen C. et al., 2005), що позитивну роль у антиоксидантному захисті організму відіграють пролін і гістидин. Пролін є ефективним перехоплювачем синглетного Оксигену, спричиняючи запобігання ушкодження клітин та їх загибелі за окисного стресу. Гістидин має здатність до перехоплення пероксильних радикалів, запобігає карбоксилюванню протеїнів та утворенню протеїнових зшивок. Ці ефекти, ймовірно, зумовлені фізико-хімічними властивостями, пов'язаними з їх здатністю реагувати з активними формами Оксигену (Chen C. et al., 2005).

Значна роль у системі антиоксидантного захисту організму належить метіоніну, який забезпечує дезінтоксикаційні процеси, зв'язування важких металів, ендогенних та екзогенних токсинів. Від рівня метіоніну залежить синтез таурину, а також цистеїну, який є попередником глутатіону (Erdmann K. et al., 2005). Нами встановлено, що в плазмі крові корів, хворих на кетоз, зріс вміст метіоніну й таурину ($p < 0,01$), що очевидно, зумовлено зростанням активності компенсаторних механізмів організму тварин. Знизився вміст цистеїну та гліцину ($p < 0,001$), що пояснюється залученням їх для синтезу глутатіону, який своєю чергою використовується для дезінтоксикації організму.

Накопиченню продуктів пероксидації ліпідів сприяє низький рівень в організмі тварин вітамінів, які володіють антиоксидантними властивостями. Зокрема, дефіцит біологічного антиоксиданту – токоферолу спричиняє нагромадження продуктів ПОЛ (ліпідних пероксидів та вільних радикалів), які сприяють окисненню ненасичених жирних кислот, що входять до складу ліпопротеїдів мембран гепатоцитів і викликають їх некроз (Влізло В. В. зі співавт., 2015). Отримані нами результати досліджень свідчать, що в плазмі крові корів, хворих на кетоз, концентрація ретинолу була нижчою в 3,1 разу ($p < 0,001$), а токоферолу – в 2,5 разу ($p < 0,001$). Основними причинами зниження вмісту токоферолу та ретинолу є, з одного боку, інтенсивне використання цих вітамінів за активації процесів гальмування ПОЛ, з іншого – низький рівень екзогенного надходження попередників вітамінів із кормами внаслідок послаблення апетиту.

У крові корів, хворих на кетоз, значно зростав (у 4 рази; $p < 0,001$) вміст тиреотропного гормону гіпофіза (див. табл.), що зумовлено зменшенням секреції тироксину та трийодтироніну щитоподібною залозою (на 41 і 35 %; $p < 0,001$; див. табл.). Отже, у корів, хворих на кетоз, розвивалися ознаки гіпотиреозу. Зниження рівня гормонів щитоподібної залози в плазмі крові хворих корів може бути спричинене порушенням енергетичного обміну й ураженням органа ендотоксинами, які накопичуються за патології (кетонові тіла, продукти пероксидного окиснення ліпідів, аміак та інші). Зростання вмісту тиреотропного гормону за недостатнього надходження в кров тироксину і трийодтироніну у хворих корів свідчить про напруження компенсаторних механізмів аденогіпофіза з метою біосинтезу йодовмісних гормонів, однак, це може спричинити розвиток дифузної або вузлової гіперплазії тканини щитоподібної залози (Левченко В. І. зі співавт., 2015).

Проведені дослідження показників молока, отриманого від корів, хворих на кетоз, показали зростання ($p < 0,001$) вмісту жиру (на 72,8 %) та відношення жир/протеїн (із 1,04 до 1,79), що свідчить про розвиток ліпомобілізації. Крім цього, зростання жирності молока пов'язане з високим рівнем кетонових тіл, із яких синтезується жир. Низькомолекулярні жирні кислоти C_4 – C_{14} синтезуються секреторними клітинами молочної залози, а їх попередниками у жуйних тварин є ацетат і β -оксибутират (Мазуркевич А. Й. зі співавт., 2012). Таким чином, можна зробити висновок, що вміст жиру в молоці залежить від активності ліпомобілізації. Швидкість синтезу жирних кислот залежить від активності ацетил-СоА-карбоксілази, яка є лімітуючим ензимом. Деякі дослідники зауважували суттєве зростання рівня жиру вже за субклінічної форми кетозу (Steen A. et al., 1996).

Лікування високопродуктивних корів, хворих на кетоз. Ефективність лікування корів, хворих на кетоз, прямо залежить від усунення причин захворювання. Беручи до уваги патогенез кетозу високопродуктивних корів, можна зазначити, що для ефективного лікування необхідно вирівняти енергетичний дефіцит, знизити активність ліпомобілізації та катаболізм протеїну. Позаяк у високопродуктивних корів на початку лактації існує фізіологічна інсулінорезистентність, ми включили до складу препарату “Ремівітал” фруктозу, яка більшою мірою засвоюється тканинами незалежно від рівня інсуліну, а частково перетворюється в печінці на глюкозу. Для того щоб знизити активність кетогенезу, потрібно забезпечити цикл трикарбонових кислот вихідними сполуками, оскільки кетогенез є альтернативним способом утилізації вільної ацетил-КоА (Lennarz W. J. et al., 2013). За кетозу корів цикл трикарбонових кислот гальмується не лише внаслідок недостатності пропіонатів і ціанокобаламіну, а й високим вмістом аміаку в крові. Аміак дезамінує альфа-кетоглутарову кислоту в глютамінову, в результаті чого відбувається гальмування утилізації оцтової кислоти (з неї утворюються ацетооцтова і бета-оксимасляна кислоти, а також ацетон), уповільнює генерацію щавелевооцтової кислоти (Янович В. Г. зі співавт., 2000; Мазуркевич А. Й. зі співавт., 2012). Утилізація аміаку відбувається у печінці через синтез сечовини, яка надалі виводиться з організму органами сечовиділення.

Отже, ефективність лікування кетозу залежить від функціонального стану печінки. Крім цього, печінка є основним органом, у якому відбувається метаболізм вихідних сполук глюконеогенезу. Беручи до уваги те, що ми констатували у переважної частини досліджених корів порушення функціонального стану печінки та зростання активності індикаторних печінкових ензимів, які свідчать про порушення структури органа, до складу створеного препарату увійшли амінокислоти, які стимулюють синтез сечовини та сприяють вирівнюванню енергетичного дефіциту. Зокрема, L-карнітин бере участь у транспорті жирних кислот через мітохондріальну мембрану та є важливим чинником підтримання рівня коензиму А (Akbar H. et al., 2012). Карнітин володіє також антиоксидантними властивостями, стимулює метаболізм ліпідів та підвищує апетит (Li H. T. et al., 2014; Sleem M. et al., 2014). L-орнітин стимулює

синтез карбомоїлфосфатсинтетази – провідного ензиму синтезу сечовини в гепатоцитах (Gerok W. et al., 1985). L-аспарагін слугує сировиною для синтезу інших життєво важливих амінокислот і аспарагінової кислоти, яка своєю чергою є незамінна в синтезі сечовини (D'Mello J. P. F., 2003). За нестачі вуглеводів лізин може метаболізуватися з утворенням глюкози, цей процес слугує важливим джерелом енергії для організму.

Сукциніл-КоА утворюється в цитратному циклі лише за наявності достатньої кількості Кобальту й ціанокобаламіну (Marshall W. J. et al., 2008; Lennarz W. J. et al., 2013). Аналіз раціонів показав дефіцит Кобальту та надлишок Феруму, який є антагоністом Кобальту. Крім цього, вітамін B₁₂ (ціанокобаламін) стимулює еритроцитопоез, впливаючи на перетворення фолієвої кислоти на тетрагідрофолієву, яка необхідна для дозрівання еритроцитів. У разі нестачі ціанокобаламіну цей процес порушується, оскільки знижується синтез ДНК в еритро- та нормобластах, затримується їх поділ і дозрівання (Левченко В. І. зі співавт., 2015). Тому, ми включили до складу розробленого препарату ціанокобаламін. Ціанокобаламін з нікотинамідом беруть також участь у метаболізмі жирних кислот і виведенні кетонових тіл (Fürll M. et al., 2010).

Після п'ятидобового застосування запропонованої нами медикаментозної терапії коровам, поліпшувався загальний стан, зникла кетонурія, нормалізувалися показники вуглеводного обміну, що виявлялося збільшенням у крові вмісту глюкози (на 60,8 %; $p < 0,001$), інсуліну (у 3,8 разу; $p < 0,001$), зменшенням пірувату (29,5 %; $p < 0,01$) та лактату (у 3,8 разу; $p < 0,001$). За застосування хворим коровам Ремівіталу знизилося ($p < 0,001$) лактат-піруватне співвідношення, що є прогностичною ознакою. Зменшення енергетичного дефіциту знизило активність гліоконеогенезу. Зокрема, зафіксовано зниження (на 45 %; $p < 0,001$) у плазмі крові концентрації кортизолу та, як наслідок, гальмування активності ліпомобілізації і катаболізму протеїнів. Знизився рівень триацилгліцеролів і неестерифікованих жирних кислот ($p < 0,001$) у сироватці крові корів. У молоці знизився ($p < 0,001$) вміст жиру та індекс жир/протеїн із 1,8 до лікування до 1,1 після його закінчення. Проведені дослідження маркерів катаболізму м'язового протеїну показали чотириразове зниження ($p < 0,001$) в плазмі крові корів вмісту 3-метилгістидину та індексу 3-метилгістидин/креатинін до рівня 0,07, порівняно із 0,18 до лікування. За застосування традиційної схеми лікування відбулися позитивні зміни біохімічних показників, однак у трьох із восьми тварин усе ще реєструвалися ознаки гіпоглікемії та гіпоінсулінемії, у п'яти – гіперпротеїнемії. Підвищений вміст неестерифікованих жирних кислот, триацилгліцеролів і активності протеолізу є свідченням лише часткового покриття дефіциту в метаболічній енергії.

Проведені дослідження функціонального та структурного стану печінки у корів після лікування показали позитивні зміни. Зокрема, у крові корів, яким застосовували для лікування препарат "Ремівітал", зріс ($p < 0,001$) індекс естерифікований/загальний холестерол із 0,3 перед лікуванням до 0,9, альбуміно/глобуліновий коефіцієнт, зменшилися вміст білірубину (загального та кон'югованого) а також активність аспарагінової й аланінової амінотрансфераз, гамма-глутамілтранспептидази, альфа-амілази та лактатдегідрогенази. У групі

корів, яким застосовували традиційне лікування, виявлено позитивну тенденцію до нормалізації рівня показників, однак, порівняно зі здоровими тваринами, активність АсАТ була вищою на 93 % ($p < 0,001$), АлАТ – на 28 % ($p < 0,001$), ГГТП – у 3,2 разу ($p < 0,001$), альфа-амілази – в 1,4 разу ($p < 0,05$). Крім цього, вищою була концентрація загального білірубину (у 2,8 разу; $p < 0,001$). Індекс етерифікований/загальний холестерол знизився до 0,7. Більш позитивна динаміка показників крові тварин другої дослідної групи, порівняно з першою, пояснюється яскраво вираженими гепатопротекторними властивостями складників препарату “Ремівітал”.

Застосоване лікування корів позитивно вплинуло на метаболізм фосфоліпідів. Це зумовлено зниженням ліполізу, відновленням структури печінки та посиленням функції дезінтоксикації організму. Загальний рівень фосфоліпідів плазми крові корів збільшився удвічі ($p < 0,001$), фосфатидилетаноламіну – в 2,3 разу ($p < 0,001$) та кардіоліпіну – у 1,8 разу ($p < 0,01$). Концентрація фосфоїнозитулу в плазмі крові корів, порівняно з коровами після традиційного лікування, була нижчою (у 2,3 разу; $p < 0,001$). В основі високого рівня фосфатидилінозитулу може лежати зниження швидкості рецептор-опосередкованого гідролізу фосфатидилінозитулу фосфоліпазою С, яка у значній кількості входить до складу гепатоцитів (Nelson D. L. et al., 2000). Відповідно за умови більш тривалого відновлення структурного та функціонального стану печінки існує дефіцит фосфоліпази С. Зростання рівня фосфатидилетаноламіну пов’язано з тим, що цей фосфоліпід залучений до посилення фізіологічних процесів щодо дезінтоксикації, енергетичного обміну, активації ліпази та регуляції активності різних трансмембранних протеїнів (Shukla S. D., 2001). У плазмі крові корів, яким вводили препарат “Ремівітал” із пропіленгліколем, знижувався вміст лізолецитину (на 44 %; $p < 0,001$), фосфатидилсерину – удвічі ($p < 0,001$) та фосфатидилхоліну – в 2,7 разу ($p < 0,001$). Після лікування концентрація цих фосфоліпідів вірогідно не відрізнялася від показників групи здорових корів, а порівняно з першою дослідною групою була вірогідно ($p < 0,01$ – $0,001$) нижчою.

Зниження активності глюконеогенезу спричинило низку змін вмісту вільних амінокислот у плазмі крові корів. Зокрема, зареєстровано зниження вмісту кетогенних амінокислот і амінокислот із розгалуженими ланцюгами та зростання глюкогенних. У плазмі крові знизився вміст лейцину ($p < 0,001$), лізину ($p < 0,01$), фенілаланіну ($p < 0,001$), тирозину ($p < 0,001$) і триптофану ($p < 0,001$), а зріс – аланіну, аргініну, аспарагіну, валіну, гістидину проліну та цистеїну ($p < 0,01$ – $0,001$). Зниження вмісту ароматичних і сульфуровмісних амінокислот пов’язане з відновленням функціонального стану печінки, яка бере участь у їх розщепленні. Значне зростання концентрації цистеїну, очевидно, пов’язане з його здатністю до дезінтоксикаційних процесів. Нормалізація вмісту таурину та треоніну свідчить про поліпшення жовчоутворення та жовчовиділення.

Порівняння отриманих показників амінокислотного складу плазми крові корів у тварин дослідних груп показало вищий рівень аланіну, аргініну, аспарагіну ($p < 0,001$), гістидину ($p < 0,05$), проліну ($p < 0,01$) та цистеїну ($p < 0,001$) після застосування препарату “Ремівітал”.

Зростання вмісту глікогенних амінокислот (аланін, аргінін, аспарагін, валін, гістидин, гліцин, глютамін, метіонін, пролін, серин, треонін, цистеїн) та зниження кетогенних (лейцин, лізин, тирозин, триптофан, фенілаланін) у плазмі крові корів після лікування, спричинило зростання індексу глікогенні/кетогенні амінокислоти (на 45 %; $p < 0,001$), що є ознакою нормалізації протеїнового обміну. Порівняно з традиційною схемою лікування корів, після альтернативної, індекс був вищим на 14 % ($p < 0,05$).

Після застосування препарату “Ремівітал” коровам, хворим на кетоз, зріс ($p < 0,001$) загальний вміст амінокислот. Зростання відбулося насамперед за рахунок збільшення концентрації в плазмі крові замісних амінокислот. Порівняно з першою дослідною групою, у другій загальний вміст амінокислот був вірогідно вищим ($p < 0,001$), головним чином за рахунок замісних амінокислот, що свідчить про інтенсивніше засвоєння амінокислот у шлунково-кишковому тракті корів.

Проведені дослідження кінцевих продуктів метаболізму протеїнів (креатинін, сечовина) показали нормалізацію їх вмісту в сироватці крові корів після лікування за запропонованою схемою, що свідчить про відновлення сечовиновидільної функції нирок та аміакдезінтоксикаційної функції печінки. Вміст сечовини в сироватці крові корів, яким застосовували препарат “Ремівітал”, був вірогідно ($p < 0,001$) нижчим, ніж у корів після традиційного лікування.

Після лікування нормалізувався рівень загального кальцію у крові всіх корів, що пояснюється відновленням функціонального стану внутрішніх органів, які беруть участь у його метаболізмі (печінка, нирки). Крім цього, нормалізації сприяло зниження рівня ендотоксинів, оскільки катіони Кальцію та Фосфору зв'язуються з кислотами у вигляді органічних кислот, гідрофосфатів, фосфату кальцію, які надалі виводяться з організму із сечею (Влізло В. В. зі співавт., 2004). Про поліпшення метаболізму Кальцію свідчить також зниження ($p < 0,001$) активності лужної фосфатази в сироватці крові корів. Зниження концентрації паратгормону (на 31 %; $p < 0,01$) та зростання кальцитоніну (35 %; $p < 0,001$) до норми в плазмі крові корів свідчить про зменшення напруження компенсаторних механізмів, спрямованих на нормалізацію вмісту загального кальцію через остеоліз.

Застосування протикетозної терапії коровам мало позитивний вплив на активність антиоксидантної системи і функціональну активність щитоподібної залози. Зокрема, встановлено зниження вмісту первинних і вторинних продуктів пероксидації ліпідів та зростання активності ензимної і неензимної ланок антиоксидантної системи: знижувався вміст дієнових кон'югатів ($p < 0,05$), гідропероксидів ліпідів ($p < 0,001$), ТБК-активних продуктів ($p < 0,001$) і зростала активність супероксиддисмутази ($p < 0,01$), глутатіонпероксидази ($p < 0,01$) й каталази ($p < 0,001$). Порівняння двох схем медикаментозної терапії підтвердило, що за застосування запропонованого нами препарату вміст ТБК-активних продуктів був нижчим ($p < 0,05$), а активність каталази – вищою ($p < 0,05$). Інші показники пероксидного окиснення ліпідів та активності антиоксидантного захисту в корів цієї групи були ближчими до показників у здорових тварин. Більш

позитивна динаміка може бути пов'язана з наявністю в складі препарату "Ремівітал" антиоксидантів, зокрема L-карнітину.

Проведені лабораторні дослідження вмісту вітамінів, які володіють антиоксидантними властивостями, показали вірогідне зростання як ретинолу, так і токоферолу. Зокрема, вміст ретинолу в плазмі крові корів після застосування запропонованого лікування зріс утричі ($p < 0,001$), а токоферолу – в 2,8 разу ($p < 0,01$). Отримані результати свідчать про позитивний вплив застосованого лікування на вміст вітамінів А та Е, однак цей вплив, на нашу думку, є опосередкований через поліпшення загального стану, апетиту, зниження концентрації кетонових тіл, інтенсивності окиснювального чинника та посилення метаболізму загалом.

Уміст гормонів щитоподібної залози (T_3 і T_4) в плазмі крові корів після запропонованого лікування зріс (у 1,7 та 2,2 разу відповідно; $p < 0,001$ і $p < 0,01$), а тиреотропного гормону – знизився (у 5,6 разу; $p < 0,001$). Слід звернути увагу на те, що в плазмі крові всіх корів, яким застосовували препарат "Ремівітал", вміст T_3 , T_4 і тиреотропного гормону перебував у межах норми. Позитивна динаміка відновлення функціонального стану щитоподібної залози може бути пов'язана з її високою чутливістю до токсинів, зокрема, кетонових тіл, продуктів пероксидації ліпідів і аміаку. Відповідно за зниження рівня ендотоксинів відбулася нормалізація її роботи. Слід зазначити, що, порівняно з традиційним лікуванням, у корів, яким застосовували запропонований нами препарат, вміст трийодтироніну був вищим ($p < 0,01$), а тиреотропного гормону нижчим ($p < 0,001$).

Отже, запропонована схема лікування корів, хворих на кетоз, нормалізує біохімічний і гормональний статус організму, про що свідчить вирівнювання енергетичного дефіциту, зниження напруженості компенсаторних механізмів, активності гліюконеогенезу, ліпомобілізації, протеолізу, відновлення функціонального стану печінки та щитоподібної залози, зниження оксидативного стресу і нормалізація обміну Кальцію.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове розв'язання наукової проблеми, що стосується патогенезу та лікування високопродуктивних корів, хворих на кетоз. Встановлено особливості гормонального та метаболічного статусу високопродуктивних корів за різних сезонів утримання, фізіологічних станів і періодів лактації. Досліджено механізми розвитку кетозу корів, на основі чого розроблено ефективний метод лікування.

1. Перерозподіл обмінної енергії та формування лактаційної доміанти у високопродуктивних корів регулюється зміною концентрації гормонів у крові: пролактин, кортизол, інсулін, тиреотропний гормон, трийодтиронін, тироксин, окситоцин. Після отелення рівень тиреоїдних гормонів (трийодтиронін, тироксин) та інсуліну в плазмі крові знижується ($p < 0,05-0,01$), а окситоцину, пролактину та кортизолу – зростає ($p < 0,05-0,001$). На піку лактації (80–90 доба) встановлено зростання ($p < 0,05-0,001$) концентрації тиреотропного гормону, трийодтироніну,

тироксину, окситоцину, пролактину та кальцитоніну й зниження інсуліну та кортизолу.

2. У плазмі крові корів на початку лактації (10–16 доба), з чотирнадцяти глюкогенних амінокислот зафіксовано вірогідне збільшення ($p < 0,05$ – $0,001$) вмісту восьми: аланіну, аргініну, валіну, гістидину, гліцину, проліну, серину і треоніну, а вміст кетогенних був стабільним.

3. Головні причини виникнення кетозу в корів – дефіцит обмінної енергії і надлишок перетравного протеїну в раціонах (знижено відношення цукру до перетравного протеїну на 6,0–23,8 %, цукру і крохмалю до перетравного протеїну – 3,0–12,4 % та цукру і крохмалю до клітковини – 3,3–13,2 %), а також відсутність моціону.

4. У плазмі крові корів, хворих на кетоз, знижується ($p < 0,001$) рівень інсуліну (у 2,2 разу), трийодтироніну (на 35 %), тироксину (41 %), кальцитоніну (28 %) та зростає ($p < 0,001$) – кортизолу (в 1,7 разу), тиреотропного гормону (в 4 рази) та паратгормону (на 76 %).

5. У корів, хворих на кетоз, відбуваються зміни в фосфоліпідному складі плазми крові. Зокрема, зниження відносного вмісту фосфатидилетаноламіну (на 32 %; $p < 0,05$) та зростання фосфатидилсерину (у 2,8 разу; $p < 0,01$), фосфатидилхоліну (у 3,2 разу; $p < 0,001$) за зниження загального вмісту фосфоліпідів плазми крові у 1,8 разу ($p < 0,05$).

6. Розвиток кетозу в корів спричинює значні зміни функціонального стану печінки, внаслідок чого в ній порушуються метаболізм амінокислот і ліпідів (у 100 % корів), Кальцію (91,2 %) та синтез сироваткових протеїнів (гіпоальбумінемія у 62,2 % корів).

7. Підвищення активності глюконеогенезу в організмі корів, хворих на кетоз, спричиняє дисбаланс амінокислотного складу плазми крові внаслідок зниження рівня глюкогенних амінокислот (аланіну, аргініну, аспарагіну, валіну, гістидину, гліцину, глутаміну, метіоніну, проліну, серину, треоніну, цистеїну) та зростання кетогенних (лейцину, лізину, тирозину, триптофану, фенілаланіну), що своєю чергою спричиняє зниження індексу глюкогенні/кетогенні амінокислоти із 6,02 до 4,16 ($p < 0,01$).

8. У плазмі крові корів, хворих на кетоз, вірогідно зросли ($p < 0,001$) рівень 3-метилгістидину (в 4,7 разу) та відношення 3-метилгістидину до креатиніну (із 0,05 до 0,18), що свідчить про посилення активності катаболізму м'язових протеїнів.

9. У корів, хворих на кетоз, встановлено підвищення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, що супроводжувалося підвищенням у крові умісту дієнових кон'югатів, гідропероксидів ліпідів ($p < 0,05$), ТБК-активних продуктів ($p < 0,05$) і зниженням показників антиоксидантної системи: активності супероксиддисмутази ($p < 0,05$), глутатіонпероксидази ($p < 0,01$), каталази ($p < 0,01$) та вмісту ретинолу і токоферолу ($p < 0,001$).

10. Після п'ятидобового застосування препарату “Ремівітал” у поєднанні з пропіленгліколем коровам, хворим на кетоз, констатовано відсутність кетонурії та відновлення обміну вуглеводів, що виявлялося зростанням у крові вмісту глюкози

(із 1,9 до 3,0 ммоль/л; $p < 0,001$), інсуліну (із 43 до 167 пмоль/л; $p < 0,001$), глюкогенних амінокислот (із 1046 до 1246 нмоль/мл; $p < 0,001$), зменшенням кетогенних (із 263 до 217 нмоль/мл; $p < 0,001$), пірувату (із 282 до 198 мкмоль/л; $p < 0,01$) та лактату (із 6,2 до 1,6 ммоль/л; $p < 0,001$), унаслідок чого зріс індекс глюкогенні/кетогенні амінокислоти (із 4,0 до 5,8; $p < 0,001$), який свідчить про нормалізацію протеїнового обміну.

11. Після проведеного лікування корів, хворих на кетоз, із застосуванням препарату “Ремівітал” в поєднанні з пропіленгліколем знизилася: інтенсивність ліпомобілізації, концентрація в крові загального холестеролу, триацилгліцеролів і неетерифікованих жирних кислот (у 2,1; 2,5 і 1,7 разу відповідно; $p < 0,01-0,001$), рівень жиру в молоці та індекс жир/протеїн молока.

12. Після застосування упродовж 5 діб препарату “Ремівітал” із пропіленгліколем коровам, хворим на кетоз, нормалізувався функціональний стан печінки, що виявлялося збільшенням у крові вмісту альбумінів (на 23 %; $p < 0,001$), фосфоліпідів (на 71 %; $p < 0,001$), ретинолу і токоферолу (у 3 та 2,8 раза; $p < 0,01-0,001$), альбуміно-глобулінового відношення (на 62 %; $p < 0,001$), етерифікації холестеролу (у 4,5 разу; $p < 0,001$) та зниженням рівня загального білірубину (на 43 %; $p < 0,001$), ароматичних і сульфуровмісних амінокислот (на 17–35 %; $p < 0,001$), активності маркерних печінкових ензимів (АСТ – у 2,8 разу, ГГТП – на 39 %, ЛДГ – 50 %; $p < 0,001$).

13. Після лікування нормалізувався рівень Кальцію та функціонального стану щитоподібної залози у всіх корів, яких лікували за запропонованою схемою: концентрація загального кальцію в крові корів зросла на 31,6 % ($p < 0,001$), трийодтироніну – на 70,6 % ($p < 0,001$), тироксину – в 2,2 разу ($p < 0,01$), кальцитоніну – на 35,5 % ($p < 0,001$), а паратгормону знизилася на 31,1 % ($p < 0,01$).

14. Застосування препарату “Ремівітал” дає змогу ефективно нормалізувати метаболізм. У трьох із восьми корів, яким застосовували для лікування пропіленгліколь, глюкозу та інсулін, реєстрували ознаки гіпоглікемії та гіпоінсулінемії, у п'яти – гіперпротеїнемії та високу активність печінкових маркерних ензимів, а значення показників-маркерів катаболізму скорочуваних протеїнів (3-метилгістидин, індекс 3-метилгістидин/креатинін) було вищим (9,9 та 0,11 проти 7,2 і 0,07 відповідно).

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Для прогнозування розвитку кетозу в корів слід досліджувати вміст глюкози в крові (знижується на 15–38 %), відношення глюкогенних амінокислот до кетогенних (6,0 – у здорових, 4,2 – у хворих) та замінних амінокислот до незамінних (1,9 і 1,4 відповідно).

2. У плазмі крові корів, хворих на кетоз, значно зростає вміст 3-метилгістидину (3,4–8,1 мкмоль/л у здорових корів, 24,5–39,4 мкмоль/л – хворих) та відношення 3-метилгістидину до креатиніну (зростає у 3,6 рази із 0,05 до 0,18), відповідно дані метаболіти інтенсивно виділяються із сечею, що пропонуємо використати для створення нових експрес-тестів для ранньої діагностики кетозу молочних корів.

3. Для лікування корів, хворих на кетоз, застосовувати запропонований новий комплексний лікувальний препарат “Ремівітал” (UA 95820 U; ТУ У 21.2-30995014-001:2014): внутрішньовенно з розрахунку 500 мл/добу до зникнення кетонурії. Застосування препарату слід поєднувати зі згодуванням глюкопластичних речовин, зокрема пропіленгліколю з розрахунку 400 мл/добу.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник / [Влізла В. В., Федорук Р. С., Ратич І. Б. ... **М. Р. Сімонов** та ін.] ; за ред. В.В. Влізла. – Львів : СПОЛОМ, 2012. – 764 с. (*Дисертант брав участь у написанні розділів : “Дослідження активності ферментів”, “Дослідження мінерального обміну”, “Визначення гормонів та простагландинів”*).

2. Сімонов М. Р. Зміни деяких показників вуглеводного обміну у крові хворих на кетоз та здорових корів / М. Р. Сімонов // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2010. – Т. 11, № 1. – С. 175–178.

3. Сімонов М. Р. Концентрація інсуліну, кортизолу та окремих амінокислот у крові хворих на кетоз високопродуктивних корів / М. Р. Сімонов // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. – Львів, 2011. – Т. 13, № 2(48), Ч. 1. – С. 246–249.

4. Сімонов М. Р. Особливості білкового обміну у корів молочного напрямку продуктивності у зимово-стійловий та літньо-пасовищний періоди / М. Р. Сімонов // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2011. – Т. 12, № 1, 2. – С. 61–65.

5. Сімонов М. Р. Вміст гормонів щитоподібної та прищитоподібної залоз у плазмі крові високопродуктивних корів на різних фазах лактації та періодах утримання / М. Р. Сімонов // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2013. – Т. 14, № 1, 2. – С. 59–62.

6. Сімонов М. Р. Зміни активності ензимів у сироватці крові високопродуктивних корів за умови кетозу / М. Р. Сімонов // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. – Львів, 2013. – Т. 15, № 3(57), Ч. 1. – С. 277–282.

7. Сімонов М. Р. Вплив препарату “Ремівітал” на показники обміну вуглеводів у корів, хворих на кетоз / М. Р. Сімонов // Біологія тварин. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 92–98.

8. Сімонов М. Р. Активність щитоподібної залози у високопродуктивних корів за кетозу та його лікування / М. Р. Сімонов / Науково-технічний бюлетень ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок та Інституту біології тварин. – Львів, 2016. – Вип. 17, № 1. – С. 87–94.

9. **Simonov M. R.** Some indicators of protein metabolism in blood of cows under ketosis / M. R. Simonov, V. V. Vlizlo // Біологія тварин. – 2013. – Т. 15, № 3. –

С. 120–124 (*Дисертант провів дослід, лабораторне визначення показників, опрацював статистично отримані дані, написав статтю*).

10. **Simonov M. R.** Content of free amino acids in plasma of healthy and ketotic dairy cows / M. R. Simonov, V. V. Vlizlo // *Folia Veterinaria*. – 2013. – Vol. 57, No. 3, 4. – P. 166–170 (*Дисертант опрацював статистично отримані дані, написав статтю*).

11. **Simonov M. R.** State of hematopoiesis in healthy and ketotic highyield dairy cows / M. R. Simonov, I. M. Petrukh, O. V. Gulyajeva, V. V. Vlizlo // *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. – Москва, 2013. – Т. 12, № 2. – С. 348–351 (*Дисертант провів дослід, визначив показники еритропоезу, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

12. Влизло В. В. Гормональний статус у здорових і больных кетозом коров / В. В. Влизло, **М. Р. Сімонов**, В. П. Подоляк // *Medicină veterinară*. – Moldova, 2013. – Vol. 35. – P. 117–120 (*Дисертант провів визначення вмісту гормонів, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

13. **Simonov M.** Some blood markers of the functional state of liver in dairy cows with clinical ketosis / M. Simonov, V. Vlizlo // *Bulg. J. Vet. Med.* – 2015. – Vol. 18, No 1. – P. 74–82 (*Дисертант провів дослід, лабораторне визначення показників, опрацював статистично отримані дані, написав статтю*).

14. Vlizlo V. Hormonal status in affected with ketosis cows / V. Vlizlo, **M. Simonov** // *Hungarian Veterinary Journal*. – 2015. – Vol. 137, No 1. – P. 331–334 (*Дисертант провів дослід, лабораторне визначення показників, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

15. **Simonov M.** Processes of lipid peroxidation and antioxidant defense in dairy cows / M. Simonov, I. Petruh, V. Vlizlo // *Rocz. Nauk. Zoot.* – Poland, 2015. – Vol. 42, No. 2. – P. 107–115 (*Дисертант провів визначення концентрації продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активності антиоксидантної системи, опрацював статистично отримані дані, написав статтю*).

16. **Simonov M. R.** The effect of “Remivital” on plasma amino acid composition in dairy cows with ketosis // M. R. Simonov, V. V. Vlizlo // *Agricultural Science and Practice*. – 2016. – Vol. 3, No. 1. – P. 73–79 (*Дисертант опрацював статистично отримані дані, написав статтю*).

17. Влізло В. В. Гормональна регуляція молокоутворення у корів / В. В. Влізло, **М. Р. Сімонов**, І. М. Петрух // *Вісник аграрної науки*. – 2012. – № 5. – С. 26–29 (*Дисертант провів визначення вмісту гормонів, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

18. Влізло В. В. Вміст вільних амінокислот та активність антиоксидантної системи у крові здорових і хворих на кетоз високопродуктивних корів / В. В. Влізло, **М. Р. Сімонов**, І. М. Петрух // *Вісник аграрної науки*. – 2012. – № 10. – С. 28–30. (*Дисертант провів визначення вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

19. Влізло В. В. Ліпомобілізаційний синдром у молочних корів / В. В. Влізло, **М. Р. Сімонов**, О. В. Гультяєва // Ветеринарна медицина України. – 2014. – Вип. 225, № 11. – С. 23–26 (*Дисертант провів визначення вмісту глюкози, інсуліну, білірубіну, активності ензимів, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

20. Петрух І. М. Вміст загального білка, його фракцій та активність трансаміназ сироватки крові високопродуктивних корів у післяродовий період / І. М. Петрух, **М. Р. Сімонов**, М. М. Шаран, В. В. Влізло // Біологія тварин. – 2009. – Т. 11. – № 1-2. – С. 227–230 (*Дисертант провів визначення вмісту загального протеїну та активності трансаміназ, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

21. Петрух І. М. Особливості метаболізму білків в організмі корів, хворих на кетоз / І. М. Петрух, **М. Р. Сімонов** // Біологія тварин. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 313–317 (*Дисертант провів визначення вмісту загального протеїну, сечовини та активності ензимів, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

22. Влізло В. В. Показники мінерального обміну у корів, хворих на кетоз / В. В. Влізло, **М. Р. Сімонов**, І. М. Петрух // Ветеринарна медицина : міжвід. темат. наук. зб. – Харків, 2010. – Вип. 94. – С. 220–221 (*Дисертант провів визначення вмісту паратгормону та кальцитоніну, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

23. Влізло В. В. Функціональний стан щитоподібної та прищитоподібних залоз у здорових та хворих на кетоз корів / В. В. Влізло, **М. Р. Сімонов**, І. М. Петрух // Науковий вісник ветеринарної медицини : зб. наук. праць. – Біла Церква, 2010. – Вип. 5 (78). – С. 41–43 (*Дисертант провів визначення концентрації гормонів, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

24. Петрух І. М. Стан антиоксидантної системи у корів, хворих на кетоз / І. М. Петрух, **М. Р. Сімонов**, В. В. Влізло // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2010. – Вип. 11, № 2, 3. – С. 254–258 (*Дисертант провів визначення вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

25. Влізло В. В. Показники мінерального обміну у корів на різних фазах лактації та періодах утримання / В. В. Влізло, І. М. Петрух, **М. Р. Сімонов** // Біологія тварин. – 2011. – Т. 13, №1, 2. – С. 65–71 (*Дисертант провів визначення активності ензимів та концентрації гормонів, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

26. Влізло В. В. Білоксинтезувальна функція печінки та обмін амінокислот у корів, хворих на кетоз / В. В. Влізло, **М. Р. Сімонов** // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. – Львів, 2011. – Т. 13, № 4(50), Ч. 1. – С. 42–45 (*Дисертант провів дослід, лабораторне визначення показників, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

27. **Сімонов М. Р.** Показники вуглеводного обміну у молочних корів до та після отелення / М. Р. Сімонов, В. В. Влізло // Вісник Житомирського національного агроєкологічного університету. – Житомир, 2012. – Т. 3, №1(32), Ч. 2. – С. 178–182 (*Дисертант провів дослід, лабораторне визначення показників, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

28. **Сімонов М. Р.** Особливості вуглеводного обміну у високопродуктивних молочних корів, хворих на кетоз / М. Р. Сімонов, І. М. Петрух, В. В. Влізло // Ветеринарна медицина : міжвід. темат. наук. зб. – Харків, 2013. – Вип. 97. – С. 355–356 (*Дисертант провів визначення вмісту глюкози, гормонів, лактату та пірувату, опрацював статистично отримані дані, написав статтю*).

29. **Сімонов М. Р.** Вплив препарату “Ремівітал” на функціональний стан печінки у корів, хворих на кетоз / М. Р. Сімонов, І. М. Петрух, В. В. Влізло // Науковий вісник ветеринарної медицини : зб. наук. праць. – Біла Церква, 2014. – Вип. 13 (108). – С. 231–235 (*Дисертант провів визначення вмісту загального протеїну, білірубіну, холестеролу, активності ензимів, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

30. **Сімонов М. Р.** Функціональний стан печінки та активність антиоксидантної системи у високопродуктивних корів, хворих на кетоз, ендометрит та дисфункцію яєчників / М. Р. Сімонов, В. В. Влізло, І. М. Петрух, М. М. Шаран // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2014. – Вип. 15, № 1. – С. 100–105 (*Дисертант провів визначення вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активності ензимів, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

31. **Сімонов М. Р.** Порушення ліпідного обміну у молочних корів, хворих на кетоз / М. Р. Сімонов, О. В. Гультяєва, А. З. Пилипець, В. В. Влізло // Вісник аграрної науки. – 2014. – № 12. – С. 24–28 (*Дисертант провів визначення вмісту триацилгліцеролів, жирних кислот та холестеролу, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

32. **Сімонов М. Р.** Вплив препарату “Ремівітал” на показники ліпідного обміну у корів, хворих на кетоз / М. Р. Сімонов, І. М. Петрух, А. З. Пилипець, В. В. Влізло // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2015. – Вип. 16, № 2. – С. 167–175 (*Дисертант провів визначення вмісту триацилгліцеролів, жирних кислот, холестеролу, опрацював статистично отримані дані, написав статтю*).

33. **Сімонов М. Р.** Вплив препарату “Ремівітал” на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в крові корів, хворих на кетоз / М. Р. Сімонов, В. В. Влізло // Ветеринарна медицина : міжвід. темат. наук. зб. – Харків, 2015. – Вип. 100. – С. 194–197 (*Дисертант провів дослід, лабораторне визначення показників, опрацював статистично отримані дані, написав статтю*).

34. Петрух І. М. Мінеральний гомеостаз у корів, хворих на кетоз, за лікування препаратом “Ремівітал” / І. М. Петрух, **М. Р. Сімонов**, В. В. Влізло //

Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького. – Львів, 2015. – Т. 17, № 2(62). – С. 183–188 (*Дисертант провів визначення концентрації гормонів, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні статті*).

35. **Сімонов М. Р.** Кетоз молочних корів : метод. рекомендації [Текст] / М. Р. Сімонов, В. В. Влізло, І. М. Петрух. – Львів, 2014. – 36 с. (*Дисертант опрацював літературні джерела, написав рекомендації*).

36. Пат. 95820 Україна, МПК51 А 61 к 8/67. 56. Комплексний препарат “Ремівітал” / **М. Р. Сімонов**, В. В. Влізло, І. М. Петрух; заявник і патентовласник Інститут біології тварин НААН. – №30995014; заявл. 07.07.14; опубл. 12.01.05, Бюл. № 01.

37. ТУ У 21.2-30995014-001:2014. “Ремівітал” Розчин для ін’єкцій. Технічні умови. – затв. та введ. 2014-17-04. – Львів : ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок, 2014. – 36 с.

38. Петрух І. М. Стан перекисного окиснення ліпідів та активність антиоксидантної системи у хворих на кетоз корів / І. М. Петрух, **М. Р. Сімонов** // Інноваційний розвиток національної економіки : матеріали Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Тернопіль, 7-8 квіт. 2011 р.). – Тернопіль : Крок, 2011. – С. 79–80 (*Дисертант провів визначення вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні тез*).

39. Петрух І. Гормональний статус корів до та після отелення / І. М. Петрух, **М. Р. Сімонов** // Розвиток країн в умовах глобалізації: технологічні, економічні, соціальні та екологічні проблеми : матеріали Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Тернопіль, 15-16 бер. 2012 р.). Ч.1. – Тернопіль : Крок, 2012. – С. 151–152 (*Дисертант провів визначення вмісту гормонів, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні тез*).

40. Петрух І. М. Особливості амінокислотного складу крові у корів при кетозі / І. М. Петрух, **М. Р. Сімонов** // Прикладна наука та інноваційний шлях розвитку національного виробництва : матеріали 2-ї Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Тернопіль, 17-18 жовтн. 2013р.). – Тернопіль : Крок, 2013. – С. 61–63 (*Дисертант опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні тез*).

41. Петрух І. М. Дослідження показників молока у здорових та хворих на кетоз корів / І. М. Петрух, **М. Р. Сімонов** // Інтеграційна система освіти, науки і виробництва в сучасному інформаційному просторі : Матеріали міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Тернопіль, 29-30 квітн., 2014р.). – Тернопіль : Крок, 2014. – С. 112–113 (*Дисертант опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні тез*).

42. **Сімонов М. Р.** Гормональна регуляція загального кальцію та фосфору у корів, хворих на кетоз / М. Р. Сімонов, І. М. Петрух // Роль науки у підвищенні технологічного рівня і ефективності АПК України : матеріали 4-ї Всеукраїнської наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 15-16 травн., 2014 р.). Ч. 1. – Тернопіль : Крок, 2014. – С. 280–281 (*Дисертант провів визначення вмісту гормонів, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні тез*).

43. **Сімонов М. Р.** Застосування препарату “Ремівітал” при патології печінки у хворих на кетоз корів / М. Р. Сімонов, І. М. Петрух // Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини : матеріали Міжнародної наук.-практ. конф. (м. Львів, 2-3 жовтн., 2014 р.). – Біологія тварин. – 2014. – Том 16, № 3. – С. 204 (*Дисертант провів визначення вмісту загального протеїну, білірубіну, холестеролу, активності ензимів, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні тез*).

44. Петрух І. М. Показники гемопоезу за лікування корів, хворих на кетоз / І. М. Петрух, **М. Р. Сімонов**, В. В. Влізло // Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини : матеріали Міжнародної наук.-практ. конф. (м. Львів, 2-3 жовтн., 2015 р.). – Біологія тварин. – 2015. – Том 17, № 3. – С. 195. (*Дисертант провів визначення показників гемопоезу, опрацював статистично отримані дані, брав участь у написанні тез*).

Сімонов М. Р. Біохімічний та гормональний статус у здорових і хворих на кетоз високопродуктивних корів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук зі спеціальності 03.00.04 – біохімія. Інститут біології тварин НААН, Львів, 2016.

Уперше здійснено комплексне дослідження концентрації гормонів у плазмі крові (інсулін, кортизол, пролактин, окситоцин, тиреотропний гормон, трийодтиронін, тироксин, кальцитонін, паратгормон) високопродуктивних молочних корів за норми та кетозу. На основі проведених досліджень встановлено механізми розвитку кетозу високопродуктивних молочних корів. Отримані результати слугували підґрунтям для розробки інформативних діагностичних тестів та ефективного методу лікування кетозу молочних корів. Вивчено шляхи перерозподілу обмінної енергії за формування лактаційної домінанти.

З’ясовано інформативність нових діагностичних тестів порушення метаболізму у молочних корів, зокрема, вмісту в плазмі крові 3-метилгістидину, відношення лактату до пірувату, 3-метилгістидину до креатиніну, етерифікованого холестеролу до загального, глюкогенних амінокислот до кетогенних, замісних амінокислот до незамінних та інших.

Уперше проведено апробацію комплексного лікувального препарату “Ремівітал” на високопродуктивних молочних коровах, хворих на кетоз, ускладнений патологією печінки, гіпофункцією щитоподібної залози та вторинною остеодистрофією.

Ключові слова: корови, кетоз, інсулін, кортизол, трийодтиронін, тироксин, тиреотропін, кальцитонін, паратгормон, окситоцин, пролактин, патогенез, лікування, препарат “Ремівітал”.

Simonov M. R. Biochemical and hormonal status in healthy and ketotic high-yielding dairy cows. – Manuscript.

Thesis for scientific degree of the Doctor of Veterinary Science, speciality 03.00.04 – biochemistry. – Institute of Animal Biology of NAAS, Lviv, 2016.

The objective of the work presented in habilitation thesis was to investigate hormonal status of high-yielding dairy cows under normal condition and ketosis, to develop informative diagnostic tests and effective therapy.

Complex investigation of plasma levels of hormones (insulin, cortisol, thyroid stimulating hormone, triiodothyronine, thyroxine, prolactin, oxytocin, calcitonin, parathormone) in high yielding dairy cows under normal condition and ketosis.

Conducted experimental research of hormonal and metabolic status allowed to investigate strain of metabolic compensatory mechanisms during critical physiological periods (3 weeks before calving, 2 weeks after calving, peak of lactation, end of lactation) in high yielding dairy cows. This provided the means to establish pathways of reallocation of metabolic energy during development of lactation dominant. In particular, it was revealed that the plasma content of prolactin, oxytocin, cortisol, thyroid stimulating hormone and parathormone was elevated in high-yielding dairy cows during initial weeks of lactation. At the same time the levels of thyroid hormones (triiodothyronine, thyroxine, calcitonin) and insulin were low. Activity of pituitary and thyroid gland is increased at the peak and at the end of lactation.

Hormonal status of high yielding dairy cows with ketosis was investigated. In these animals decreased level of insulin, triiodothyronine, thyroxin, calcitonin and elevated levels of cortisol, thyroid stimulating hormone and parathormone were revealed.

Further development was given to examination of amino acid composition of plasma in healthy and ketotic cows. Increase in activity of gluconeogenesis leads to disbalance in plasma amino acids content. In particular, level of glycogenic amino acids (alanine, arginine, asparagine, valine, histidine, glycine, glutamine, methionine, proline, serine, threonine, cysteine) is lowered, and the level of ketogenic amino acids (leucine, lysine, tyrosine, tryptophan, phenylalanine) is increase; abovementioned changes cause an elevation of glycogenic to ketogenic amino acids ratio. Concentration of ketogenic, aromatic and sulphur-containing amino acids is increased and the content of glycogenic and branched amino acids is lowered in plasma of affected with ketosis cows. Moreover, there was a significant increase in the plasma level of markers of contractile proteins catabolism (3-methylhistidine, index 3-methylhistidin/creatinine) in cows with ketosis.

Also, changes in plasma phospholipid composition was noted in ketotic cows. In particular, relative level of phosphatidylethanolamine was lowered and the concentration of phosphatidylserine, phosphatidylcholine increased on the background of lowering of the plasma level of total phospholipids.

Development of ketosis in dairy cows causes substantial changes in functional state of liver, consequently synthesis of serum proteins suffers (hypoalbuminemia in 61% of cows), amino acids metabolism is violated (100% of cows), as well as lipids (100% of cows) and calcium (92% of cows) metabolism. Conducted research allowed to suggest that in part of high-yielding dairy cows ketosis is accompanied with other pathologies, in particular thyroid gland hypofunction and secondary osteodystrophy. Obtained results served as a basis for development of informative diagnostic tests and effective therapy for ketosis of dairy cows.

Informative value of new diagnostic tests used for metabolic disorders in dairy cows was determined, in particular, plasma level of 3-methylhistidine, lactate-to-pyruvate ratio, 3-methylhistidine to creatinine ratio, the ratio of esterified to total cholesterol, glycogenic to ketogenic amino acids, essential to nonessential amino acids, etc.

For the first time complex therapeutic agent “Remivital” was used in high-yielding dairy cows, affected with ketosis with concomitant liver pathology, hypofunction of thyroid gland and secondary osteodystrophy. After administration of “Remivital” in combination with propylene glycol to ketotic cows, normalization of functional state and structure of liver was observed, which manifested through elevation of albumins content, albumin/globulin ratio, cholesterol esterification, phospholipid content and lowering of the level of total bilirubin, aromatic and sulphur containing amino acids, the activity of marker hepatic enzymes.

Administration of “Remivital” allows to normalize metabolism more effectively in comparison with conventional regimens. Signs of hypoglycemia and hypoinsulinemia were registered in three out of eight cows, treated with conventional scheme, five cows in that group had hyperproteinemia and increased activity of hepatic enzymes.

Key words: cows, ketosis, insulin, cortisol, triiodothyronine, thyroxine, thyroid stimulating hormone, calcitonin, parathormone, oxytocin, prolactin, pathogenesis, treatment, agent “Remivital”.

Симонов М. Р. Биохимический и гормональный статус у здоровых и больных кетозом высокопродуктивных коров. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 03.00.04 – биохимия. Институт биологии животных НААН, Львов, 2016.

Впервые осуществлено комплексное исследование концентрации гормонов в плазме крови (инсулин, кортизол, пролактин, окситоцин, тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин, кальцитонин, паратгормон) высокопродуктивных молочных коров при норме и кетозе. На основании проведенных исследований установлены механизмы развития кетоза высокопродуктивных молочных коров. Полученные результаты послужили основой для разработки информативных диагностических тестов и эффективного метода лечения кетоза молочных коров. Изучены пути перераспределения обменной энергии при формировании лактационной доминанты у коров.

Определена информативность новых диагностических тестов нарушения метаболизма в молочных коров, в частности, содержание в плазме крови 3-метилгистидина, отношение лактата к пирувату, 3-метилгистидина к креатинину, этерифицированного к общему холестерину, гликогенных к кетогенным аминокислотам, заменимых к незаменимым аминокислотам и других.

Впервые проведена апробация комплексного лечебного препарата “Ремивитал” на высокопродуктивных молочных коровах, больных кетозом, осложненным патологией печени, гипофункцией щитовидной железы и вторичной остеодистрофией.

Ключевые слова: коровы, кетоз, инсулин, кортизол, трийодтиронин, тироксин, тиреотропин, кальцитонин, паратгормон, окситоцин, пролактин, патогенез, лечение, препарат “Ремивитал”.