

СИСТЕМА ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У ВЫСОКОПРОДУКТИВНОГО МОЛОЧНОГО СКОТА

Е.В. КУЗЬМИНОВА, М.П. СЕМЕНЕНКО, С.И. КОНОНЕНКО, Н.Н. ЗАБАШТА

(Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии)

В статье представлены данные по разработке системы фармакопрофилактики заболеваний печени у коров. В соответствии с поставленной целью были проведены экспериментальные исследования по оценке эффективности гепавитола и бентонита Кантемировского месторождения Воронежской области в комплексной системе профилактических мероприятий при гепатозах у высокопродуктивных коров голштино-фризской породы в возрасте 2–3 лет, находящихся в последнем периоде стельности без симптоматических проявлений патологии печени. С учетом результатов биохимических исследований крови было сформировано 3 группы по 50 животных в каждой. Коровам первой опытной группы подкожно вводили гепавитол в подогретом до 37–38°C виде в дозе 10 мл на животное через каждые десять дней в течение 6 недель. Режим дозирования ранее был установлен опытами по расчету эффективной дозы на основе фармакокинетических параметров компонентов. Коровам второй опытной группы гепавитол вводился по аналогичной схеме на фоне дополнительного скармливания бентонита в дозе 2% к сухому веществу корма (в течение 2 недель ежедневно, затем – неделя перерыва и снова 2 недели ежедневного скармливания); третья группа коров служила отрицательным контролем.

Установлено, что предложенная методология обеспечивает улучшение клинического состояния животных, восстановление биохимических констант гомеостаза крови, проявившихся увеличением уровня общего белка на 15,2% ($P \leq 0,05$) и 19,8% ($P \leq 0,001$), оптимизацией фракционного состава белкового спектра сыворотки крови, достоверным увеличением концентрации мочевины до $5,3 \pm 0,14$ и $5,8 \pm 0,27$ Мм/л, снижением сывороточных трансаминаз (АсАТ – на 8,8–24,7%, АлАТ – на 25,8–40,5%), а также увеличением уровня каротина в 1,78 раз и в 1,89 раза при высокой достоверности различий ($P \leq 0,001$) с контрольными коровами. Кроме этого, разработанная система фармакопрофилактики способствует повышению антиоксидантной активности организма животных путем снижения уровней диеновых конъюгатов на 19–22,9%, кетодиенов – на 12,6–28,9%, малонового диальдегида – на 5,8–15,1%.

Системный подход в профилактике гепатозов у высокопродуктивного молочного скота позволяет избежать гибели или вынужденного забоя коров после отела, снизить экономические потери и увеличить рентабельность молочной отрасли скотоводства.

Ключевые слова: коровы, гепатозы, профилактика, гепатопротекторы, кровь, биохимические исследования, перекисное окисление липидов (ПОЛ).

Введение

Важнейшим направлением развития животноводства в Российской Федерации на современном этапе является повышение рентабельности молочного скотоводства как основного источника обеспечения продовольственной безопасности страны. Динамика развития отрасли основывается на дальнейшем наращивании объемов производства молока за счет внедрения современных технологий кормления и содержания животных, оптимизации воспроизводства стада и повышения генетического потенциала молочного скота.

Однако физиологические и генетические особенности высокопродуктивных коров, направленные, в первую очередь, на синтез молока, обуславливают

возникновение несоответствия между высоким энергетическим обменом и уровнем кормления животных. Несбалансированные кормовые рационы, увеличение интенсивности воздействия вредных экологических факторов, технологические стрессы, низкий адаптивный потенциал самих животных в конечном итоге приводит не только к потере продуктивных качеств коровы, но и к широкому спектру физиологических отклонений, вызывающих изменения состава общего обменного пула в ее организме, проявляемого в виде метаболического синдрома [5, 20].

Подобная общая обменная патология отличается, как правило, длительным латентным течением и отсутствием патогномичных признаков, являясь серьезной предпосылкой для возникновения многих болезней, в том числе занимающих одно из ведущих мест – болезней печени. Нарушения морфофункционального состояния гепатоцитов, в которых протекают основные биохимические процессы, наряду со специфическим проявлением синдроматики заболевания печени, являются условием для развития типичных признаков кетоза, ацидоза, болезней конечностей, акушерско-гинекологических заболеваний, иммунодефицитов [2, 10, 17].

На этом фоне необходимым требованием сохранения продуктивного здоровья животных является разработка подходов к целенаправленной метаболической фармакотерапии и профилактике, основанной на использовании лекарственных средств с избирательным действием на клетки печени – гепатопротекторов. К ним относятся препараты, имеющие различную структуру и механизм действия, при этом направленные на восстановление гомеостаза, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени [12, 16].

В гуманной медицине ассортимент лекарственных средств, применяемых в комплексной терапии и профилактике заболеваний печени, достаточно широк и включает препараты как природного происхождения, так и химически синтезированные соединения. В ветеринарии на сегодняшний день арсенал гепатопротекторных средств, к сожалению, невелик. При этом окончательное суждение о дозах, методах и границах применения, эффективности и безопасности гепатотропных средств у животных еще не сформировано, что обусловлено крайне малым числом клинических исследований препаратов этой группы, отвечающих современным принципам доказательной медицины. Тогда как все возрастающая проблема значительного увеличения роста и распространения патологий гепатобилиарной системы у высокопродуктивного молочного скота требует поиска и разработки новых средств и методов, способных уже на раннем этапе возникновения метаболических и морфофункциональных изменений в клетках печени предупреждать дальнейшее развитие индуцированных повреждений гепатоцитов [4].

С учетом вышеизложенного, исследования ветеринарных фармакологов в области гепатотропной фармакокоррекции должны быть направлены на достижение максимальной эффективности научных разработок, обеспечивающих функциональное и структурное восстановление печени, а также защиту ее клеток от повреждающего воздействия токсикантов [3, 6].

При этом методология фармакопрофилактики гепатопатий крупного рогатого скота основывается на применении препаратов, обладающих способностью индуцировать восстановительные процессы в печени в периоды максимальной нагрузки на печень. Одним из критически значимых отрезков времени для молочного скота как раз и является транзитный период, включающий три недели до отела, отел и три-четыре недели после отела, при котором происходит наиболее частая выбраковка и потеря животных [7, 14].

К лекарственным средствам гепатопротекторной направленности относится разработанный в Краснодарском научно-исследовательском ветеринарном институте инъекционный препарат гепавитол, представляющий собой масляный раствор

бета-каротина (получаемый из биомассы культуры гриба *Blakeslea trispora*), селена (в форме селеноорганического препарата ДАФС-25) и эссенциальных фосфолипидов (Липоид С 100).

Эта комбинация действующих веществ избирательно оказывает влияние на гепатоциты, способствуя интенсификации процессов клеточного метаболизма и обмена веществ, окислительно-восстановительных процессов, регенерации клеток, липидного обмена, что приводит к положительному эффекту в лечении и профилактике заболеваний печени у животных [1, 8, 15].

Следует учитывать, что новый уровень методических приемов профилактики гепатопатий должен быть обращен и на снижение общего токсического воздействия ксенобиотиков на организм животных за счет направленной детоксикации, в том числе, с помощью энтеросорбции. Благодаря простоте, безопасности и экономичности, этот метод сегодня выходит на одно из лидирующих мест как при экзо-, так и эндотоксикозах животных и птицы [18], при этом энтеросорбция как важнейшая составляющая эфферентной терапии предусматривает два основных векторных действия – прямое и опосредованное. К прямому действию относится фиксация и выведение из желудочно-кишечного тракта токсических продуктов и метаболитов. К опосредованному – нормализация и коррекция обменных процессов, восстановление нормального микробиоценоза кишечника, ослабление токсической нагрузки на детоксикационные органы (печень, почки), улучшение функционального состояния иммунной системы [9].

К веществам, обладающим сорбционной активностью относятся природные алюмосиликатные минералы – бентониты и препараты на их основе, которые благодаря своим физико-химическим свойствам и строению кристаллической решетки способны эффективно связывать и удалять из организма токсичные вещества [13].

Минералы этой группы имеют низкую величину заряда между слоями пакетов, что приводит к слабому электростатическому взаимодействию между отрицательно заряженными трехслойными пакетами и межпакетными катионами. В результате этого кристаллическая решетка бентонитов способна расширяться в 10–15 раз, многократно увеличивая их сорбционную активность, что делает бентониты одними из самых эффективных адсорбентов. В пищеварительном тракте животных они активно притягивают и удерживают полярные функциональные группы молекул ксенобиотиков – токсинов, бактериальных клеток, недоокисленных продуктов жизнедеятельности организма. Связанные токсины фиксируются на поверхности частиц бентонита, что предотвращает их всасывание и распространение по организму и затем выделяются с фекалиями [11, 19].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилась разработка эффективной фармакопрофилактики заболеваний печени у высокопродуктивного молочного скота.

Объект, материал и методы исследований

Экспериментальная часть исследований проведена в условиях животноводческих хозяйств Краснодарского края в период 2016–2017 годов на высокопродуктивных коровах голштино-фризской породы в возрасте 2–3-х лет, находящихся в последнем периоде стельности без симптоматических проявлений патологии печени.

Клиническое обследование животных проводили по общепринятой в ветеринарной практике схеме, обращая особое внимание на окраску слизистых оболочек, состояние шерстного покрова, количество сокращений рубца, а также пальпацию и перкуссию печени для установления границ печеночного притупления, характера поверхности и чувствительности органа. Дополнительно было проведено

ультразвуковое исследование, при котором оценивалась эхогенность тканей печени, эхоструктура, форма, размеры, наличие или отсутствие объемных образований и свободной жидкости в печени.

Объекты исследования – инъекционное лекарственное средство гепавитол, представляющее собой масляный раствор бета-каротина, селена и фосфолипидов (состав и органолептические показатели которого представлены в таблице 1).

Щелочноземельный бентонит Кантеминовского месторождения – смесь природных алюмосиликатов, важнейшим из которых является монтмориллонит – $Al_2O_3 \cdot 4SiO_2 \cdot nH_2O$. Особенностью бентонита данного месторождения является высокое содержание в нем аморфного кремнезема – 24,6–37,2%, позволяющего отнести его к редкой разновидности силицитов группы.

Таблица 1

Состав и органолептические показатели гепавитола

№ п.п	Показатель	Норма по НТД
1.	Массовая доля бета-каротина, %	0,2
2.	Массовая доля селена, %	0,05
3.	Массовая доля фосфолипидов, %	6
4.	Цвет	Темно-коричневый
5.	Запах и вкус	Без запаха, вкус обезличенного масла
6.	Прозрачность	Прозрачный, без осадка

В течение экспериментального периода из коров одного возраста, физиологического и клинического статуса (сухостойный период), с учетом результатов биохимических исследований крови было сформировано 3 группы по 50 животных в каждой. Коровам первой опытной группы подкожно вводили гепавитол в подогретом до 37–38 С° виде в дозе 10 мл на животное через каждые десять дней в течение 6 недель. Режим дозирования ранее был установлен опытами по расчету эффективной дозы на основе фармакокинетических параметров компонентов. Коровам второй опытной группы гепавитол вводился по аналогичной схеме на фоне дополнительного скармливания бентонита в дозе 2% к сухому веществу корма (в течение 2 недель ежедневно, затем – неделя перерыва и снова 2 недели ежедневного скармливания); третья группа коров служила отрицательным контролем.

Эффективность профилактики оценивали по сохранности, клиническому состоянию коров, данным биохимического исследования крови и ультрасонографии.

Пробы крови для биохимического анализа отбирали у животных в начале эксперимента и по его окончании. Лабораторные исследования проводились на автоматизированном биохимическом анализаторе Vitalab Selectra Junior с версией программного обеспечения 1.0. (открытая система для проведения фотометрических тестов, изготовитель Vital Scientific N.V. Netherlands) с использованием реактивов фирмы ELITech Clinical Systems (Франция) и Analyticon biotechnologies AG (Германия); уровень белковых фракций определяли нефелометрически, каротина – по Бессею, в модификации Анисовой, микроэлементный состав крови – методом атомно-абсорбционной спектроскопии на приборе «Квант-2».

Одновременно оценивали уровень процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты организма коров по ряду показателей – диеновые конъюгаты, кетодиены и малоновый диальдегид, в соответствии с методическими рекомендациями ВНИВИПФиТ (1997).

УЗИ-диагностику проводили при помощи ветеринарного ультразвукового сканера PS-380V (Россия, длина волны датчика 5,0 мГц).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов статистических программ ARCADA, Microsoft Excel XP и Statistical for Windows. Исследование количественных признаков оценивалось методом сравнения средних значений двух выборочных совокупностей с определением критерия Стьюдента и уровня значимости (p).

Результаты исследований и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что эффективность предлагаемых подходов к профилактике гепатопатий выразилась в повышении сохранности коров после отела: в первой опытной группе выбыло 3 животных (6%), во второй опытной группе сохранность составила 100%, тогда как в контроле был произведен вынужденный забой 7 (14%) животных после отела.

При клиническом обследовании коров установлено, что лучшая эффективность профилактики зарегистрирована во второй опытной группе, где на протяжении экспериментального периода симптоматика заболеваний печени у животных практически отсутствовала. Только при УЗИ-диагностике у четырех коров в послеотельный период зафиксированы незначительные изменения в структуре органа (отдельные мелкие очажки высокой эхогенности, отражающие склерозирование сосудистой стенки гепатоцитов, визуализация зернистых участков, чередующихся с множеством эхонегативных образований, соответствующих расширенным венам и желчным протокам в паренхиме).

Необходимо отметить, что в первой опытной группе после отела у девяти животных (18%) выявлялись клинические признаки, свидетельствующие о развитии гепатопатии (тусклость и ломкость шерстного покрова, шелушение эпидермиса, дистония преджелудков с нарушением ритмичности и силы руминаций, расширение перкуторных границы печени (у пяти животных), болезненность при пальпации (у трех коров). Дополнительно у шести коров в послеотельный период при ультрасонографии были установлены дистрофические изменения в структуре печени.

В контрольной группе у семнадцати коров (34%) после отела проявились признаки патологии печени по типу жирового гепатоза, подтвержденные результатами УЗИ-диагностики (увеличение размеров печени, закругленность краев, нечеткость контура, неоднородность эхоструктуры, повышенная эхогенность). Еще у пяти животных инструментальное исследование зафиксировало изменения в структуре печени без клинических проявлений патологии.

Использование препаратов в опытных группах позволило обеспечить гомеостаз организма животных в наиболее критический для печени период, ослабить метаболический синдром и нормализовать процессы биологического синтеза в гепатоцитах (табл. 2).

Результатами фоновых исследований сыворотки крови сухостойных коров ярко выраженных изменений гепатоиндикаторных показателей установлено не было, но по уровню ряда факторов крови выявлялся следующий дисбаланс: незначительная гипопротеинемия ($77,5 \pm 2,3$ г/л), гипогликемия ($2,08 \pm 0,26$ мМ/л), низкий уровень триглицеридов ($0,22 \pm 0,19$ мМ/л). Нарушения в протеинограммах были обусловлены

низким уровнем альбуминовой фракции ($37,7 \pm 0,54\%$) при сдвиге γ -глобулинов к верхним границам референсных значений ($39,5 \pm 1,25\%$). При анализе минерально-витаминного обмена отмечены гипокаротинемия ($0,35 \pm 0,07$ мг %) и нарушение Ca: P соотношения (за счет низкого уровня кальция и повышенного уровня фосфора).

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови коров при профилактике заболеваний печени ($M \pm m$; $n = 50$)

Показатели	Фон	Конец опыта		
		1 опыт	2 опыт	3 контроль
Общий белок, г/л	$77,5 \pm 2,3$	$80,3 \pm 2,5^{***}$	$83,5 \pm 1,1^{**}$	$69,7 \pm 1,4$
Альбумины, %	$37,7 \pm 0,54$	$41,5 \pm 0,24$	$42,1 \pm 0,47$	$35,6 \pm 0,28$
α -глобулины, %	$13,2 \pm 0,38$	$12,2 \pm 0,12$	$12,9 \pm 0,23$	$11,5 \pm 0,30$
β -глобулины, %	$9,6 \pm 0,12$	$9,2 \pm 0,11$	$9,5 \pm 0,09$	$10,1 \pm 0,06$
γ -глобулины, %	$39,5 \pm 1,25$	$37,1 \pm 0,43$	$35,5 \pm 0,65$	$42,8 \pm 0,52$
Мочевина, мМ/л	$3,6 \pm 0,19$	$5,3 \pm 0,14^*$	$5,8 \pm 0,27^*$	$3,2 \pm 0,21$
Креатинин, мкМ/л	$95,1 \pm 1,98$	$99,7 \pm 1,83$	$100,5 \pm 2,17$	$88,3 \pm 3,81$
Кальций общий, мМ/л	$2,39 \pm 0,03$	$2,41 \pm 0,12$	$2,48 \pm 0,19$	$2,31 \pm 0,09$
Фосфор неорг., мМ/л	$1,87 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,08$	$1,74 \pm 0,04$	$1,96 \pm 0,03$
АлАт, Ед/л	$27,9 \pm 1,77$	$31,4 \pm 1,32^{**}$	$28,1 \pm 1,55^{**}$	$39,5 \pm 1,21$
АсАт, Ед/л	$76,3 \pm 3,14$	$103,7 \pm 2,8^{***}$	$90,4 \pm 1,2^*$	$112,8 \pm 2,6$
Глюкоза, мМ/л	$2,1 \pm 0,26$	$2,3 \pm 0,01$	$2,4 \pm 0,02^{**}$	$2,0 \pm 0,05$
Триглицериды, мМ/л	$0,22 \pm 0,19$	$0,26 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,05$	$0,18 \pm 0,09$
Хлориды, мМ/л	$107,5 \pm 4,3$	$108,3 \pm 5,1$	$107,9 \pm 3,8$	$105,4 \pm 2,4$
Об. билирубин, мМ/л	$6,5 \pm 0,25$	$5,7 \pm 0,17$	$6,1 \pm 0,09$	$6,3 \pm 0,11$
Холестерин, мМ/л	$5,1 \pm 0,61$	$4,9 \pm 0,32$	$5,3 \pm 0,24$	$4,1 \pm 0,14$
Каротин, мг %	$0,35 \pm 0,07$	$0,48 \pm 0,03^*$	$0,51 \pm 0,09^*$	$0,27 \pm 0,02$
Цинк, мкМ/л	$118,7 \pm 8,9$	$124,5 \pm 5,5$	$129,8 \pm 4,3$	$109,7 \pm 7,4$
Медь, мкМ/л	$93,4 \pm 5,6$	$102,7 \pm 6,4$	$103,8 \pm 3,7$	$91,5 \pm 4,9$

Примечание: * – степень достоверности $P \leq 0,001$, ** – степень достоверности $P \leq 0,01$ *** – степень достоверности $P \leq 0,05$ по отношению к контролю

Клинико-химический анализ крови, проведенный в конце экспериментального периода, показал увеличение уровня общего белка у всех опытных коров

с приоритетом по второй группе. Концентрация общего белка по отношению к контрольным аналогам в первой группе повысилась на 15,2% ($P \leq 0,05$), во второй – на 19,8% ($P \leq 0,001$) соответственно.

При анализе фракционного состава белка выявлена тенденция к стабилизации протеинограмм у коров опытных групп. Средние величины альбуминов регистрировались в диапазоне нормальных значений и превышали показатели контроля на 16,6% и 18,3% соответственно по группам. На этом фоне оптимизировалось и соотношение глобулиновых фракций, интегральным показателем которых явилось снижение γ -глобулинов на 13,3% (1 группа) и 20,6% (2 группа) при их одновременном повышении у контрольных животных.

Отмечено достоверное увеличение концентрации мочевины до $5,3 \pm 0,14$ и $5,8 \pm 0,27$ Мм/л, тогда как в контроле этот показатель изменялся в узких границах и не достиг нормы ($3,2 \pm 0,21$ ММ/л). То есть, использование гепатопротектора и антитоксического препарата в профилактике гепатопатологии способствовало активизации протеинсинтетической функции печени на фоне ослабления «воспалительного синдрома» в гепатоцитах.

При этом следует отметить, что выявленные отклонения в белковом спектре сыворотки крови у контрольных животных являются характерными для функциональной недостаточности печени, поскольку повреждение ее паренхиматозных структур, как правило, приводит к снижению синтеза и процессинга белка в печени, сопровождающихся падением уровня альбуминов и мочевины.

Применение системы профилактики позволило сохранить постоянство энергетических запасов в организме сухостойных коров и обеспечить более эффективное использование обменной энергии за счет утилизации в процессе обмена веществ экзогенного и эндогенного жира. Более стабильная динамика глюкозы во второй опытной группе объясняется комплексным действием гепавитола и бентонита, что связано с наличием разнопланового набора эссенциальных элементов, имеющих непосредственное воздействие на ряд метаболических процессов в организме. Так, у коров, получавших только гепавитол, отмечено увеличение (на уровне тенденции) содержания глюкозы на 15%, а в группе с комплексным применением препаратов различия с показателями контроля составили 20% при высокой степени достоверности ($P \leq 0,01$).

Улучшение работы печени под влиянием препаратов сопровождалось оптимизацией сывороточных трансаминаз, относящихся к группе индикаторных энзимов, регистрируемых в границах референсных пределов. Тогда как в группе контроля на конец эксперимента уровень АлАТ напротив, повысился с $27,9 \pm 1,77$ Ед/л до $39,5 \pm 1,21$ Ед/л, а АсАТ – с $76,3 \pm 3,14$ до $112,8 \pm 2,6$ Ед/л. В процентном выражении достоверная разница с показателями животных опытных групп составила по АлАТ – 25,8% и 40,5%, а по АсАТ – 8,8% и 24,7%.

Влияние гепавитола на опытных животных проявилось увеличением уровня каротина в 1,78 раз и в 1,89 раза при высокой достоверности различий ($P \leq 0,001$) с контрольными коровами, у которых в процессе исследований была зафиксирована гипокаротинемия.

Непосредственной причиной некроза гепатоцитов, выявляемого при заболеваниях печени, является перекисидация липидов, повреждение митохондрий, нарушение продукции энергии и разрушение цитоскелета. Причем одним из основных патогенетических механизмов развития некроза клеток печени является окислительный стресс, возникающий из-за несоответствия прооксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки. В этом случае гепатопротекторные препараты должны обладать патогенетической направленностью, препятствующей воздействию на печень повреждающих факторов и оказывающей ингибирующее действие на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Входящие в состав гепавитола антиоксиданты (каротин и селен) способны увеличивать пул глутатиона в гепатоците и повышать активность ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, связывать свободные радикалы и тем самым тормозить реакции избыточного перекисного окисления липидов. Благодаря этим свойствам гепавитол в организме коров снижает концентрацию продуктов липопероксидации (табл. 3).

Таблица 3

Показатели уровня ПОЛ у коров в конце опыта при профилактике заболеваний печени ($M \pm m$; $n = 50$)

Показатели	Группы		
	1 опыт	2 опыт	3 контроль
Диеновые конъюгаты, ед. оп. пл. / мг. липидов	0,221 ± 0,07**	0,214 ± 0,02**	0,263 ± 0,04
Кетодиены, ед. оп. пл. / мг. липидов	0,095 ± 0,05*	0,083 ± 0,09**	0,107 ± 0,12
Малоновый диальдегид, мкМ/л	1,37 ± 0,11	1,26 ± 0,07*	1,45 ± 0,06

Примечание: * – степень достоверности $P \leq 0,01$, ** – степень достоверности $P \leq 0,05$ по отношению к контролю

Результаты исследований свидетельствуют, что максимальный антиоксидантный эффект был зарегистрирован у коров второй опытной группы, в которой уровни диеновых конъюгатов были ниже значений контрольных аналогов на 22,9%, кетодиенов – на 28,9% и малонового диальдегида – на 15,1% ($P \leq 0,05$). В первой опытной группе разница в этих показателях была менее значительной и составляла по диеновым конъюгатам 19%, кетодиенам – 12,6% и малоновому диальдегиду – 5,8% ($P \leq 0,05$).

Следовательно, в условиях повышенной генерации в организме активных форм кислорода (к которым относится предотельный период и отел), когда цепной самоиндуцирующийся механизм свободнорадикальных реакций выходит за пределы стационарного уровня, компоненты исследуемых препаратов проявляют на них ингибирующее действие.

Заключение

Таким образом, разработанная методология фармакопрофилактики заболеваний гепатобиллиарной системы у высокопродуктивного молочного скота направлена на эффективную фармакологическую коррекцию различных звеньев патогенеза болезни за счет комплексного применения гепатопротекторов и веществ, способных не только улучшить состояние печени, но и на первой линии защиты снизить токсическую нагрузку на организм за счет своей высокой сорбционной активности. Данная технология профилактики оказывает оптимизирующее влияние на метаболизм животных, восстанавливая нарушенный гомеостаз, активизируя репаративные процессы печеночной ткани и улучшая ее работу, способствуя подавлению избыточного образования продуктов перекисного окисления липидов, а также снижая эндогенную токсическую нагрузку на клетки печени.

Внедрение медикаментозного обеспечения профилактики гепатопатий у молочного скота особенно актуально в транзитный период, что позволяет после отела избегать гибели или вынужденного забоя высокопродуктивных коров, снизить экономические потери и увеличить рентабельность молочной отрасли скотоводства.

Библиографический список

1. *Антипов В.А.* Бета-каротин: применение при воспроизводстве животных и птицы. Краснодар, 2008. 56 с.
2. *Баширова Э.М.* Диагностика и коррекция функционального состояния печени продуктивных коров при гепатозе. автореф. дисс. канд. наук, Троицк, 2010. – 21 с.
3. *Венцова И.Ю.* Особенности перекисидации липидов у сухостойных и лактирующих высокопродуктивных молочных коров // Сельскохозяйственная биология. 2011. № 4. С. 67–71.
4. *Гертман А.М.* Фармакокоррекция обменных процессов в организме высокопродуктивных коров в условиях Челябинской области // Аграрный вестник Урала 2012. № 5 (97). С. 29–31.
5. *Кононенко С.И.* Пути снижения влияния неблагоприятных кормовых факторов на организм животных // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2016. № 119. С. 293–312.
6. *Кузьмина Е.В.* Перспективы расширения спектра применения гепатопротекторов в ветеринарии // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2014. № 102. С. 787–797.
7. *Кузьмина Е.В.* Современные подходы к лечению гепатопатий крупного рогатого скота // Вестник ветеринарии. 2011. № 4 (59). С. 135–137.
8. *Малявина В.В.* Перспективы расширения спектра медицинского применения бета-каротина. Кубанский научный медицинский вестник. 2010. № 3–4. с. 122–125.
9. *Палий И.Г.* Роль энтеросорбции в лечении заболеваний печени // Consilium Medicum Ukraina. 2009. № 3. С. 13–16.
10. *Подобед Л.И.* Профилактика синдрома «мобилизации жира» высокопродуктивных коров. РацВетИнформ. 2012. № 3(127). С. 32–35.
11. *Семененко М.П.* Фармакология и применение бентонитов в ветеринарии: диссертация... доктора вет. наук. Краснодар, 2008. 348 с.
12. *Семененко М.П.* Этиопатогенез и особенности гепатотропной терапии коров при гепатозах // Ветеринария. 2016. № 4. С. 42–46.
13. *Семененко М.П.* Современный подход к возможностям применения природных сорбентов в ветеринарии // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. ФГБНУ «Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт»; ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный аграрный университет». Краснодар, 2016. С. 95–97.
14. *Bashkirova E.V.* Chronic toxicity study of injection drug for the treatment and prevention of liver disease in animals // XVIth ISAH 2013 Congress «Animal hygiene, health and welfare as corner stones of sustainable animal production», may 5–9, 2013. P. 227. China.
15. *Cazzonelli C.* Carotenoids in nature: insights from plants and beyond. Functional Plant Biology, 2011. No. 38. P. 833–847.
16. *Jones D.* Mechanisms of pathogenesis in drug hepatotoxicity putting the stress on mitochondria I II Mol. Interv. 2010. 10. P. 98–111.
17. *Mari M.* Redox Control of Liver Function in Health and Disease // Antioxidants & Redox signaling. – 2010. – Vol. 12, № 11. – P. 1295–1331.

18. *Fargion S.* Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – № 37. – P. 13306–1332

19. *Semenenko M.P.* Mechanisms of biological activity of bentanites and possibilities of their use in veterinary medicine // *Advances in Agricultural and Biological Sciences.* 2015. № 2. C. 3–10.

20. *Tharwat M.* Ultrasonography as a diagnostic and prognostic approach in cattle and buffaloes with fatty infiltration of the liver // *Pol.J.veter.Sc.*, 2012. – Vol. 15. – № 1. – P. 83–93.

PHARMACOPROPHYLAXIS SYSTEM OF LIVER DISEASES IN HIGHLY PRODUCTIVE DAIRY CATTLE

YE.V. KUZ'MINOVA, M.P. SEMENENKO, S.I. KONONENKO, N.N. ZABASHTA

(Krasnodar Research Center for Animal Husbandry and Veterinary Medicine)

The paper presents data on the development of a pharmacoprophylaxis system for liver diseases in cows. In accordance with the goal, experimental studies were conducted to evaluate the efficacy of heparitol and bentonite from the Kantemirovka deposit of the Voronezh Region in the complex system of preventive measures in hepatosis in highly productive Holstein-Frisian cows aged 2–3 years in the last period of pregnancy without symptomatic manifestations of liver pathology. Taking into account the results of biochemical blood tests, three groups of 50 animals were formed. The cows of the first test group were injected subcutaneously with heparitol at a dose of 10 ml per animal heated to 37–38°C every ten days for six weeks. The injection dose was previously experimentally established by calculating the effective dose based on the pharmacokinetic parameters of the components. The cows of the second experimental group were given heparitol according to the same pattern in parallel with additional supply of bentonite at a dose of 2% to the dry matter of feed (for two weeks every day, then a week of break and again two weeks of daily feeding); the third group of cows served as a negative control.

It was found that the proposed methodology provides for improved clinical state of animals, the restoration of biochemical constants of blood homeostasis manifested by an increase in the level of total protein by 15.2% ($P \leq 0.05$) and 19.8% ($P \leq 0.001$), by optimizing the fractional composition of the protein spectrum of serum, a significant increase in the urea concentration to 5.3 ± 0.14 and 5.8 ± 0.27 Mm/L, a decrease in serum transaminases (AST – by 8.8–24.7%, ALT – by 25.8–40.5%), as well as an increase in the level of carotene in 1.78 times and 1.89 times with high reliability of differences ($P \leq 0.001$) with control cows. In addition, the developed system of pharmacoprophylaxis promotes an increase in the antioxidant activity of the animal body, reducing the levels of diene conjugates by 19–22.9%, ketodienes by 12.6–28.9%, and malonic dialdehyde by 5.8–15.1%.

The systematic approach to the prevention of hepatosis in highly productive dairy cattle allows avoiding the death or emergency slaughter of cows after calving to reduce economic losses and increase the profitability of the livestock industry.

Key words: cows, hepatoses, prophylaxis, hepatoprotectors, blood, biochemical studies, lipid peroxidation (LPO).

References

1. *Antipov V.A.* Beta-karotin: primeneniye pri vosproizvodstve zhivotnykh i ptitsy [Beta-carotene: use in the reproduction of animals and poultry]. Krasnodar, 2008: 56. (In Rus.)

2. *Bashirova E.M.* Diagnostika i korrektsiya funktsional'nogo sostoyaniya pecheni produktivnykh korov pri gepatoze [Diagnosing and correcting the functional state of liver

- in productive cows with hepatitis]. Self-review of PhD (Bio) thesis, Troitsk, 2010: 21. (In Rus.)
3. *Ventsova I.Yu.* Osobennosti peroksidatsii lipidov u sukhostoynykh i laktiruyushchikh vysokoproduktivnykh molochnykh korov [Features of lipid peroxidation in interlactation and lactating highly productive dairy cows] // *Sel'skokhozyaystvennaya biologiya*. 2011; no.4: 67–71. (In Rus.)
 4. *Gertman A.M.* Farmakokorreksiya obmennykh protsessov v organizme vysokoproduktivnykh korov v usloviyakh Chelyabinskoy oblasti [Pharmacocorrection of metabolic processes in the body of highly productive cows in the conditions of the Chelyabinsk region] // *Agrarny vestnik Urala* 2012; no.5 (97): 29–31. (In Rus.)
 5. *Kononenko S.I.* Puti snizheniya vliyaniya neblagopriyatnykh kormovykh faktorov na organizm zhivotnykh [Ways to reduce the influence of adverse feed factors on the animal organism] // *Politematicheskiy setevoy elektronnyy nauchnyy zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2016; no.119: 293–312. (In Rus.)
 6. *Kuz'minova Ye.V.* Perspektivy rasshireniya spektra primeneniya gepatoprotektorov v veterinarii [Prospects for expanding the range of application of hepatoprotectors in veterinary medicine] // *Politematicheskiy setevoy elektronnyy nauchnyy zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2014; no.102: 787–797. (In Rus.)
 7. *Kuz'minova Ye.V.* Sovremennyye podkhody k lecheniyu gepatopatii krupnogo rogatogo skota [Modern approaches to the treatment of cattle hepatopathy] // *Vestnik veterinarii*. 2011; no.4 (59): 135–137. (In Rus.)
 8. *Malyavina V.V.* Perspektivy rasshireniya spektra meditsinskogo primeneniya beta-karotina [Prospects for expanding the range of medical use of beta-carotene]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2010; no.3–4: 122–125. (In Rus.)
 9. *Paliy I.G.* Rol' enterosorbtsii v lechenii zabolevaniy pecheni [Role of enterosorption in the treatment of liver diseases] // *Consilium Medicum Ukraina*. 2009; no.3: 13–16. (In Rus.)
 10. *Podobed L.I.* Profilaktika sindroma “mobilizatsii zhira” vysokoproduktivnykh korov [Prevention of the syndrome of “ fat mobilization” of highly productive cows]. *Rats-VetInform*. 2012; no.3(127): 32–35. (In Rus.)
 11. *Semenenko M.P.* Farmakologiya i primeneniye bentonitov v veterinarii [Pharmacology and use of bentonites in veterinary medicine]: DSc (Vet) thesis. Krasnodar, 2008: 348. (In Rus.)
 12. *Semenenko M.P.* Etiopatogenez i osobennosti gepatotropnoy terapii korov pri gepatozakh [Etiopathogenesis and specific features of hepatotropic treatment of cows with hepatitis] // *Veterinariya*. 2016; no.4: 42–46. (In Rus.)
 13. *Semenenko M.P.* Sovremennyy podkhod k vozmozhnostyam primeneniya prirodnykh sorbentov v veterinarii [Modern approach to the prospects of using natural sorbents in veterinary medicine] // *Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 70-letiyu Krasnodarskogo nauchno-issledovatel'skogo veterinarnogo instituta, FGBNU “Krasnodarskiy nauchno-issledovatel'skiy veterinarnyy institut”; FGBOU VPO “Kubanskiy gosudarstvennyy agrarnyy universitet”*. Krasnodar, 2016: 95–97. (In Rus.)
 14. *Bashkirova E.V.* Chronic toxicity study of injection drug for the treatment and prevention of liver disease in animals // *XVIth ISAH 2013 Congress “Animal hygiene, health and welfare as corner stones of sustainable animal production”*, May 5–9, 2013: 227. China. (In English)
 15. *Cazzonelli C.* Carotenoids in nature: insights from plants and beyond. *Functional Plant Biology*, 2011; no. 38: 833–847. (In English)
 16. *Jones D.* Mechanisms of pathogenesis in drug hepatotoxicity putting the stress on mitochondria I II *Mol. Interv.* 2010; 10: 98–111. (In English)

17. *Mari M.* Redox Control of Liver Function in Health and Disease // Antioxidants & Redox signaling. – 2010; vol.12, no. 11: 1295–1331. (In English)

18. *Fargion S.* Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art // World J. Gastroenterol. – 2014; vol. 20; 37: 13306–1332. (In English)

19. *Semenenko M.P.* Mechanisms of biological activity of bentanites and possibilities of their use in veterinary medicine // Advances in Agricultural and Biological Sciences. 2015; no. 2: 3–10. (In English)

20. *Tharwat M.* Ultrasonography as a diagnostic and prognostic approach in cattle and buffaloes with fatty infiltration of the liver // Pol.J.veter.Sc., 2012; vol. 15; no.1: 83–93. (In English)

Кузьминова Елена Васильевна – д. вет. наук, ведущий научный сотрудник отдела фармакологии Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии (350055, г. Краснодар, пос. Знаменский, ул. Первомайская, 4, тел.: 8(861) 260-87-73; e-mail: niva1430@mail.ru).

Семененко Марина Петровна – д. вет. наук, заведующая отделом фармакологии Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии (350055, г. Краснодар, пос. Знаменский, ул. Первомайская, 4, тел.: 8(861) 260-87-73; e-mail: sever291@mail.ru).

Кононенко Сергей Иванович – д.с.-х. наук, профессор, врио директора Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии (350004, г. Краснодар, пос. Знаменский, ул. Первомайская, 4, тел.: 8(861) 260-87-73; e-mail: Kononenko@nm.ru mailto: naden8277@mail.ru).

Забашта Николай Николаевич – д.с.-х. наук, директор Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии (350004, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1. 8(861) 221-62-20; e-mail: n.zabashta@bk.ru).

Yelena V. Kuz'minova– DSc (Vet), Key Research Associate, the Department of Pharmacology, Krasnodar Research Center for Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 350055, Krasnodar, Znamensky village, Pervomayskaya Str., 4; phone: 8(612) 60-87-73. E-mail: niva1430@mail.ru.

Marina P. Semenenko – DSc (Vet), Head of the Department of Pharmacology, Krasnodar Research Center for Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 350055, Krasnodar, Znamensky village, Pervomayskaya Str., 4; 8(612) 60-87-73. e-mail: sever291@mail.ru).

Sergey I. Kononenko – DSc (Ag), Professor, Deputy Director for Science, Krasnodar Research Center for Animal Husbandry and Veterinary Medicine. 350055, Krasnodar, Znamensky village, Pervomayskaya Str., 4; phone: (8612)60-87-73. E-mail: Kononenko@nm.ru mailto: naden8277@mail.ru.

Nikolay N. Zabashta – DSc (Ag), Director, Krasnodar Scientific Research Veterinary Institute – Detached Unit of Krasnodar Research Center for Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 350004, Krasnodar, Pervaya Liniya Str., 1, phone: 8 (861) 221-62-20. e-mail: n.zabashta@bk.ru).