

РОЗДІЛ 5

ВИВЧЕННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ КЕТОЗУ В КОРІВ

5.1. Клінічне дослідження високопродуктивних корів, хворих на кетоз

Проведені клінічні дослідження корів, хворих на кетоз, показали, що у них реєструють пригнічення, тахікардію, дистонію рубця, зниження апетиту. Тварини спочатку збудливі, чутливість шкіри підвищена, спостерігався тремор м'язів, скрегіт зубами. Пізніше збудження змінювалося пригніченням (рис. 5.1): тварини ставали сонливими, більше лежали, важко піднімалися, у них швидко знижувалася маса тіла та надій. У хворих реєстрували збільшення ділянки притуплення печінки.



Рисунок 5.1. Корова, в якій діагностували кетоз

Дослідженням сечі у корів з різних господарств встановлено кетонурію у 43 % (рис. 5.2) зі загальної кількості досліджених корів, які перебували на 2–3 тижні після отелення.

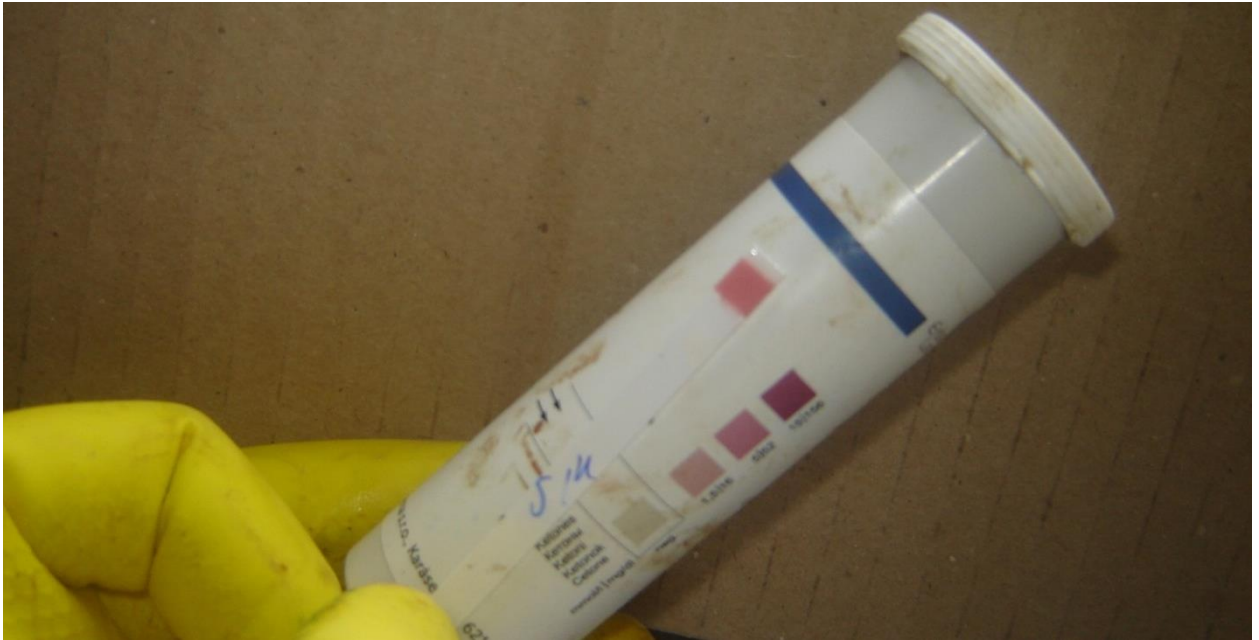


Рисунок 5.2. Позитивний результат експрес-тесту на вміст кетонових тіл у сечі

5.2. Стан гемопоезу у високопродуктивних молочних корів, хворих на кетоз

Хвороби печінки нерідко супроводжуються змінами в органах і системах, серед яких важливе місце займає система крові. Взаємозв'язок печінки з гемопоезом зумовлений її участю в обміні важливих факторів кровотворення – Феруму, вітаміну В₁₂, фолієвої кислоти, еритропоетину [444, 445]. Вітамін В₁₂ (кобаламін) необхідний для утворення еритроцитів у кістковому мозку. Оксиген, який транспортують еритроцити, необхідний для процесу окисного фосфорилування, в якому утворюється до 90 % всієї АТФ організму. Також кобаламін необхідний для метаболізму пропіонату, коротколанцюгових жирних кислот, які утворюється у процесі бактеріальної ферментації крохмалю в рубці тварин [446, 447].

Характерними показниками інтенсивності кровотворення є кількість еритроцитів у крові та насиченість їх гемоглобіном. Нами було встановлено, що у крові клінічно здорових корів кількість еритроцитів знаходилася в межах фізіологічних коливань ($5,2-6,3 \times 10^{12}/л$; табл. 5.1). У крові корів, хворих на кетоз, не дивлячись на дещо меншу кількість еритроцитів (на

6,9 %), вона також знаходилася у фізіологічних межах ($5,0-6,3 \times 10^{12}/\text{л}$), за виключенням однієї тварини ($4,7 \times 10^{12}/\text{л}$). Вміст гемоглобіну був зниженим (на 23,5 %; $p < 0,001$), тому у хворих тварин було встановлено вірогідно нижчий середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті (на 28,2 %; $p < 0,001$) та колірний показник (на 37,6 %; $p < 0,001$; табл. 5.1). Отримані результати досліджень можуть свідчити, що у корів, хворих на кетоз, розвиваються ознаки гіпохромної анемії.

Таблиця 5.1

Показники гемопоезу у високопродуктивних корів, хворих на кетоз

Показник		Клінічно здорові, n=52	Хворі, n=47	p<
Кількість еритроцитів, $10^{12}/\text{л}$	M±m	5,8±0,19	5,4±0,19	0,5
	коливання	5,2 – 6,3	4,7 – 6,3	
Вміст гемоглобіну, г/л	M±m	123,4±3,97	94,4±4,13	0,001
	коливання	114,6 – 133,6	84,2 – 107,2	
Середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті, фмоль	M±m	1,42±0,041	1,02±0,052	0,001
	коливання	1,32 – 1,53	0,90 – 1,21	
Колірний показник	M±m	1,09±0,055	0,68±0,034	0,001
	коливання	0,95 – 1,22	0,60 – 0,81	

Примітки: у цій та наступних таблицях p< – різниці статистично вірогідні, порівняно зі клінічно здоровими коровами

За результатами проведених лабораторних досліджень крові корів встановлено, що вміст Феруму в сироватці крові хворих на кетоз корів був нижчим на 38,7 % ($p < 0,01$), порівняно з показником здорових тварин, а у частини досліджених корів (46,8 %) знаходився поза нижньою межею фізіологічних коливань (табл. 5.2). Це може пояснюватися тим, що у корів після отелення, особливо хворих на кетоз, виникає накопичення у травному тракті фітатів, карбонатів, оксалатів, які викликають преципітацію окисного Феруму з утворенням макромолекул і неможливістю їх засвоєння у

кишечнику [449, 450]. Водночас токсини, які утворюються за розвитку кетозу, можуть спричинити порушення засвоєння Феруму нормобластами кісткового мозку та пригнічувати синтез гему [450]. За умови порушення метаболізму Феруму в організмі змінюється ферумозв'язувальна властивість сироватки крові (ФВСК): у корів, хворих на кетоз, ФВСК складала $16,6 \pm 1,89$ мкмоль/л, що на 25,2 % ($p < 0,01$) нижче показника клінічно здорових корів (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Вміст Феруму та ферумозв'язувальна активність сироватки крові у високопродуктивних корів, хворих на кетоз, мкмоль/л

Показник		Клінічно здорові, n=52	Хворі, n=47	p<
Ферум	M±m	23,8±2,20	14,6±2,91	0,01
	коливання	17,5 – 25,7	9,3 – 21,2	
Ферумозв'язувальна властивість сироватки крові	M±m	22,2±1,19	16,6±1,89	0,05
	коливання	19,2 – 25,1	10,6 – 20,1	

Отже, у корів, хворих на кетоз, порушується гемопоез та метаболізм Феруму, що характеризується зниженням у їх крові вмісту гемоглобіну, середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті, колірного показника, Феруму та ферумозв'язувальної властивості сироватки крові.

5.3. Показники вуглеводного обміну у високопродуктивних корів, хворих на кетоз

Проведені лабораторні дослідження показали, що у крові корів, хворих на кетоз, вміст глюкози був вірогідно нижчим (на 23,2 %; $p < 0,01$) порівняно зі здоровими тваринами (табл. 5.3). Такі зміни слід розглядати як результат

невідповідності надходження енергії з кормом і витратами глюкози на метаболічні процеси та синтез молока. Молочна залоза під час лактації, особливо на її початку, потребує значної кількості глюкози, яка використовується, в основному, на синтез лактози. Крім цього, з наближенням до отелу концентрація прогестерону в крові знижується, тоді як вміст естрогенів залишається високим, або навіть зростає [451]. Високий рівень естрогенів у крові корів є провідним регулятором зниження апетиту [452].

Таблиця 5.3

Вміст глюкози, інсуліну та кортизолу в крові високопродуктивних корів, хворих на кетоз

Показник		Клінічно здорові, n=55	Хворі, n=47	p<
Глюкоза, ммоль/л	M±m	2,76±0,197	2,12±0,111	0,01
	коливання	2,1 – 3,7	1,3 – 2,5	
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	

Метаболізм в організмі жуйних тварин організований таким чином, щоб за дефіциту енергії зберегти рівень глюкози в крові, оскільки головний мозок живиться виключно за рахунок глюкози. Виходячи з цього, на початку лактації, коли потреба в глюкозі для синтезу лактози є високою, а постачання попередників глюкози з кормами низьким, активація глюконеогенезу є життєво важливим компенсаторним механізмом [13, 90, 106, 308]. У жуйних тварин, на відміну від моногастричних, глюконеогенез має безперервний характер і посилюється після годівлі. Потреба в глюкозі у них на 90 % і більше забезпечується за рахунок глюконеогенезу, що відбувається

переважно в печінці [15, 453, 454]. Ці процеси активно регулює ендокринна система. Зокрема, нами було встановлено, що у хворих на кетоз корів, порівняно зі здоровими, концентрація інсуліну була нижчою на 55,2 % ($p < 0,001$), а кортизолу вищою на 69,6 % ($p < 0,001$; табл. 5.3). Такі зміни у вмісті інсуліну та кортизолу слід розглядати як активацію компенсаторних механізмів організму тварин за дефіциту обмінної енергії. Інсулін належить до групи гормонів, які володіють гіпоглікемічною дією, а кортизол – гіперглікемічною. Інсулін активує глюकोкіназу в гепатоцитах та знижує активність глюкозо-6-фосфатази і таким чином забезпечує синтез глікогену в печінці та м'язах, надходження глюкози в клітини, стимулює її окиснення і гальмує розпад глікогену (глікогеноліз). Глюкокортикоїди, перш за все кортизол, індукують всі ключові ензими глюконеогенезу і забезпечують цей процес вихідними сполуками та знижують потребу тканин у глюкозі, тим самим підвищуючи її рівень в крові [298–300, 302, 304, 455]. У свою чергу, це допомагає боротися організму зі стресами, підтримувати певний рівень глюкози в крові, навіть за недостатнього надходження вуглеводів. Стимулюючи розпад протеїнів, кортизол сприяє вивільненню амінокислот, які є важливими елементами глюконеогенезу. У результаті окиснення глюкози та амінокислот утворюється піруват або лактат, залежно від доступу Оксигену в клітини [345, 311]. Проведені нами дослідження показали (табл. 5.4), що у крові корів, хворих на кетоз, реєструється вірогідно ($p < 0,001$) вищий вміст пірувату (на 105,9 %) та лактату (на 226,3 %). Зростання вмісту пірувату та лактату з однієї сторони пов'язано з ураженням печінки, де проходять основні етапи їх метаболізму, а з іншої – активацією глюконеогенезу. Слід звернути увагу на зростання (на 43,2 %; рис. 5.3) лактат-піруватного співвідношення у хворих тварин, порівняно зі здоровими, що свідчить про переважання у їхньому організмі анаеробних процесів над аеробними.

Таблиця 5.4

**Вміст лактату та пірувату крові високопродуктивних корів,
хворих на кетоз**

Показник		Клінічно здорові, n=33	Хворі, n=34	p<
Піруват, мкмоль/л	M±m	133,1±14,39	274,1±19,78	0,001
	коливання	89,5 – 171,5	185,2 – 291,8	
Лактат, ммоль/л	M±m	1,9±0,38	6,2±1,09	0,001
	коливання	0,84 – 2,62	3,52 – 9,31	

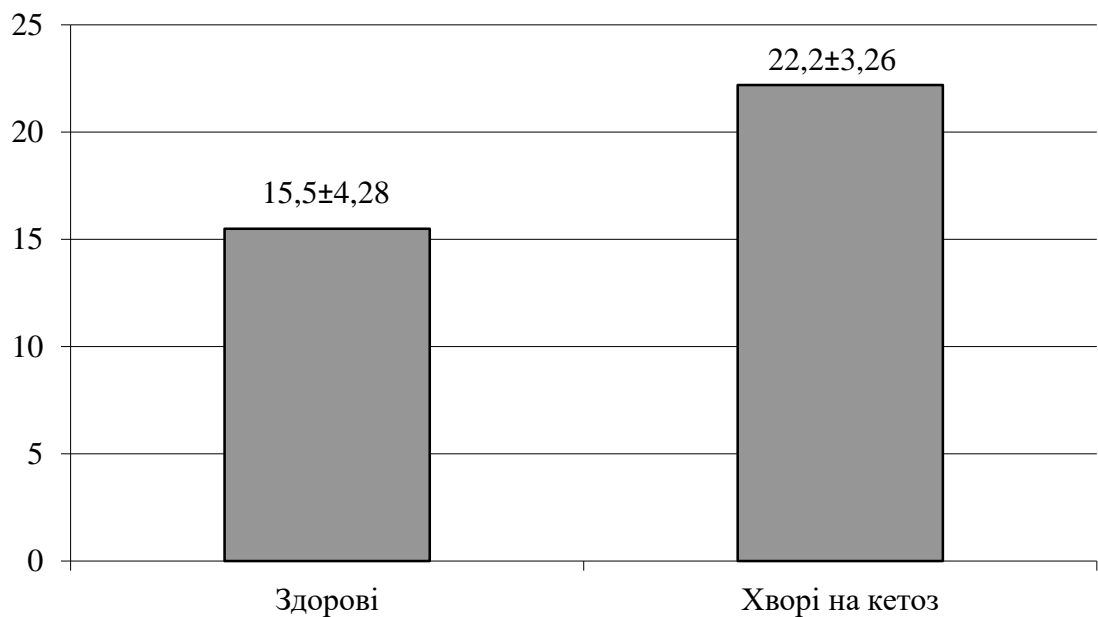


Рисунок 5.3. Відношення лактату до пірувату в крові корів, n=33 і 34

Підсумовуючи отримані результати, можна сказати, що у хворих на кетоз молочних корів реєструється дефіцит обмінної енергії, який виражається у вірогідному зниженні рівня глюкози, інсуліну та зростанні активності глюконеогенезу, вмісту пірувату та лактату. У хворих на кетоз корів реєструється зростання співвідношення лактат/піруват більш ніж на 40 %, що свідчить про посилення анаеробних процесів в організмі.

5.4. Ліпідний обмін у високопродуктивних корів, хворих на кетоз

Проведений нами аналіз вмісту нейтральних ліпідів показав низку відмінностей у здорових та хворих на кетоз корів (табл. 5.5). Зокрема, було встановлено вірогідне ($p < 0,001$) зростання утричі вмісту триацилгліцеролів та у 1,5 раза неетерифікованих жирних кислот.

Відомо [456–458], що печінка відіграє головну роль в метаболізмі мобілізованих із жирових депо жирних кислот. Лактація потребує посилення синтезу та секреції триацилгліцеролів печінкою, головним чином в ліпопротеїдах дуже низької щільності, які активно використовуються молочною залозою. Вільні (неетерифіковані) жирні кислоти (НЕЖК) вивільняються з триацилгліцеролів внаслідок ліполізу в жирових депо. Дефіцит глюкози стимулює утворення кетонів з жирних кислот. Їх концентрація у плазмі крові пов'язана з енергозабезпеченістю організму тварин та характеризує активність процесів ліполізу, мобілізації їх із жирового депо. Тому, за недостатнього надходження енергетичних речовин в організмі посилюється ліполіз і зростає вміст триацилгліцеролів та НЕЖК у плазмі крові.

У крові корів, хворих на кетоз, майже удвічі зростає вміст загального холестеролу ($p < 0,001$; табл. 5.5) та існує тенденція до зниження вмісту етерифікованого. Основними джерелами холестеролу є клітини печінки і кишечника (близько 80 % холестеролу синтезується в печінці, 10 % – у кишечнику). Уміст холестеролу в сироватці крові залежить від функціонального стану печінки. Зростання вмісту загального холестеролу на тлі зниження етерифікованого свідчить про зростання концентрації ліпопротеїдів високої щільності, які неактивно використовуються печінкою. За кетозу гіперхолестеролемія може бути зумовлена зростанням ліпогенезу та глюконеогенезу, утворенням проміжних продуктів, що можуть використовуватися для синтезу ендogenous холестеролу, а також розвитком холестази [15, 459–462]. Водночас нами встановлено зниження удвічі

відношення між етерифікованим і загальним холестеролом (індекс етерифікований/загальний холестерол) із $0,68 \pm 0,076$ у здорових тварин до $0,34 \pm 0,025$ – у хворих на кетоз (рис. 5.4). Зниження даного індексу є негативною прогностичною ознакою, оскільки вказує на значне ураження гепатоцитів та зниження їх синтетичної функції.

Таблиця 5.5.

Вміст нейтральних жирів у сироватці крові високопродуктивних корів, хворих на кетоз; ммоль/л; $M \pm m$

Показник		Клінічно здорові, n=32	Хворі, n=40	p<
Триацилгліцероли	$M \pm m$	$0,22 \pm 0,031$	$0,67 \pm 0,11$	0,001
	коливання	0,16 – 0,24	0,35 – 0,90	
Неетерифіковані жирні кислоти	$M \pm m$	$0,65 \pm 0,148$	$1,12 \pm 0,191$	0,05
	коливання	0,49 – 1,06	0,69 – 1,66	
Загальний холестерол	$M \pm m$	$2,7 \pm 0,15$	$5,0 \pm 0,41$	0,001
	коливання	1,76 – 3,35	3,74 – 5,95	
Етерифікований холестерол	$M \pm m$	$1,8 \pm 0,10$	$1,7 \pm 0,19$	0,5
	коливання	1,61 – 2,41	1,33 – 2,19	

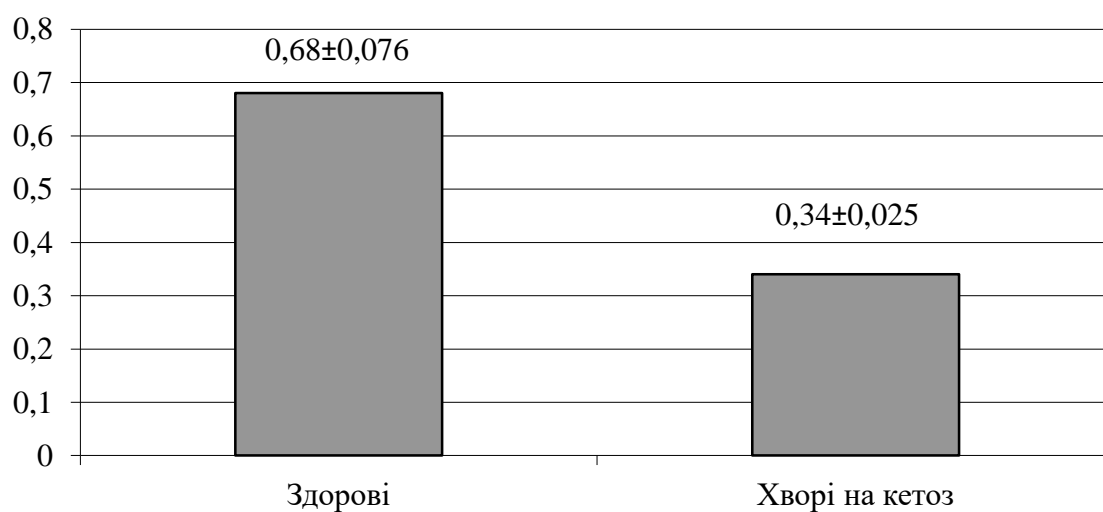


Рисунок 5.4. Відношення етерифікованого до загального холестеролу у сироватці крові високопродуктивних корів, хворих на кетоз, n=32 і 40

Ще одним важливим показником функціонального стану печінки є вміст білірубину в сироватці крові. Як видно із наведених у таблиці 5.6 даних, у сироватці крові корів, хворих на кетоз, вірогідно зріс вміст загального білірубину (у 3,5 раза; $p < 0,001$), кон'югованого (у 3,7 раза; $p < 0,001$) та некон'югованого (у 3,4 раза; $p < 0,001$). Виходячи з цього, отримані результати свідчать про паренхіматозну жовтяницю та зниження білірубіновидільної функції печінки.

Таблиця 5.6.

**Вміст білірубину в сироватці крові високопродуктивних корів,
хворих на кетоз; мкмоль/л; $M \pm m$**

Показник		Клінічно здорові, n=32	Хворі, n=40	p<
Загальний	$M \pm m$	3,1±0,57	10,9±0,75	0,001
	коливання	1,54 – 4,28	7,55 – 13,82	
Кон'югований	$M \pm m$	1,0±0,22	3,7±0,36	0,001
	коливання	0,44 – 1,50	2,55 – 5,28	
Неконюгований	$M \pm m$	2,1±0,36	7,1±0,47	0,001
	коливання	1,10 – 2,78	5,00 – 9,48	

Проведені дослідження вмісту фосфоліпідів у плазмі крові корів, хворих на кетоз, показали вірогідне ($p < 0,05$) зниження їх вмісту в 1,8 раза, порівняно з клінічно здоровими тваринами (рис. 5.5). Основною причиною порушення синтезу фосфоліпідів може бути жирова гепатодистрофія, яка розвивається за кетозу. 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 [345, 463].

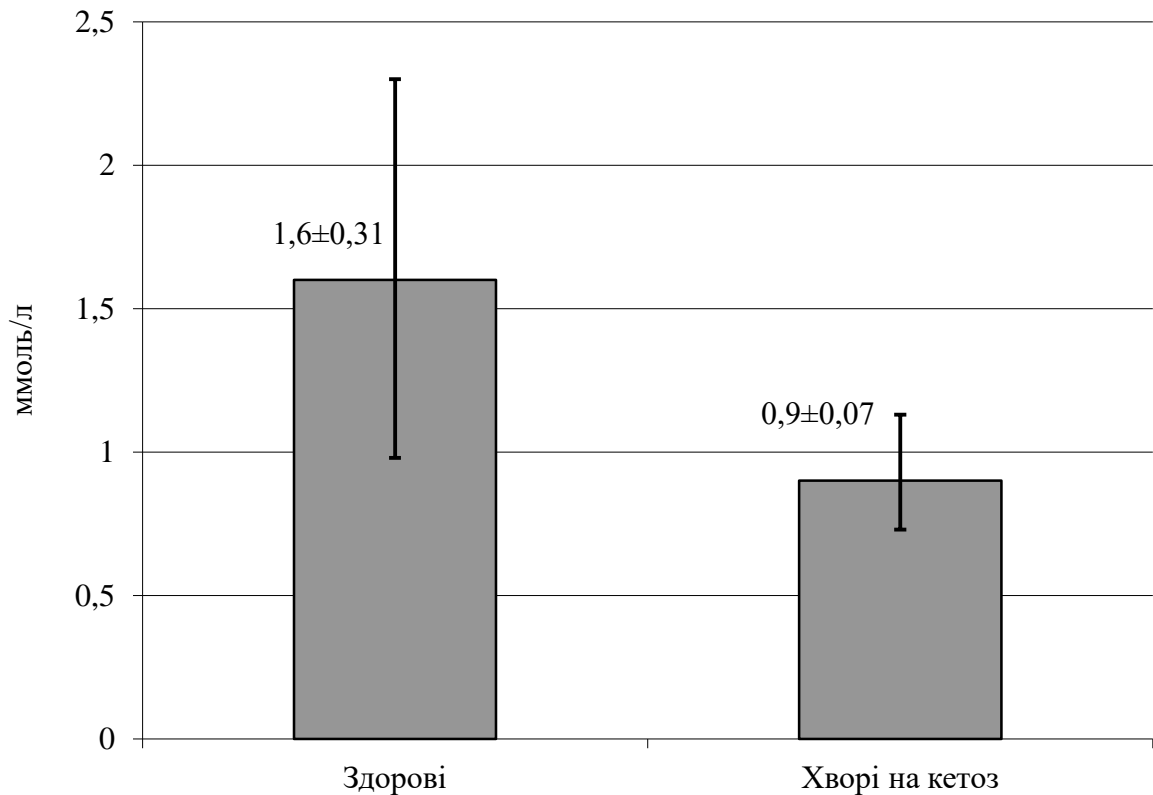


Рисунок 5.5. Вміст фосфоліпідів у плазмі крові високопродуктивних корів, хворих на кетоз, n=22 і 24

За проведення лабораторного дослідження фракційного складу фосфоліпідів плазми крові здорових та хворих на кетоз корів було встановлено низку відмінностей (табл. 5.7). Зокрема, у плазмі крові корів, хворих на кетоз, порівняно зі здоровими, встановлено зростання вмісту лізолецитину, фосфатидилсерину та фосфатидилхоліну (у 2,8 та 3,2 раза відповідно; $p < 0,01 - 0,001$). На нашу думку, основною причиною таких змін є активація компенсаторних механізмів в організмі хворих, направлених на репарацію гепатоцитів за рахунок відновлення ліпідного бішару шляхом вбудовування молекул фосфоліпідів в ушкоджені мембрани печінкових клітин, заміщення дефектів і поновлення бар'єрної функції. Крім цього, виявлене нами вірогідне зростання вмісту фосфатидилхоліну в плазмі крові корів, хворих на кетоз, вказує на активацію фосфоліпази Д – ензиму, що

каталізує його гідроліз з утворенням фосфатидної кислоти [464, 465], вміст якої мав тенденцію до зростання (табл. 5.7). Встановлене нами зростання вмісту фосфатидилхоліну також може бути зумовлено активацією його реакціювання.

Таблиця 5.7.

Фракційний склад фосфоліпідів у плазмі крові високопродуктивних корів, хворих на кетоз; %

Показник		Клінічно здорові, n=24	Хворі, n=22	p<
Лізолецитин	M±m	15,3±1,97	17,2±2,00	0,5
	коливання	9,76 – 19,12	12,01 – 19,58	
Сфінгомієлін	M±m	25,0±1,61	21,5±2,05	0,5
	коливання	20,71 – 28,18	18,21 – 25,12	
Фосфатидилсерин	M±m	2,8±0,62	7,8±1,87	0,01
	коливання	1,59 – 4,39	4,27 – 8,18	
Фосфатидилхолін	M±m	1,9±0,45	6,1±0,80	0,001
	коливання	1,17 – 3,19	4,96 – 6,24	
Фосфатидилінозитол	M±m	11,5±3,29	12,5±4,55	0,5
	коливання	7,2 – 21,3	7,6 – 14,38	
Фосфатидилетаноламін	M±m	22,2±2,81	15,1±1,31	0,05
	коливання	17,46 – 29,88	11,89 – 19,40	
Кардіоліпін	M±m	12,0±3,09	9,1±3,36	0,5
	коливання	4,64 – 18,39	3,09 – 21,58	
Фосфатидна кислота	M±m	9,3±2,08	10,7±1,22	0,5
	коливання	5,65 – 15,36	6,59 – 13,40	

У крові хворих корів вірогідно ($p<0,05$) знижується вміст фосфатидилетаноламіну (на 32 %). Це може бути пов'язано з тим, що цей фосфоліпід залучений до посилення фізіологічних процесів щодо дезінтоксикації, енергетичного обміну, активації ліпази та регуляції активності різних трансмембранних протеїнів [466]. Крім цього, як видно із

даних таблиці 5.7, у плазмі крові корів, хворих на кетоз, існує тенденція до зниження вмісту сфінгомієліну. Відомо [456], що фосфоінозити є залученими у процесі сигнальної трансдукції та є джерелом таких важливих месенджерів, як диацилгліцерол, інозитолфосфати та арахідонова кислота.

У корів, хворих на кетоз, значно знижується молочна продуктивність та порушується склад молока. Проведені нами дослідження показали, що молоко, отримане від корів з ознаками кетозу характеризується вірогідно ($p < 0,001$) вищим (на 72,5 %) вмістом жиру (рис. 5.6). Попередниками молочного жиру є жирні кислоти і гліцерин. Молочний жир містить більше 30 жирних кислот. Фонд жирних кислот утворюється з різних джерел.

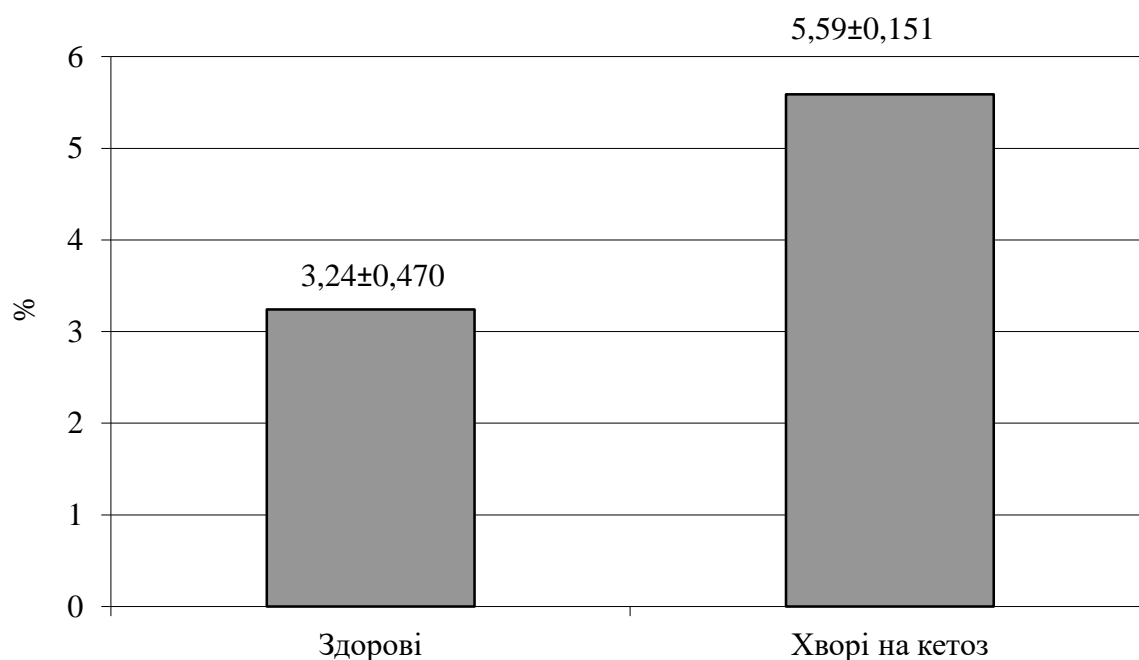


Рисунок 5.6. Вміст жиру у молоці високопродуктивних корів, хворих на кетоз, n=55

Джерелом високомолекулярних жирних кислот є неетерифіковані жирні кислоти плазми крові і їх використання за періодами лактації характеризується певною динамікою [467]. Низькомолекулярні жирні кислоти C_4-C_{14} синтезуються секреторними клітинами молочної залози, а їх попередниками у жуйних тварин є ацетат і β -оксибутират [41]. Таким чином можна зробити висновок про те, що вміст жиру у молоці залежить від

активності ліпомобілізації та кетогенезу. Швидкість синтезу жирних кислот залежить від активності ацетил-СоА-карбоксилази, яка є лімітуючим ферментом. Регуляція ацетил-СоА-карбоксилазної активності клітин молочної залози вивчена значно менше, ніж інших тканин, оскільки високий вміст сполучної тканини в молочній залозі корів вимагає звільнення від неї колагеназою з метою виділення секреторних клітин, що часто приводить до руйнування клітинних мембран, через які реалізуються гормональні сигнали [468, 469]. Подібні результати були отримані й іншими дослідниками [470, 471]. Окремі дослідники відмічали суттєве зростання рівня жиру вже за субклінічної форми кетозу [472].

Часто корови, хворі на кетоз, мають низький вміст протеїну в молоці (менше 3,1 %) [473]. Як видно з наших результатів (рис. 5.7) у молоці корів, хворих на кетоз, вміст протеїну знаходився на рівні 2,98 %, порівняно зі 3,12 у клінічно здорових.

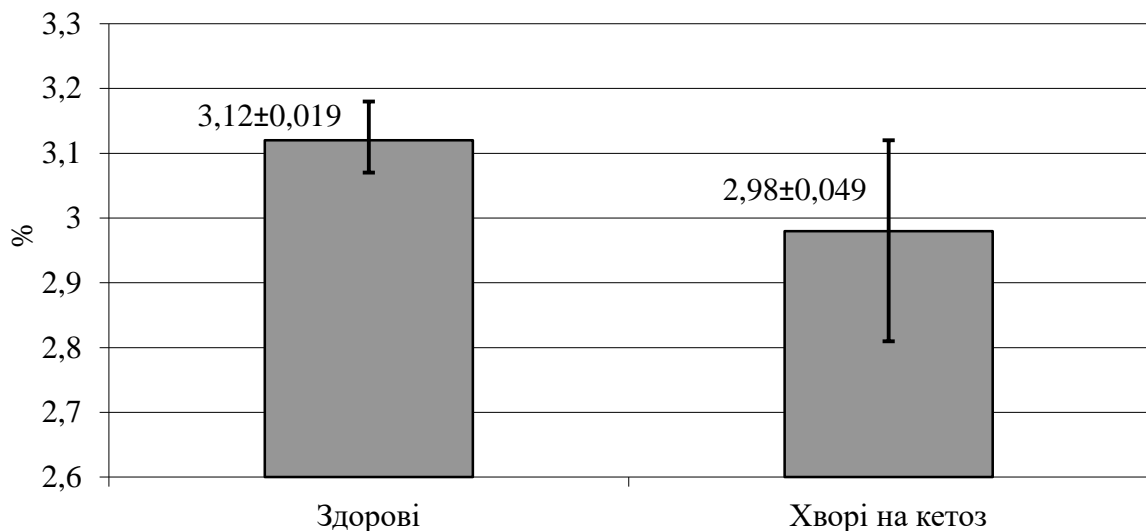


Рисунок 5.7. Вміст протеїну у молоці високопродуктивних корів, хворих на кетоз, n=55

Показники жиру і протеїну в молоці повинні бути в певному співвідношенні один до одного. Для встановлення стану ліпомобілізації, розвитку кетозу та жирової інфільтрації печінки визначають співвідношення між кількістю жирів і протеїнів у молоці (жирово-протеїновий коефіцієнт). У

здорових корів відношення жиру до протеїну коливається в межах від 1,0 до 1,5 (оптимальним є 1,0–1,2), а за ліпомобілізаційного синдрому – зростає до 2 і більше [291]. За іншими даними [473] оптимальним є співвідношення від 1,1:1 до 1,5:1, що свідчить про збалансовану годівлю. Отримані нами результати свідчать про те, що у хворих на кетоз корів індекс жир/протеїн у молоці становить $1,79 \pm 0,045$ проти $1,04 \pm 0,135$ ($p < 0,001$) у клінічно здорових тварин. Співвідношення жиру до протеїну більше 1,5, особливо на початку лактації (крім молозивного періоду) – це попереджувальний сигнал. Високий вміст жиру – ознака дуже сильної мобілізації жиру в організмі тварини. Низький вміст протеїну свідчить про нестачу енергії, хоча частина енергії і надходить з резервів організму. Внаслідок цього виникають метаболічні порушення, в першу чергу кетоз. Отримані нами результати досліджень свідчать про високовірогідне зростання (на 72,1 %; $p < 0,001$) відношення між жиром і протеїном у молоці хворих на кетоз корів (рис. 5.8).

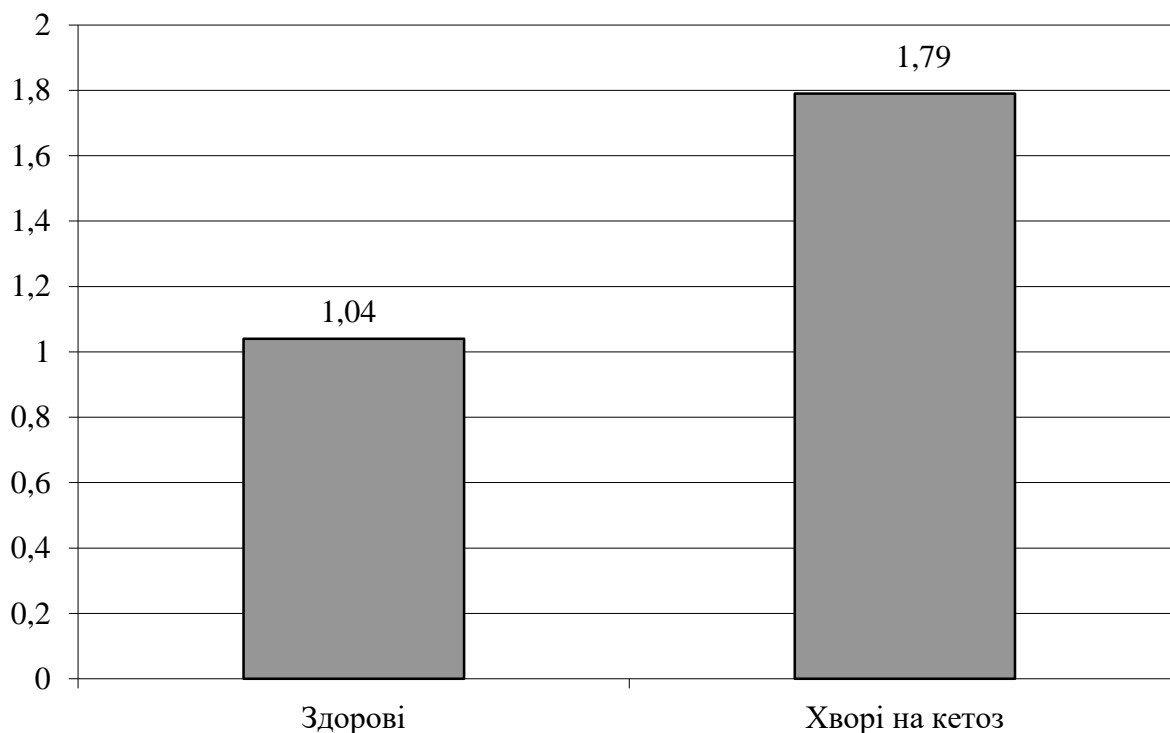


Рисунок 5.8. Відношення жиру до протеїну у молоці високопродуктивних корів, хворих на кетоз, n=55

Підсумовуючи викладений матеріал, слід відзначити, що розвиток кетозу у молочних корів супроводжувався значними змінами показників ліпідного обміну, зокрема у крові зростав вміст триацилгліцеролів, неетерифікованих жирних кислот та загального холестеролу і знижувався фосфоліпідів та індекс етерифікований/загальний холестерол. Крім цього, було зареєстровано зростання вмісту білірубіну, що свідчить про зниження білірубіновидільної функції печінки. У плазмі крові корів, хворих на кетоз, відбулися зміни у складі фосфоліпідів, зокрема зниження відносного вмісту сфінгомієліну, фосфатидилетаноламіну, кардіоліпину та зростання лізолецитину, фосфатидилсерину, фосфатидилхоліну, фосфатидилінозиту та фосфатидної кислоти. Ймовірно, що підвищена деградація ліпідних сполук є результатом руйнування цілісності клітин і мембран зокрема, тобто відбувається значне порушення структурно-функціонального стану гепатоцитів.

У молоці корів, хворих на кетоз, вірогідно зріс вміст жиру та співвідношення жир/протеїн (із 1,04 до 1,83).

За трактування співвідношення жиру до протеїну в першу третину лактації потрібно враховувати можливу наявність кетозу (за високого показника). У такому випадку “нормальний” показник співвідношення жиру до протеїну може виявитися помилковим. Тому потрібно особливу увагу приділити тваринам протягом всього періоду.

Для виявлення помилок у годівлі тварин протягом року можна проаналізувати показники жиру і протеїну збірного молока. Дані контрольного доїння надають цінну інформацію для контролю здоров'я тварин і повинні активно використовуватися фахівцями кожного підприємства.

5.5. Дослідження протеїнового обмін у високопродуктивних молочних корів за умови кетозу

За результатами проведених досліджень встановлено, що у сироватці крові корів, хворих на кетоз, виявлено вірогідне збільшення вмісту загального протеїну (на 16,7 %; $p < 0,001$) у переважній більшості з досліджених корів (73,3 %), порівняно зі здоровими. Гіперпротеїнемія у хворих корів виникла через зростання у сироватці крові вмісту альфа-глобулінів (на 20,9 %; $p < 0,05$), бета-глобулінів (на 44,1 %; $p < 0,001$) і гамма-глобулінів (на 43,8 %; $p < 0,001$; табл. 5.8). Водночас концентрація

Таблиця 5.8.

Вміст загального протеїну та його фракцій у сироватці крові високопродуктивних корів, хворих на кетоз, г/л, n=45

Показник		Здорові	Кетоз	p<	
Загальний протеїн	M±m	74,1±1,09	86,5±1,67	0,001	
	коливання	64,0 – 87,3	64,5 – 95,1		
Альбуміни	M±m	31,2±0,84	27,5±1,07	0,01	
	коливання	24,2 – 43,8	21,6 – 36,5		
Глобуліни	α-	M±m	11,5±0,54	0,05	
		коливання	7,7 – 18,6		7,4 – 19,8
	β-	M±m	11,1±0,43	16,0±0,66	0,001
		коливання	8,45 – 19,82	8,5 – 19,78	
	γ-	M±m	20,3±0,68	29,2±1,19	0,001
		коливання	15,0 – 33,78	21,87 – 38,11	
альбуміни/глобуліни		0,75	0,47		

альбумінів знижувалася (на 11,9 %; $p < 0,01$). Розвиток гіпоальбумінемії у корів, хворих на кетоз, вказує на порушення функціонального стану печінки, зокрема її здатності до синтезу протеїнів альбумінового спектру. Також було встановлено (табл. 5.8) зниження альбуміно-глобулінового коефіцієнта із

0,75±0,030 до 0,47±0,021, що підтверджує розвиток патологічних змін у печінці.

Проведені нами дослідження показали (табл. 5.9), що активність маркерних печінкових ензимів у сироватці крові корів, хворих на кетоз, суттєво відрізняється порівняно зі здоровими. Зокрема, активність аланінової

Таблиця 5.9.

**Активність ензимів у сироватці крові високопродуктивних корів,
хворих на кетоз**

Показник		Здорові	Хворі	p<
аланінова трансфераза, нкат/л	M±m	351,6±10,61	451,9±15,35	0,001
	коливання	111,2 – 506,8	291,7 – 696,7	
	n=	56	48	
аспарагінова трансфераза, нкат/л	M±m	608,5±48,94	1530,7±85,65	0,001
	коливання	248,4 – 1161,9	783,5 – 3159,0	
	n=	56	48	
γ-глутаміл- транспептидаза, нкат/л	M±m	214,1±14,68	453,2±36,87	0,001
	коливання	109,5 – 770,9	210,9 – 1362,3	
	n=	56	48	
α-амілаза, нкат/л	M±m	359,9±18,55	763,0±58,38	0,001
	коливання	66,7 – 670,1	108,4 – 1513,6	
	n=	52	47	
лактат- дегідрогеназа, мккат/л	M±m	19,8±0,58	36,4±1,60	0,001
	коливання	10,9 – 27,3	16,4 – 55,9	
	n=	55	46	
холінестераза, мккат/л	M±m	1,18±0,032	0,69±0,027	0,001
	коливання	0,79 – 1,84	0,38 – 1,25	
	n=	53	45	

(АлАТ) та аспарагінової амінотрансфераз (АсАТ) є вірогідно ($p < 0,001$) вищою (на 28,5 % та 151,6 % відповідно). В 31,2 % досліджених хворих корів активність АлАТ перевищувала верхню межу фізіологічних коливань, а АсАТ – у 85,4 %. Такі зміни свідчать про те, що у значної частини корів, хворих на кетоз, відбуваються деструктивні зміни у печінці, які спричиняють збільшення виходу трансфераз з клітинних органел у кров. Найбільш часто кетоз високопродуктивних корів супроводжуються жировою дистрофією печінки [1], розвиток якої спричиняє зростання активності АСТ вже за ультрамікроскопічних змін органа, коли активність інших ензимів ще мало змінюється, що свідчить про суттєве діагностичне значення визначення активності даного ензиму.

Крім аланінової та аспарагінової трансфераз нами було встановлено, також, зростання активності γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) у сироватці крові більш ніж 87,5 % досліджених корів, хворих на кетоз (табл. 5.9), що може свідчити про застійні явища у гепатобіліарній системі. ГГТП каталізує перенесення глутамілового залишку та гаммаглутамілпептиду на акцепторний пептид чи на альфа-амінокислоту. Ензим має найвищу активність у нирках, печінці, особливо в клітинах, які формують ниркові каналці та жовчні протоки, а також у підшлунковій залозі [15, 474].

Як видно з наведених у таблиці 5.9 даних, у сироватці крові корів, хворих на кетоз, активність α -амілази коливається в досить широких межах за середньої величини $763,0 \pm 58,38$ нкат/л, що є на 112 % ($p < 0,001$) вище, порівняно з клінічно здоровими тваринами. Слід зауважити, що в окремих тварин даної групи реєструється гіпоамілаземія, тоді як в інших – гіперамілаземія, тому пояснити такі зміни однозначно є досить важко.

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) зворотно каталізує реакцію перетворення лактату в піруват за участі NAD^+ . Існує 5 різних фракцій лактатдегідрогенази [65, 475]. Як видно з представлених результатів досліджень (табл. 5.9), у сироватці крові корів, хворих на кетоз, активність ЛДГ зросла на 83,8 %

($p < 0,001$). Органоспецифічність лактатдегідрогенази порівняно невелика, що ускладнює інтерпретацію випадків гіперензимемії. Слід мати на увазі, що зростання активності лактатдегідрогенази в сироватці крові означає, що в якомусь органі сталося пошкодження клітин, змінилася проникність клітинних мембран, внаслідок чого ензим у великих кількостях вийшов у кров [476]. Однак, враховуючи комплекс із клінічних та лабораторних результатів досліджень, можна з високим відсотком вірогідності припустити, що зростання активності лактатдегідрогенази відбулось у першу чергу за рахунок деструктивних змін у печінці.

Як видно із наведених у таблиці 5.9 результатів досліджень, у сироватці крові корів, хворих на кетоз, активність холінестераза вірогідно знизилася на 41,5 % ($p < 0,001$), порівняно із клінічно здоровими тваринами. У 80 % тварин з ознаками кетозу активність даного ензиму в сироватці крові була нижчою за межу фізіологічних коливань. Холінестераза це – секреторний ензим, який активує реакцію розщеплення етерів холіну (ацетилхолін та бутирилхолін) до холіну та оцтової чи масляної кислот. Вона зустрічається майже у всіх тканинах, але особливо висока її активність виявляється у плазмі крові, печінці та підшлунковій залозі. Діагностична значимість холінестерази сироватки крові визначається тим, що вона синтезується клітинами печінки і функціонує в крові [65, 477]. Тому в разі пошкодження печінки активність її у сироватці крові знижується, особливо за патологічних станів, що спричиняють зниження протеїнсинтезувальної функції печінки [478, 479].

Проведені дослідження амінокислотного складу плазми крові здорових та хворих корів показали низку відмінностей (табл. 5.10). Зокрема, нами було встановлено вірогідне зниження вмісту аланіну (на 24,9 %; $p < 0,001$), аргініну (20,1 %; $p < 0,001$) та аспарагіну (28,6 %; $p < 0,01$) у плазмі крові хворих корів, порівняно зі здоровими, що свідчить про зростання використання даних амінокислот. За низького рівня глюкози на початку лактації, амінокислоти,

Таблиця 5.10.

Вміст глікогенних амінокислот у плазмі крові високопродуктивних корів, хворих на кетоз, мкмоль/л, n=25

Показник		Здорові	Хворі	p<
Аланін	M±m	157,7±9,63	118,4±4,93	0,001
	коливання	132,9 – 188,5	99,2 – 126,5	
Аргінін	M±m	58,3±2,16	46,6±2,58	0,001
	коливання	54,6 – 63,4	41,5 – 49,8	
Аспарагін	M±m	25,2±1,93	18,0±0,98	0,01
	коливання	20,4 – 29,8	16,5 – 19,9	
Валін	M±m	120,1±4,58	101,5±5,42	0,05
	коливання	111,9 – 131,4	90,9 – 108,8	
Гістидин	M±m	36,4±3,96	21,0±1,31	0,001
	коливання	31,1 – 44,2	17,9 – 24,5	
Гліцин	M±m	402,6±24,35	287,7±8,21	0,001
	коливання	318,1 – 458,0	279,4 – 304,1	
Глутамін	M±m	102,3±5,71	204,6±10,77	0,001
	коливання	86,2 – 113,5	188,3 – 224,6	
Метіонін	M±m	16,8±1,48	24,2±1,42	0,01
	коливання	11,7 – 19,7	21,9 – 26,8	
Пролін	M±m	135,5±5,21	114,5±22,76	0,5
	коливання	126,6 – 151,6	70,6 – 146,9	
Серин	M±m	56,9±5,74	65,7±8,93	0,5
	коливання	41,6 – 73,1	49,9 – 80,9	
Треонін	M±m	45,4±3,85	37,9±9,90	0,5
	коливання	34,5 – 55,1	22,5 – 56,4	
Цистеїн	M±m	6,64±0,370	1,67±0,734	0,001
	коливання	5,76 – 7,58	0,64 – 3,09	

які включаються в цитратний цикл або метаболізуються в піруват, можуть безпосередньо перетворюватися в глюкозу. Таким чином, вуглецевий залишок амінокислот складає від 15 до 35 % глюконеогенезу [106]. Крім цього, зниження рівня аргініну може пояснюватися використанням його у антиоксидантному захисті організму. Деякі літературні дані [304, 480, 481] свідчать про здатність окремих амінокислот до зниження пошкоджувальних і патологічних ефектів, зумовлених окиснювальним впливом різної природи. Наприклад, показана здатність аргініну та цитруліну до знешкодження супероксид аніон-радикала, що приводить до нормалізації роботи серцевого м'яза за дії окисних чинників. Отримані нами дані (рис. 5.9) вказують на зниження вмісту не лише аргініну, а й цитруліну на 45,5 % ($p < 0,001$).

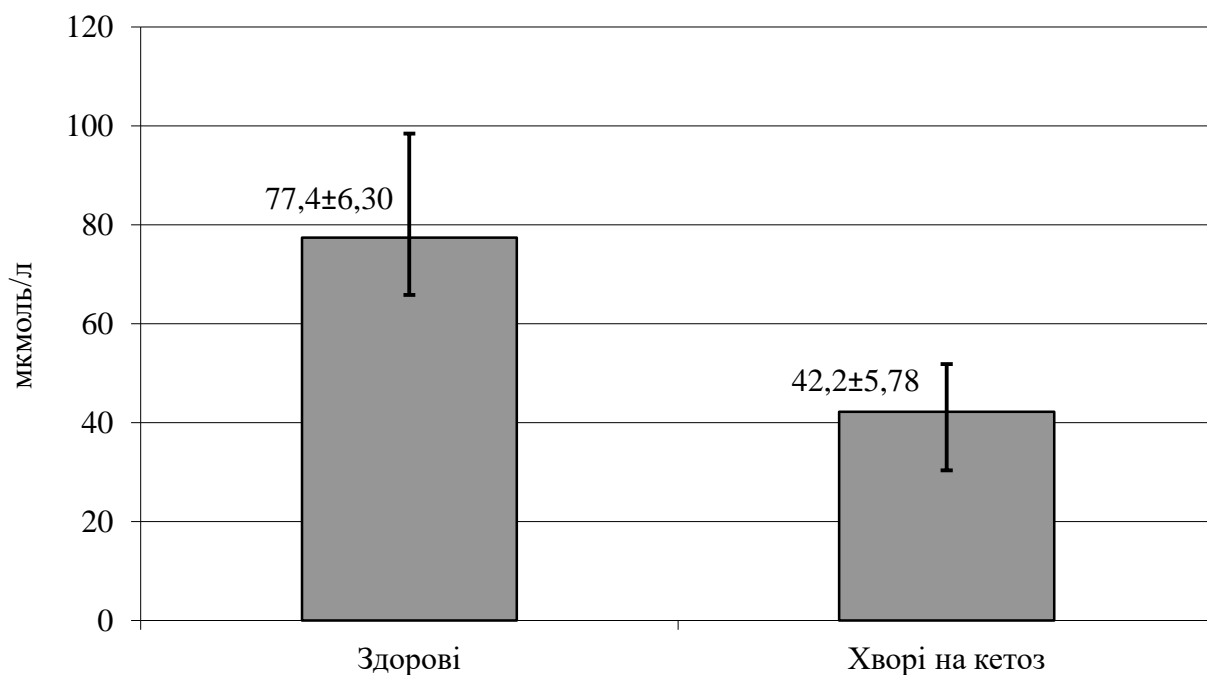


Рисунок 5.9. Вміст цитруліну у плазмі крові високопродуктивних корів, хворих на кетоз, $n=25$

На відміну від амінокислот, які володіють глюкогенною дією, вміст кетогенних амінокислот у плазмі крові корів, хворих на кетоз, зріс (табл. 5.11). Зокрема, вміст фенілаланіну зріс на 22,6 % ($p < 0,05$), тирозину – 12,7 %, лейцину – на 63 % ($p < 0,05$) та триптофану – на 47,2 % ($p < 0,001$).

Таблиця 5.11.

**Вміст амінокислот з кетогенною або змішаною дією у плазмі крові
високопродуктивних корів, хворих на кетоз, мкмоль/л, n=25**

Показник		Здорові	Хворі	p<
Лейцин	M±m	48,6±2,30	79,2±12,98	0,05
	коливання	45,4 – 57,7	63,4 – 104,9	
Лізін	M±m	57,3±7,63	59,8±6,04	0,5
	коливання	47,6 – 87,6	50,5 – 71,2	
Тирозин	M±m	27,6±2,05	31,1±5,64	0,5
	коливання	19,6 – 31,2	20,5 – 39,7	
Триптофан	M±m	38,6±2,95	56,8±4,40	0,001
	коливання	32,7 – 48,8	48,2 – 62,9	
Фенілаланін	M±m	24,3±0,53	29,8±2,64	0,05
	коливання	22,6 – 25,5	27,1 – 35,1	

Зростання вмісту амінокислот можна пов'язати із активацією глюконеогенезу, однак такі зміни можуть бути зумовлені й особливостями розпаду різних груп амінокислот. Ароматичні та сульфуровмісні амінокислоти розщеплюються тільки у печінці. До них, зокрема, відносяться фенілаланін, триптофан, тирозин та метіонін. Тому, причиною зростання вмісту цих амінокислот може бути ураження печінки, внаслідок чого знижується концентрація ензимів, які знаходяться у гепатоцитах та інактивують дані амінокислоти [482–485].

Як видно з даних таблиці 5.10, у плазмі крові хворих тварин зростав вміст не тільки фенілаланіну та тирозину, а й метіоніну (на 44,0 %; p<0,01). Порушення розщеплення ароматичних і сульфуровмісних амінокислот спричиняє надмірне утворення ендотоксинів – фенолу, меркаптанів, індолу, які у ще більшій мірі посилюють патологічний процес [106]. Недивлячись на це, зростання вмісту метіоніну має й позитивну сторону, оскільки відіграє

значну роль у системі антиоксидантного захисту. Виражена антиоксидантна дія метіоніну пов'язана з тим, що він є джерелом Сульфуру, який інактивує вільні радикали, посилює використання ліпідів, попереджуючи тим самим відкладання їх у печінці та стінках судин. Від рівня метіоніну залежить синтез таурину, а також цистеїну, який є попередником глутатіону [486–488]. Отримані нами результати вказують, що у плазмі крові корів, хворих на кетоз, вірогідно зростає (на 52,7 %; $p < 0,01$) вміст таурину (рис. 5.10), що очевидно пов'язано зі зростанням активності компенсаторних механізмів

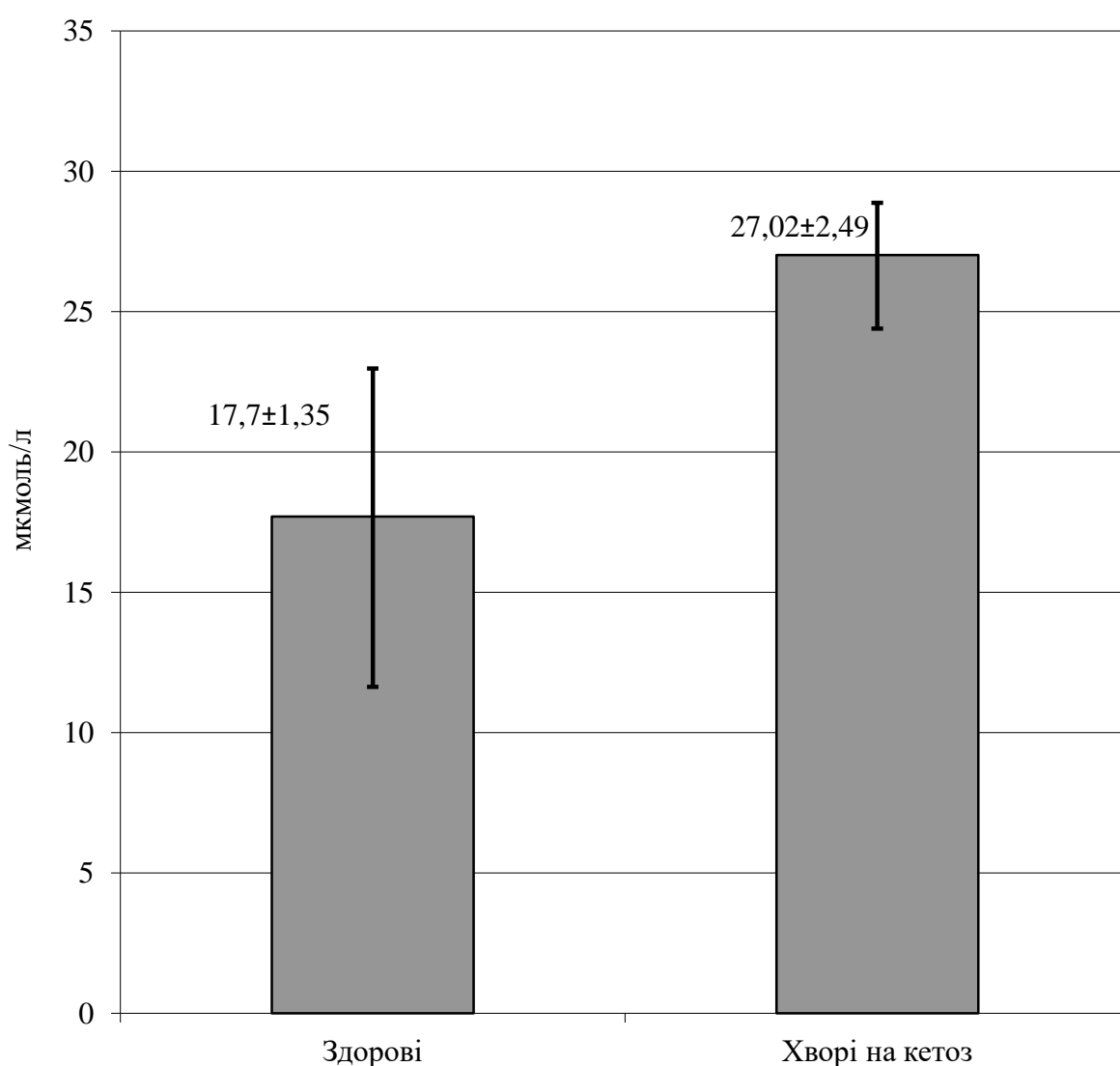


Рисунок 5.10. Вміст таурину у плазмі крові високопродуктивних корів, хворих на кетоз, $M \pm m$, $n=25$

організму тварин. Також зустрічаються дані [488] про те, що позитивну роль в антиоксидантному захисті організму відіграють пролін та 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 і утворенню протеїнових зшивок [106]. Ці ефекти, ймовірно, зумовлені фізико-хімічними властивостями, пов'язаними з їх здатністю реагувати з активними формами Оксигену. Як видно з отриманих нами даних, у хворих тварин, порівняно з клінічно здоровими, вміст проліну та гістидину є нижчим на 15,5 та 42,3 % ($p < 0,001$) відповідно (табл. 5.10). Також знижувався вміст цистеїну (у 4 рази; $p < 0,001$) та гліцину – на 28,5 % ($p < 0,001$; табл. 5.10), що може пояснюватися їх використанням для синтезу глутатіону, який, у свою чергу, використовується для дезінтоксикації організму.

Вміст амінокислот з розгалуженими ланцюгами (валін та ізолейцин) знизився (на 15,5 %; $p < 0,05$ та 5,4 % відповідно) за виключенням лейцину, який також відноситься до амінокислот з розгалуженими ланцюгами володіючи кетогенною дією (табл. 5.12). Ці три незамінні амінокислоти розщеплюються в більшій мірі в м'язовій тканині та відіграють значну роль в енергетичному обміні, зокрема в утворенні та відкладанні глікогену.

Таким чином, можна стверджувати, що в організмі корів, хворих на кетоз, виникає дисбаланс у складі амінокислот, що є несприятливим фактором перебігу захворювання.

Крім згаданих вище змін у вмісті амінокислот плазми крові корів, хворих на кетоз, слід звернути увагу на значне вірогідне зростання вмісту глутаміну (на 99,5 %; $p < 0,001$) та 3-метилгістидину (на 373,3 %; $p < 0,001$; табл. 5.13). Причиною підвищення вмісту глутаміну може бути зростання активності глюкокортикоїдів, які позитивно впливають на синтез глутамінсинтетази – ензиму, який каталізує приєднання аміаку до

глутамінової кислоти з утворенням глутаміну. Зростання вмісту 3-метилгістидину можна розглядати як маркер підвищення катаболізму в м'язовій тканині. 3-метилгістидин є сполукою, специфічною для скорочувальних протеїнів (актин і міозин). За деградації даних протеїнів вона потрапляє в кров, однак внаслідок того, що не має специфічної для неї тРНК, не використовується у протеїновому синтезі, далі не метаболізується і без змін екскретується зі сечею [489–493]. Ці властивості роблять визначення вмісту 3-метилгістидину інформативним індикатором катаболізму м'язових протеїнів.

Таблиця 5.12.

Вміст амінокислот з розгалуженими ланцюгами у плазмі крові високопродуктивних корів, хворих на кетоз, мкмоль/л, n=25

Показник		Здорові	Хворі	p<
Валін	M±m	120,1±4,58	101,5±5,42	0,05
	коливання	111,9 – 131,4	90,9 – 108,8	
Ізолейцин	M±m	70,5±6,22	66,7±9,68	0,5
	коливання	54,2 – 92,4	52,7 – 85,3	
Лейцин	M±m	48,6±2,30	79,2±12,98	0,05
	коливання	45,4 – 57,7	63,4 – 104,9	

Таблиця 5.13.

Вміст глутаміну та 3-метилгістидину у плазмі крові високопродуктивних корів, хворих на кетоз, мкмоль/л, n=25

Показник		Здорові	Хворі	p<
Глутамін	M±m	102,3±5,71	204,1±10,77	0,001
	коливання	86,2 – 113,5	188,3 – 224,6	
3-метилгістидин	M±m	6,0±1,03	28,4±2,06	0,001
	коливання	3,4 – 8,1	24,5 – 39,4	

Іншим показником, який інформативно показує рівень деструктивних змін у м'язовій тканині, є креатинін [494, 495]. Креатинін утворюється в результаті обмінних процесів у м'язовій тканині і також виділяється з організму через нирки. На відміну від сечовини, його концентрація в крові не залежить від кількості отриманого із кормом протеїну. Проведені нами дослідження показали (рис. 5.11), що у хворих на кетоз корів, порівняно зі здоровими, вміст креатиніну зріс на 26,8 % ($p < 0,01$).

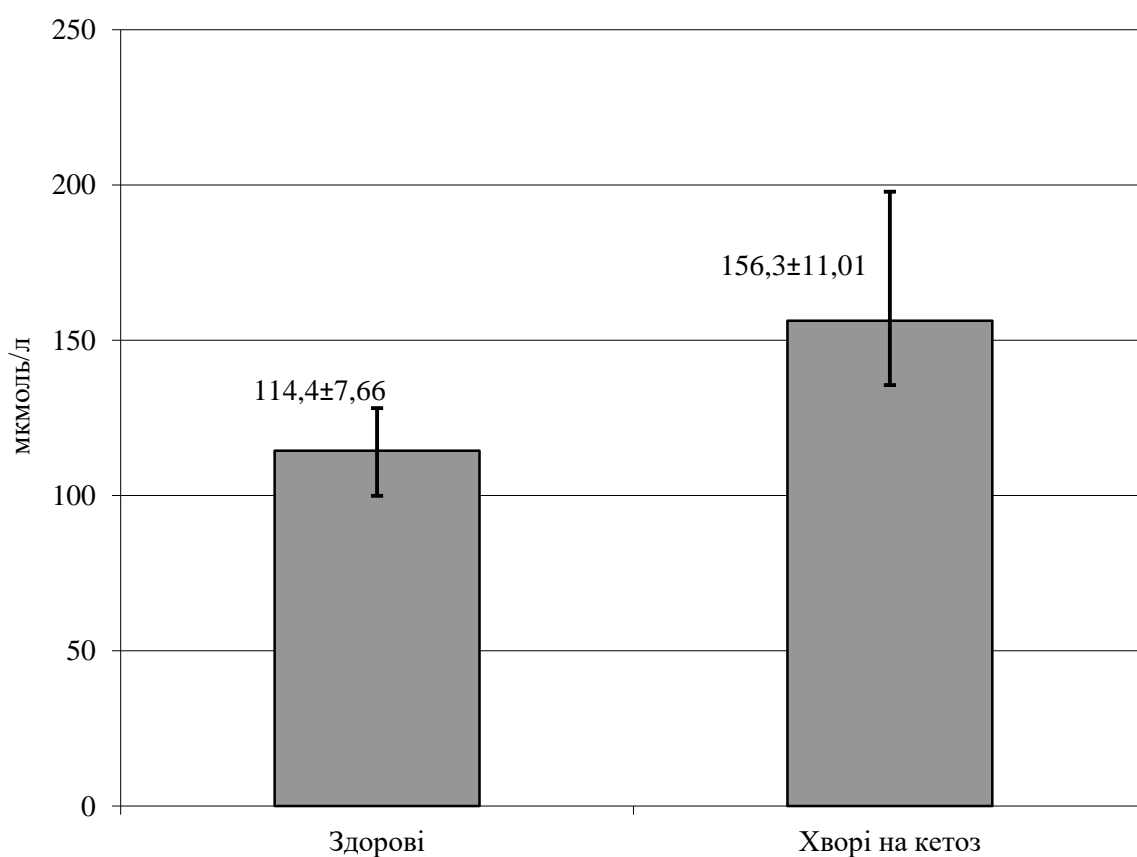


Рисунок 5.11. Вміст креатиніну в сироватці крові високопродуктивних корів, хворих на кетоз, $n=32$ і 40

Враховуючи те, що величина екскреції креатиніну залежить від маси скелетних м'язів [494, 495], то величина співвідношення 3-метилгістидину та креатиніну в крові корів може відображати відносну швидкість катаболізму м'язових протеїнів. З отриманого нами цифрового матеріалу випливає, що

даний індекс зріс майже у чотири рази ($p < 0,001$) і становив 0,18 порівняно із 0,05 у здорових (рис. 5.12).

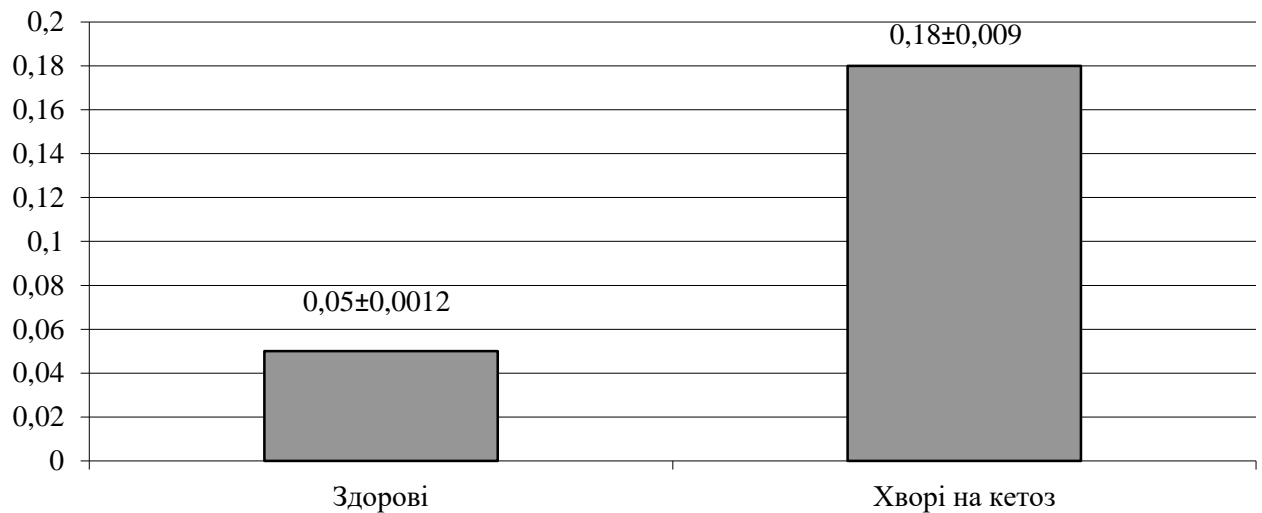


Рисунок 5.12. Відношення 3-метилгістидину до креатиніну в крові високопродуктивних корів, хворих на кетоз, $n=25$

Заслуговує на увагу дослідження співвідношення між глікогенними (аланін, аргінін, аспарагін, валін, гістидин, гліцин, глутамін, метіонін, пролін, серин, треонін, цистеїн) амінокислотами та амінокислотами, які володіють кетогенною (лейцин, лізин) або змішаною дією (тирозин, триптофан, фенілаланін). Так, у плазмі крові корів, хворих на кетоз, дане співвідношення знизилося на 31,1 % (із 6,1 до 4,2; рис. 5.13), що свідчить про інтенсивне використання глікогенних амінокислот та накопичення кетогенних.

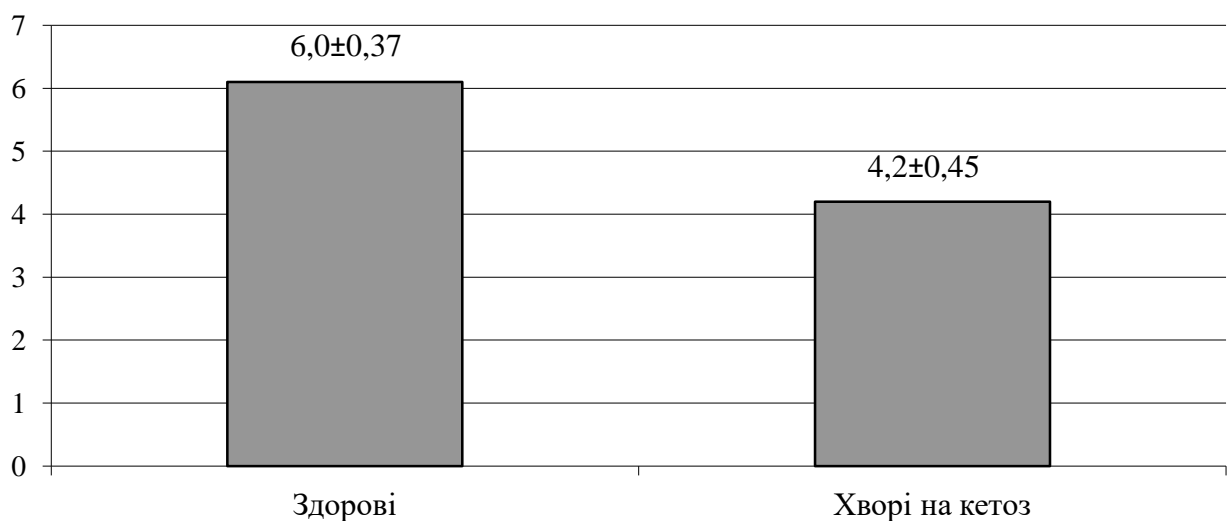


Рисунок 5.13. Відношення глікогенних до кетогенних амінокислот у плазмі крові високопродуктивних корів, хворих на кетоз, $n=25$

Загальний вміст амінокислот у плазмі крові корів, хворих на кетоз вірогідно знизився (на 13 %; $p < 0,01$; рис. 5.14). Як видно із наведених даних основне зниження вмісту відбулося за рахунок замісних амінокислот (на 22,1 %; $p < 0,001$). Концентрація амінокислот із групи незамінних вірогідно не відрізнялася. З отриманого фактичного матеріалу можна зробити висновок про те, що у корів, хворих на кетоз, відбувається зниження засвоєння амінокислот із кишечника. Організм тварин активує компенсаторні механізми, направлені на підтримання сталого рівня незамінних амінокислот за рахунок внутрішніх резервів.

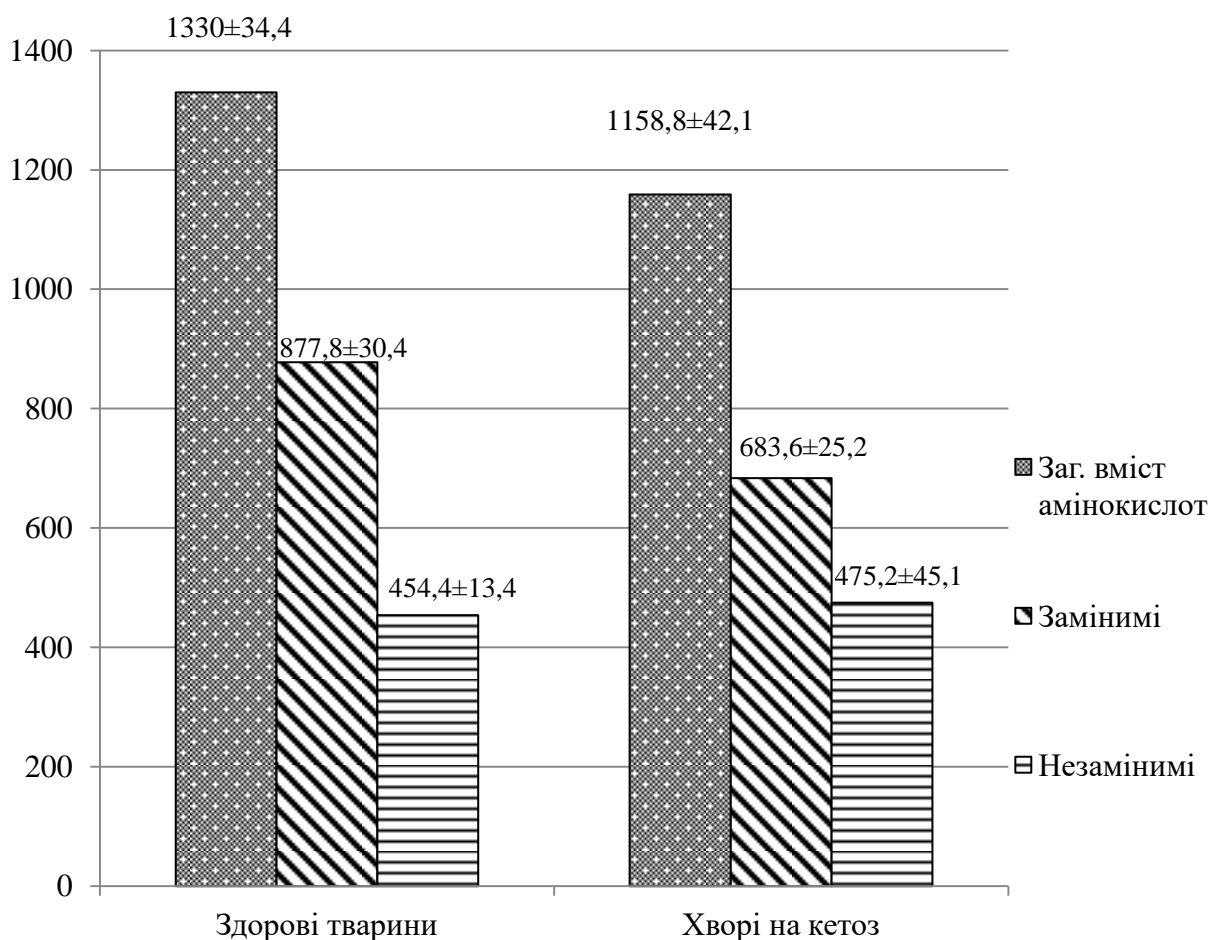


Рисунок 5.14 Вміст амінокислот у плазмі крові корів, хворих на кетоз, мкмоль/л; $n=25$

Вміст сечовини у сироватці крові є показником, який характеризує інтенсивність розпаду протеїнів в організмі. Зростання її вмісту в крові корів,

хворих на кетоз, можна пояснити порушенням функціональної спроможності нирок, які уражуються за даної патології ендотоксинами. Зокрема, як показали наші дослідження, у хворих тварин зріс на 58,9 % ($p < 0,001$; рис. 5.15) вміст сечовини, порівняно з її концентрацією у сироватці крові здорових, що також є свідченням посилення катаболізму протеїнів і дезамінування амінокислот в їхньому організмі внаслідок дефіциту метаболічної енергії [304].

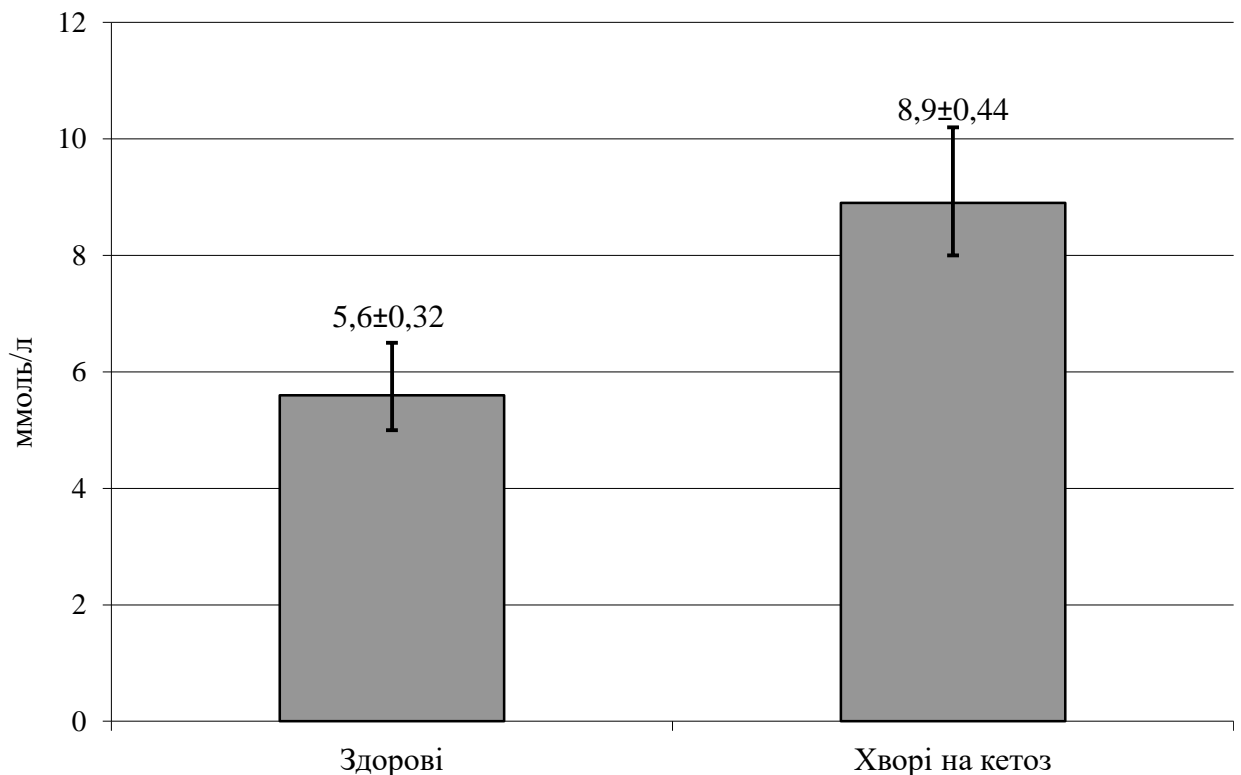


Рисунок 5.15. Вміст сечовини у сироватці крові корів, хворих на кетоз, $n=32$ і 40

Із наведених у даному підрозділі дисертаційної роботи даних випливає, що у значної частини корів, хворих на кетоз, у сироватці крові реєструється вірогідне зростання активності аланінової (у 31,2 % тварин), аспарагінової (у 85,4 %) трансфераз, γ -глутамілтрансфераза (у 87,5 %) та лактатдегідрогенази (у 78,3 %). Активність холінестерази у корів, хворих на кетоз, була знижена (у 80 %). Накопичення кетонівих тіл може викликати як гіпо-, так і гіперамілаземію. У значної кількості досліджуваних корів, хворих на кетоз,

реєструється диспротеїнемія, гіпоальбумінемія та гіперглобулінемія, що свідчить про негативний вплив надлишкової кількості кетонів на печінку. Зниження альбуміно-глобулінового коефіцієнта із 0,75 до 0,47 підтверджує розвиток патологічних змін у печінці.

В організмі корів, хворих на кетоз, виникає дисбаланс у складі амінокислот, що є несприятливим фактором перебігу захворювання. Зокрема, у них, порівняно зі здоровими тваринами, вірогідно знижувався вміст глюкогенних амінокислот та зростав кетогенних, що в свою чергу спричинило підвищення індексу глюкогенні/кетогенні амінокислоти. Порушення функції печінки спричинило зростання вмісту ароматичних і сульфуровмісних амінокислот та зниження амінокислот із розгалуженими ланцюгами. Загальний вміст амінокислот у плазмі крові корів, хворих на кетоз, вірогідно знизився (із 1330 до 1159 мкмоль/л). Зниження вмісту відбулося за рахунок замісних амінокислот, а концентрація незамінних вірогідно не відрізнялася, оскільки організм тварин активує компенсаторні механізми, направлені на підтримання сталого рівня незамінних амінокислот за рахунок внутрішніх резервів. У результаті значного зростання активності глюконеогенезу реєструвалося вірогідне зростання вмісту 3-метилгістидину та креатиніну. Співвідношення між 3-метилгістидином та креатиніном зросло майже у чотири рази. Враховуючи отримані результати, а також те, що 3-метилгістидин після вивільнення у кров далі не метаболізується і повністю екскретується із сечею, можна зробити висновок про те, що вміст 3-метилгістидину у плазмі крові молочних корів є інформативним показником деструктивних змін скоротливих протеїнів, а дослідження індексу 3-метилгістидин/креатинін дає уяву про відносну швидкість катаболізму м'язової тканини.

5.6. Дослідження показників мінерального обміну у корів, хворих на кетоз

Активність основних регулюючих систем (гормони, ензими, вітаміни) тісно пов'язана з забезпеченістю організму тварини мікроелементами. Мінеральні речовини потрібні передусім для підтримання функцій центральної нервової системи, гіпофіза, щитоподібної та інших залоз, які регулюють секрецію молока [496]. У лактуючих корів у разі незбалансованого раціону порушується вуглеводний та ліпідний обмін, зменшується вміст мікроелементів, а через це підвищується рівень кетонів тіл і корови хворіють на кетоз. Вплив мікроелементів на організм корів у період лактації здійснюється через залози внутрішньої секреції, оскільки вони тісно пов'язані з секреторними процесами в молочній залозі. Важливе значення має гіпофіз, який відіграє велику роль у регулюванні ліпідного і вуглеводного обмінів. У лактуючих тварин гіпофіз завжди містить більше гормону пролактину, ніж у нелактуючих. Відмічається також позитивний вплив мікроелементів на мікробіологічні процеси в рубці жуйних та товстому кишківнику [452].

Дослідження вмісту загального кальцію та неорганічного фосфору у сироватці крові здорових корів показало, що дані показники знаходилися в межах фізіологічних коливань. У сироватці крові корів, хворих на кетоз, вміст загального кальцію був вірогідно нижчим (на 23,7 %, $p < 0,001$; табл. 5.14), а неорганічного фосфору у хворих тварин, за виключенням двох, знаходився в межах фізіологічних коливань (табл. 5.14). Виходячи з цього, основною причиною гіпокальціємії могло бути порушення обміну вітаміну D за патології органів, які беруть участь у його метаболізмі (печінка, нирки) [167]. Це підтверджується отриманими результатами визначення активності лужної фосфатази у сироватці крові корів: у хворих на кетоз, порівняно зі здоровими, вона зросла на 38,1 % ($p < 0,01$; рис. 5.16).

Крім цього, зниження вмісту загального кальцію у корів, хворих на кетоз, виникає внаслідок активації компенсаторних реакцій організму, які спрямовані на зменшення кислих продуктів метаболізму. Таким чином,

проходить зв'язування катіонів (Ca, P) кислотами і подальше їх виведення з сечею у вигляді органічних кислот, гідрофосфатів, фосфату кальцію [497].

Таблиця 5.14

Вміст загального кальцію та неорганічного фосфору в сироватці крові високопродуктивних корів, хворих на кетоз, ммоль/л

Показник		Здорові, n=32	Хворі, n=34	p<
Загальний кальцій	M±m	2,66±0,121	2,03±0,074	0,001
	коливання	2,3 – 3,1	1,7 – 2,4	
Неорганічний фосфор	M±m	1,70±0,071	1,62±0,220	0,5
	коливання	1,3 – 2,3	1,4 – 2,4	

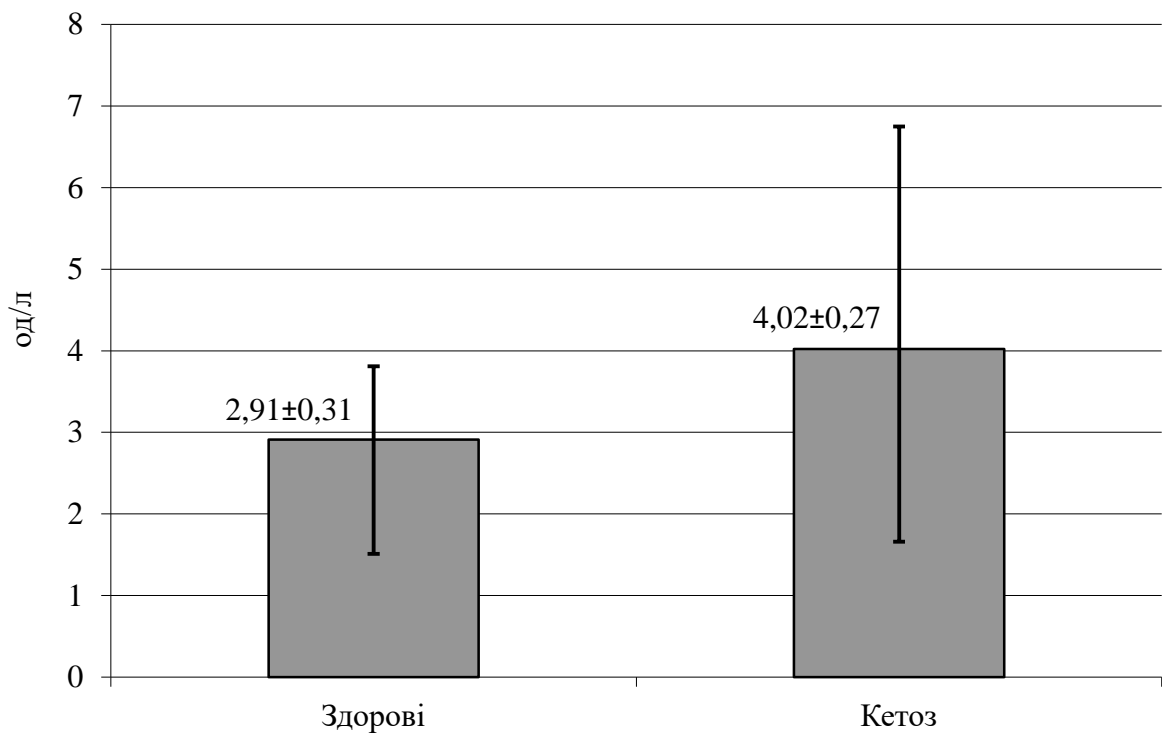


Рисунок 5.16. Активність лужної фосфатази у сироватці крові корів високопродуктивних корів, хворих на кетоз, n=32 і 34

Проведені нами дослідження вмісту гормонів, які регулюють обмін Кальцію, показали значне зростання (на 75,8 %, $p<0,001$; табл. 5.15) концентрації паратгормону у плазмі крові корів, хворих на кетоз, та

зниження (на 27,7 %, $p < 0,001$; табл. 5.15) концентрації кальцитоніну. Оскільки кальцитонін діє протилежно до дії паратгормону, то його зменшення сприяє мобілізації Кальцію із кісток. Як видно із даних таблиці 5.15, у більш ніж половини досліджених молочних корів концентрація паратгормону у плазмі крові перевищує верхню межу фізіологічних коливань, а кальцитоніну – не досягає до нижньої межі.

Таблиця 5.15.

**Вміст паратгормону та кальцитоніну у плазмі крові корів,
хворих на кетоз, пмоль/л**

Показник		Здорові, n=53	Хворі, n=48	p<
Паратгормон	M±m	0,66±0,012	1,16±0,071	0,001
	коливання	0,46 – 0,76	0,51 – 2,29	
Кальцитонін	M±m	1,37±0,029	0,99±0,12	0,001
	коливання	1,05 – 1,78	0,46 – 1,63	

Отже, у крові корів, хворих на кетоз, знижується вміст загального кальцію, йде активна резорбція цього елемента із кісток і розвиваються ознаки вторинної остеодистрофії. За накопичення в організмі корів надлишкової кількості кетонових тіл, у патологічний процес втягуються центральна нервова і нейро-ендокринна системи (гіпоталамус, гіпофіз, кора наднирників, щитоподібна та прищитоподібні залози), серце, печінка та інші органи, в яких виникають дистрофічні зміни. Внаслідок цього розвиваються передумови для розвитку вторинної остеодистрофії (зниження секреції кальцитоніну, активних метаболітів вітаміну D в печінці та нирках і зростання паратгормону). В літературі зустрічаються дані, які вказують на те,

що кожен четвертий випадок захворювання корів на кетоз ускладнюється даною патологією [498].

5.7. Активність антиоксидантної системи у високопродуктивних корів, хворих на кетоз

Більшість захворювань, зокрема пов'язаних з порушенням обміну речовин, розвиваються на фоні посилення процесів пероксидації, зниження активності антиоксидантного захисту і накопичення в тканинах токсичних продуктів окиснення [381, 499–502].

Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові значною мірою характеризує інтенсивність окиснення наявних у складі ліпідів поліненасичених жирних кислот пероксидним шляхом. Інтенсивність цього процесу залежить, з одного боку, від кількості поліненасичених жирних кислот у складі ліпідів клітинних мембран, з іншого – від інтенсивності утворення активних форм Оксигену в процесі метаболізму, а також від активності антиоксидантної системи в організмі.

У результаті проведених нами досліджень корів, хворих на кетоз, було встановлено підвищення в їх організмі інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення (табл. 5.16). Зокрема, було встановлено, що у крові корів, хворих на кетоз, спостерігалася тенденція до зростання концентрації дієнових кон'югатів ($p < 0,1$), гідропероксидів ліпідів (на 38,1 %; $p < 0,05$) та ТБК-активних продуктів (57,9 %; $p < 0,05$). Індикатором посилення перебігу процесів ПОЛ в організмі є збільшення вмісту хоча б одного із його продуктів, однак існують дані [503], які свідчать, що одним з найбільш популярних і надійних маркерів, які визначають окиснювальний стрес в клінічних ситуаціях, є малоновий діальдегід. Визначення вмісту продуктів ПОЛ у крові корів до певної міри характеризує перебіг окисно-відновних процесів та активність антиоксидантної системи в цілому [504].

Таблиця 5.16.

**Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові корів,
хворих на кетоз**

Показник		Здорові, n=52	Хворі, n=48	p<
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	M±m	5,9±0,83	7,7±0,56	0,1
	коливання	4,0 – 8,5	4,7 – 8,8	
Гідропероксида ліпідів, од. Е480/мл	M±m	2,1±0,22	2,9±0,30	0,05
	коливання	1,1 – 6,0	1,9 – 5,7	
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	M±m	3,8±0,73	6,0±0,64	0,05
	коливання	2,3 – 6,2	2,2 – 18,9	

Проведені дослідження активності ензимної ланки антиоксидантної системи показали, що рівень активності супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та каталази у крові корів, хворих на кетоз, був нижчим на 6,0 (p<0,01), 26,5 (p<0,001) та 39,1 % (p<0,001) відповідно, порівняно з клінічно здоровими (табл. 5.17). Виходячи з цього, можна зробити висновок, що при кетозі відбувається посилення процесів пероксидації та зниження активності ензимів антиоксидантної ланки у крові. За активністю цих ензимів значною мірою визначається функціональна спроможність глутатіонової антиоксидантної системи. Глутатіонпероксидаза за допомогою глутатіону відновлює гідропероксида жирних кислот і тим самим зменшує кількість токсичних продуктів окиснення [505–507].

За умови підвищення інтенсивності вільнорадикального окиснення організм активує компенсаторні механізми, направлені на нейтралізацію

окиснювальних ефектів Оксигену і його активних метаболітів. Значна роль у антиоксидантній системі належить вільним амінокислотам (див. розділ 4.4.).

Таблиця 5.17.

**Активність ензимної ланки антиоксидантної системи у крові
високопродуктивних корів, хворих на кетоз**

Показник		Здорові, n=52	Хворі, n=48	p<
Супероксиддисмутаза, ум.од. на 1г Нб	M±m	42,3±0,74	39,8±0,39	0,05
	коливання	27,4 – 59,7	21,2 – 52,8	
Глутатіонпероксидаза, мкМ/хв. на 1г Нб	M±m	452,70±7,96	332,7±14,49	0,01
	коливання	261,8 – 618,9	147,1 – 463,2	
Каталаза, мкМ/мг×хв	M±m	6,9±0,70	4,2±0,20	0,01
	коливання	4,5 – 7,6	3,9 – 6,3	

Глутатіон – це так званий “трипептид”, що складається з трьох амінокислот: гліцину, цистеїну і глутамінової кислоти. Глутатіон плазми утилізується тканинами організму шляхом транспорту через клітинні мембрани і ресинтезу всередині клітини за допомогою глутамільного циклу. Надходження глутатіону з плазми крові в тканини контролюється активністю гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), а ензимом, що лімітує швидкість синтезу глутатіону є гамма-глутамілцистеїнсинтетаза. В фізіологічних умовах 80–90 % глутатіону захоплюється і розщеплюється нирками, в інших тканинах і органах (скелетні м’язи, серце) обмін глутатіону відбувається з малою швидкістю [508, 509]. За інгібування синтезу глутатіону в печінці та організмі в цілому зменшується і концентрація глутатіону в плазмі крові. Скелетні м’язи зберігають плазмовий глутатіон за рахунок зниження активності ГГТП, а в більш активних у метаболічному відношенні органах,

зокрема серці і нирках, у відповідь на зниження постачання плазмовим глутатіоном, навпаки, збільшується активність гамма-глутамілтранспептидази [510]. Отримані нами результати досліджень (табл. 5.9) вказують на вірогідно вищу ($p < 0,001$) активність ГГТП у плазмі крові корів, хворих на кетоз ($453,2 \pm 36,87$ нкат/л), порівняно зі здоровими ($214,1 \pm 14,68$ нкат/л), що може бути пов'язано з низьким вмістом глутатіону та високим продуктів пероксидного окиснення ліпідів. Водночас зростання активності ГГТП у крові хворих корів свідчить про ураження внутрішньопечінкових жовчних протоків і розвиток холестазу.

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 зумовлюють їх некроз [511]. Як видно із отриманих нами результатів досліджень (табл. 5.18), у плазмі крові корів,

Таблиця 5.18.

**Вміст ретинолу та токоферолу у плазмі крові корів,
хворих на кетоз, мкмоль/л**

Показник		Здорові, n=32	Хворі, n=30	p<
Ретинол	M±m	4,0±0,41	1,3±0,31	0,001
	коливання	2,95 – 4,99	0,88 – 2,51	
Токоферол	M±m	15,6±2,26	6,3±0,43	0,001
	коливання	10,28 – 19,54	5,42 – 7,51	

хворих на кетоз, концентрація ретинолу є вірогідно ($p < 0,001$) нижчою у 3,1, а токоферолу – 2,5 рази ($p < 0,001$). Основними причинами зниження вмісту токоферолу та ретинолу є, з однієї сторони, патологія печінки, яка є їхнім

депо, зокрема до 90 % вітаміну А [291, 292, 428, 509], з іншої – за посилення процесів ПОЛ відбувається інтенсивне використання обох вітамінів. Крім цього, причиною зниження вмісту вітамінів може бути низький рівень екзогенного надходження попередників вітамінів з кормами внаслідок зниженого апетиту.

Отже, кетоз корів супроводжується активацією пероксидного окиснення ліпідів у результаті чого відбувається надлишкове утворення та накопичення в крові тварин первинних та вторинних продуктів пероксидації (дієнові кон'югати, гідропероксиди ліпідів, ТБК-активні продукти). Реєструється пригнічення активності ензимної (супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, каталаза) та неензимної (ретинол, токоферол) ланок антиоксидантної системи, що у ще більшій мірі поглиблює патологічний процес.

5.8. Функціональний стан щитоподібної залози у високопродуктивних корів, хворих на кетоз

У крові корів, хворих на кетоз, значно зростав (у 4,1 раза; $p < 0,001$; табл. 5.19) вміст тиреотропного гормону гіпофіза. Збільшення синтезу тиреотропного гормону гіпофізом виникає за зменшення секреції тироксину та трийодтироніну щитоподібною залозою. Порівняно зі здоровими тваринами, у плазмі крові хворих корів вміст трийодтироніну знизився на 34,6 % ($p < 0,001$), тироксину – 40,7 % ($p < 0,001$; табл. 5.19). Отже, у корів, хворих на кетоз, розвиваються ознаки гіпотиреозу.

Причиною зниження рівня гормонів щитоподібної залози у плазмі крові хворих корів може бути порушення енергетичного обміну та ураження щитоподібної залози ендотоксинами, які накопичуються за даної патології. Зокрема, за утворення надлишкової кількості кетонових тіл в патологічний процес втягуються життєво важливі органи організму, в тому числі й ендокринна система, що веде до порушення її функції. Зростання вмісту

тиреотропного гормону за недостатнього надходження в кров тироксину і трийодтироніну в корів, хворих на кетоз, свідчить про напруження компенсаторних механізмів аденогіпофіза з метою біосинтезу йодовмісних гормонів, однак, це може спричинити розвиток дифузної або вузлової гіперплазії тканини щитоподібної залози [498].

Таблиця 5.19.

Вміст тиреотропного гормону, трийодтироніну та тироксину в плазмі крові корів, хворих на кетоз

Показник		Здорові, n=46	Хворі, n=44	p<
Тиреотропний гормон, мкМО/мл	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	

Виходячи із отриманих результатів досліджень, можна підсумувати, що часто кетоз ускладнюється іншими патологіями, зокрема гепатозом, гіпофункцією щитоподібної залози та вторинною остеодистрофією. Для кетозу характерним є вплив практично на всі обміни речовин. Зокрема зі сторони вуглеводного обміну – вірогідне зниження рівня глюкози, інсуліну та зростання вмісту кортизолу, пірувату та лактату. У хворих на кетоз корів реєструється зростання співвідношення лактат/піруват на 30 %, що свідчить про посилення анаеробних процесів в організмі.

Зі сторони протеїнового обміну – у значної кількості досліджених тварин реєструється диспротеїнемія, гіпоальбумінемія та гіперглобулінемія, що свідчить про негативний вплив надлишкової кількості кетонів на печінку. Крім цього, в організмі корів, хворих на кетоз, виникає дисбаланс у

складі амінокислот, що є несприятливим фактором перебігу захворювання. Зокрема, у них, порівняно зі здоровими тваринами, вірогідно знижується вміст глюкогенних амінокислот та зростає кетогенних, що в свою чергу спричиняє зниження індексу глюкогенні/кетогенні амінокислоти із 6,02 до 4,16. Порушення функції печінки спричиняє зростання вмісту ароматичних і сульфуровмісних амінокислот та зниження амінокислот із розгалуженими ланцюгами. Загальний вміст амінокислот у плазмі крові хворих на кетоз корів вірогідно знизився (із 1330 до 1159 мкмоль/л). Зниження вмісту відбулося за рахунок замісних амінокислот, концентрація групи незамінних вірогідно не відрізнялася, оскільки організм тварин активує компенсаторні механізми, направлені на підтримання сталого рівня незамінних амінокислот за рахунок внутрішніх резервів. У результаті значного зростання активності глюконеогенезу в крові хворих на кетоз корів, порівняно зі здоровими, реєструється вірогідне зростання вмісту 3-метилгістидину та креатиніну, співвідношення між якими зросло майже у чотири рази (із 0,05 до 0,18). Враховуючи отримані результати, а також те, що 3-метилгістидин після вивільнення у кров далі не метаболізується і повністю екскретується із сечею, можна зробити висновок про те, що вміст 3-метилгістидину у плазмі крові корів є інформативним показником деструктивних змін протеїнів, а дослідження індексу 3-метилгістидин/креатинін дає уяву про відносну швидкість катаболізму м'язової тканини.

Зі сторони обміну ліпідів – кетонурія, зростання у крові вмісту триацилгліцеролів, неестерифікованих жирних кислот, зниження фосфоліпідів та індексу естерифікований/загальний холестерол із 0,68 у здорових тварин до 0,34 – у хворих на кетоз. Крім цього, у хворих на кетоз корів вірогідно зростає активність пероксидації ліпідів та знижується ензимів антиоксидантної системи, вітамінів А і Е.

Інтотоксикація організму ендотоксинами негативно впливає на функціональний стан щитоподібної залози, що спричиняє вірогідне зниження синтезу трийодтироніну та тироксину.

Отримані результати досліджень свідчать про те, що у значної частини хворих на кетоз корів реєструються ознаки вторинної остеодистрофії. Основною причиною є зниження функціональної спроможності органів, які беруть участь у метаболізмі Кальцію.

Значні зміни обміну речовин у корів, хворих на кетоз, спричиняють значне напруження ендокринної системи, компенсаторні механізми якої направлені на вирівнювання енергетичного дефіциту, подолання гіпотиреозу та вторинної остеодистрофії.

Проведені дослідження молока, отриманого від хворих на кетоз корів, показали вірогідне зростання вмісту жиру та зниження протеїну, що викликало зростання співвідношення жиру до протеїну із 1,04 у клінічно здорових тварин до 1,79 у хворих на кетоз, що свідчить про ліпомобілізацію та діагностичну значимість даного показника.

Результати власних досліджень, які увійшли в даний розділ дисертаційної роботи опубліковані у довіднику “Довідник з лабораторних методів досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині” [291], методичних рекомендаціях “Кетоз молочних корів” [270], дев’ятнадцяти статтях [48, 49, 167, 176, 513–527] та п’яти тезах доповідей [528–532].

РОЗДІЛ 6

ЛІКУВАННЯ ВИСОКОПРОДУКТИВНИХ КОРІВ, ХВОРИХ НА КЕТОЗ

6.1. Клінічне дослідження корів, хворих на кетоз, після їх лікування

Проведені клінічні дослідження вказували, що у частини тварин, які були відібрані для проведення даного дослідження реєстрували симптоми кетозу. Оглядом хворих тварин було встановлено пригнічений вигляд, тварини більше лежали, у них швидко знижувалася маса тіла та надій, у деяких реєстрували м'язове тремтіння. За контакту індикаторних смужок із сечею забарвлення змінювалося на фіолетове, що свідчить про наявність у сечі кетонових тіл (кетонурія). Для лікування хворі тварини були поділені на дві групи. Тваринам 1 групи (n=10) застосовували традиційну схему медикаментозної терапії (щоденно згодовувався пропіленгліколь з розрахунку 400 мл, внутрішньовенно вводився 20 %-й розчин глюкози – 500 мл та внутрішньом'язово – інсулін з розрахунку 0,2–0,3 ОД/кг), а 2 (n=10) – запропоновану нами схему (щоденно згодовувався пропіленгліколь з розрахунку 400 мл та внутрішньовенно вводився препарат “Ремівітал” з розрахунку 500 мл). На третю добу проведення лікування дві корови із першої дослідної групи були вимушено забиті, тому подальші дослідження проводилися на восьми тваринах. За розтину трупів встановлено бліду, дряблу м'язову тканину з рясним відкладенням жиру в міжм'язовій сполучній тканині, набряклі, желеподібні жирові відкладення на очеревині, сальнику, близько нирок; дряблу, збільшену в 1,5–2 рази, жовто-помаранчеву печінку; збільшені набряклі нирки, збільшення і застійну гіперемію лімфовузлів.

Після закінчення медикаментозної терапії (на шосту добу) було встановлено покращення клінічного стану двох груп корів та відсутність у сечі кетонових тіл.

Як видно із наведеної нижче таблиці, після п'ятидобового застосування медикаментозних препаратів було встановлено нормалізацію вмісту гемоглобіну та середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті. Вміст еритроцитів у крові вірогідно не відрізнявся між групами тварин та знаходився в межах фізіологічних коливань для тварин даного виду. Після проведеного курсу лікування у крові корів першої дослідної групи вміст гемоглобіну вірогідно зріс на 30,1 ($p < 0,001$), другої – 48,9 % ($p < 0,001$; табл. 6.1).

Крім нормалізації вмісту гемоглобіну було встановлено вірогідне зростання середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті: 22,1 % ($p < 0,05$) у першій дослідній групі та 32,4 % ($p < 0,001$) – другій (табл. 6.1).

Як видно із наведених на рисунку 6.1 даних, колірний показник крові корів дослідних груп після застосування їм медикаментозної терапії знаходився в межах норми. Після лікування у першій дослідній групі було зареєстровано його зростання на 21,7 % ($p < 0,05$), другій – 30,9 % ($p < 0,001$).

Проведені дослідження вмісту Феруму та ферумозв'язувальної властивості сироватки крові показали нормалізацію даних показників після п'ятидобового лікування хворих на кетоз корів (табл. 6.2). У першій дослідній групі за період лікування вміст Феруму у сироватці крові зріс на 31,1 ($p < 0,05$), другій – 43,2 % ($p < 0,01$). Ферумозв'язувальна властивість сироватки крові зросла на 7,4 та 17,4 % відповідно.

Отримані результати досліджень свідчать про позитивний вплив застосованих схем лікування на гемопоєз в молочних корів, хворих на кетоз. Було встановлено вірогідне зростання концентрації гемоглобіну, середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті, Феруму, ферумозв'язувальної активності сироватки крові та нормалізацію колірного показника. На нашу думку, основною причиною таких змін є зниження рівня ендотоксинів, які негативно впливають на кровотворні органи.

Таблиця 6.1.

Показники гемопоезу в крові хворих корів до та після лікування

Група корів	Статистичні показники	Кількість еритроцитів, $10^{12}/л$	Вміст гемоглобіну, г/л	Вміст гемоглобіну в одному еритроциті, фмоль
Клінічно здорові	M±m	5,7±0,23	126,4±2,32	1,41±0,050
	коливання	5,0 – 7,2	114,6 – 138,3	1,32 – 1,55
	n=	10	10	10
I група до лікування	M±m	5,4±0,27	87,5±1,78	1,04±0,067
	коливання	4,1 – 6,7	81,2 – 99,8	0,92 – 1,49
	n=	10	10	10
	1. p<	0,5	0,001	0,001
I група після лікування	M±m	5,6±0,16	113,8±5,17	1,27±0,060
	коливання	5,2 – 6,0	99,6 – 129,6	1,18 – 1,50
	n=	8	8	8
	1. p<	0,5	0,05	0,1
	2. p<	0,5	0,001	0,05
II група до лікування	M±m	5,2±0,18	84,3±2,79	1,02±0,035
	коливання	4,7 – 6,7	72,5 – 95,5	0,88 – 1,17
	n=	10	10	10
	1. p<	0,1	0,001	0,001
II група після лікування	M±m	5,9±0,15	125,5±3,63	1,35±0,054
	коливання	5,6 – 6,2	111,9 – 132,4	1,16 – 1,49
	n=	10	10	10
	1. p<	0,5	0	0,5
	2. p<	0,01	0,001	0,001
	3. p<	0,5	0,1	0,5

Примітки: У цій та наступних таблицях:

1. p< – ступінь вірогідності, порівняно із клінічно здоровими коровами;
2. p< – ступінь вірогідності, порівняно із періодом до лікування;
3. p< – ступінь вірогідності, порівняно із I-ю групою після лікування.

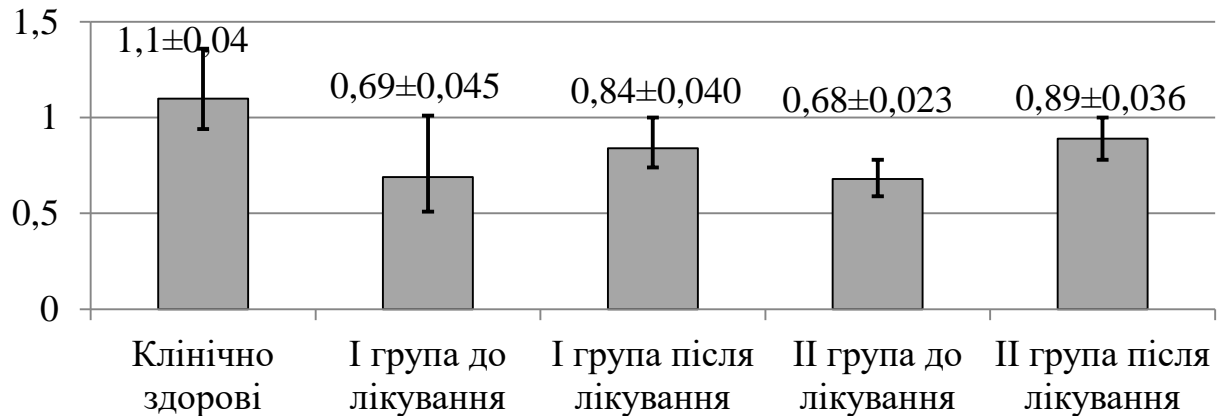


Рисунок 6.1. Колірний показник крові хворих корів до та після лікування, n=8 – 10

Таблиця 6.2

Вміст Феруму та ферумозв'язувальна активність сироватки крові у молочних корів до та після лікування, мкмоль/л

Група корів	Статистичні показники	Ферум	Ферумзв'язувальна активність сироватки крові
Клінічно здорові	M±m	22,8±1,30	22,4±0,91
	коливання	17,5 – 28,4	16,4 – 26,4
	n=	10	10
I група до лікування	M±m	15,1±1,14	17,6±1,05
	коливання	10,1 – 22,4	10,6 – 22,3
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,01
I група після лікування	M±m	19,8±1,39	18,9±1,19
	коливання	16,7 – 27,9	15,9 – 25,4
	n=	8	8
	1. p<	0,5	0,05
	2. p<	0,05	0,5
II група до лікування	M±m	15,5±1,18	17,2±0,97
	коливання	9,9 – 20,5	9,8 – 19,7
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
II група після лікування	M±m	22,2±1,81	20,2±1,21
	коливання	18,6 – 28,9	16,4 – 23,6
	n=	10	10
	1. p<	0,5	0,5
	2. p<	0,01	0,1
	3. p<	0,5	0,5

6.2. Вуглеводний обмін у корів, хворих на кетоз, після їх лікування

Як видно із наведених у таблиці 6.3 результатів досліджень, після проведення медикаментозної терапії було встановлено вірогідне зростання

Таблиця 6.3.

Вміст глюкози та інсуліну у крові хворих корів до та після лікування

Група корів	Статистичні показники	Глюкоза, ммоль/л	Інсулін, пмоль/л
Клінічно здорові	M±m	2,73±0,09	115,6±11,13
	коливання	2,38 – 3,29	60,3 – 175,8
	n=	10	10
I група до лікування	M±m	1,96±0,083	43,5±4,43
	коливання	1,55 – 2,33	27,6 – 74,9
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
I група після лікування	M±m	2,37±0,174	122,9±6,65
	коливання	2,02 – 2,95	106,2 – 137,8
	n=	8	8
	1. p<	0,1	0,5
	2. p<	0,01	0,001
II група до лікування	M±m	1,89±0,108	43,0±3,92
	коливання	1,41 – 2,33	18,7 – 58,8
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
II група після лікування	M±m	3,04±0,196	167,2±37,40
	коливання	2,70 – 3,68	58,1 – 257,6
	n=	10	10
	1. p<	0,5	0,5
	2. p<	0,001	0,001
	3. p<	0,05	0,5

вмісту глюкози у сироватці крові корів до рівня здорових тварин. На шосту добу після початку лікування було встановлено нормалізацію концентрації глюкози та інсуліну у всіх тварин II-ої дослідної групи та у п'яти корів із восьми у I-ій групі. Загалом у першій дослідній групі вміст глюкози зріс на 20,9 % (p<0,15), а в другій – 60,8 % (p<0,001). Вміст інсуліну зріс у 2,8 та у 3,9 раза (p<0,001) відповідно (табл. 6.3). Слід звернути увагу на вірогідно

вищий вміст глюкози (на 28,3 %; $p < 0,05$) у плазмі крові корів, яким застосовували препарат “Ремівітал”, порівняно із групою тварин, яким застосовували традиційну терапію.

У результаті окиснення глюкози та амінокислот утворюється піруват. Його розпад залежить від доступу Оксигену в клітини. В анаеробних умовах піруват метаболізується до лактату, а в аеробних разом з іонами H^+ , він проникає в мітохондрії, де відбувається його перетворення в ацетил-КоА [533]. Проведені дослідження пірувату та лактату показали, що в крові корів, хворих на кетоз, їх вміст перевищував верхню межу фізіологічних коливань (табл. 6.4). Високий вміст пірувату та лактату пов’язаний з ураженням печінки, де відбуваються основні етапи їх метаболізму. Після проведення медикаментозної терапії було встановлено вірогідне зниження вмісту лактату та пірувату в крові корів як першої, так і другої дослідних груп. У крові тварин, яким застосовували препарати глюкози та пропіленгліколю, вміст пірувату знизився на 23,7 % ($p < 0,01$), а лактату – 47,5 % ($p < 0,001$). Однак, рівень цих метаболітів все ще перевищував показник групи здорових тварин (табл. 6.4): рівень пірувату – на 47,4 % ($p < 0,001$), лактату – у 2,7 раза ($p < 0,001$). У крові корів, яким застосовували Ремівітал в поєднанні з пропіленгліколем, вміст пірувату знизився на 29,5 % ($p < 0,01$), а лактату – у 3,8 раза ($p < 0,001$). Недивлячись на це, рівень пірувату в крові окремих тварин також перевищував рівень здорових тварин. Середня концентрація пірувату у крові корів другої групи була вищою, порівняно з групою здорових корів, на 42,2 % ($p < 0,05$), а лактату – не відрізнялася (табл. 6.4).

Звертає на себе увагу (табл. 6.4) нижчий рівень лактату після лікування (на 55 %; $p < 0,001$) в крові корів другої дослідної групи, порівняно з першою.

Окремо слід звернути увагу (рис. 6.2) на лактат-піруватне співвідношення, яке знизилося на 21,9 % ($p < 0,5$) у крові корів першої дослідної групи та 62 % ($p < 0,001$) – другої, що свідчить про зниження

активності анаеробних процесів та зростання аеробних в організмі дослідних тварин.

Таблиця 6.4.

**Вміст пірувату та лактату в крові хворих корів
до та після лікування**

Група корів	Статистичні показники	Піруват, мкмоль/л	Лактат, ммоль/л
Клінічно здорові	M±m	139,5±9,09	1,32±0,104
	коливання	101,8 – 185,4	0,84 – 1,75
	n=	10	10
I група до лікування	M±m	269,6±11,68	6,89±0,577
	коливання	212,4 – 344,9	5,29 – 9,30
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
I група після лікування	M±m	205,6±11,01	3,62±0,250
	коливання	174,5 – 238,7	2,74 – 3,72
	n=	8	8
	1. p<	0,001	0,001
	2. p<	0,01	0,001
II група до лікування	M±m	281,6±14,03	6,22±0,496
	коливання	205,8 – 312,6	4,33 – 9,22
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
II група після лікування	M±m	198,4±23,51	1,63±0,120
	коливання	139,5 – 266,8	0,88 – 2,15
	n=	10	10
	1. p<	0,05	0,1
	2. p<	0,01	0,001
	3. p<	0,5	0,001

Отже, після 5-добового застосування медикаментозної терапії, встановлено нормалізацію показників вуглеводного обміну в більшості досліджених тварин, що проявлялося вірогідним збільшенням у крові вмісту глюкози, інсуліну, зменшенням пірувату та лактату. Лактат-піруватне співвідношення знизилося на 21,9 % ($p<0,5$) у крові корів за традиційної

схеми лікування та на 62 % ($p < 0,001$) у разі застосування Ремівіталу. За проведення порівняння ефективності двох застосованих схем лікування корів, хворих на кетоз, було встановлено, що препарат “Ремівітал” в поєднанні зі згодовуванням пропіленгліколю є більш ефективним, ніж розчин глюкози, інсулін та пропіленгліколь, оскільки у трьох із восьми тварин все ще реєструвалися ознаки гіпоглікемії та гіпоінсулінемії.

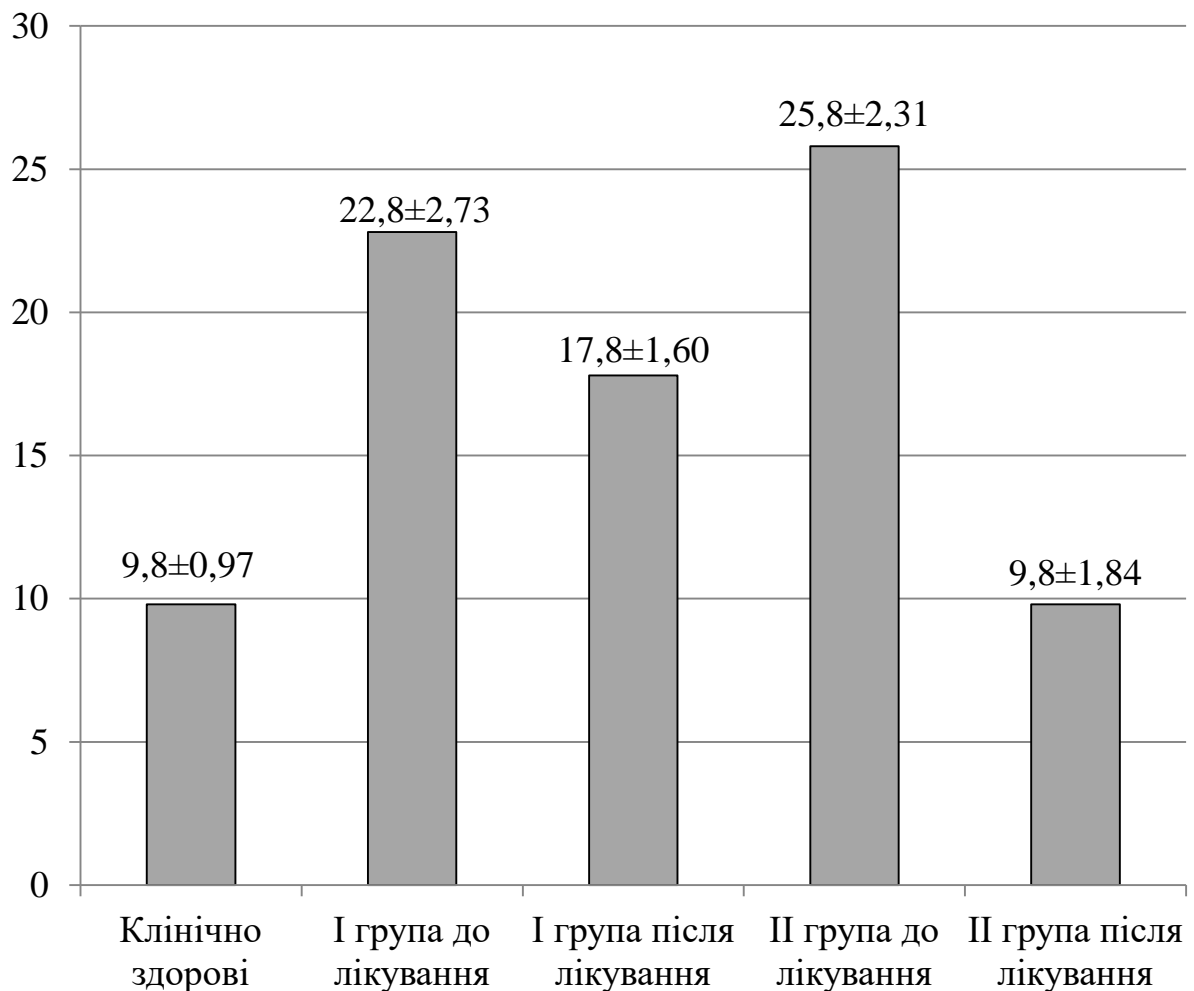


Рисунок 6.2. Відношення лактату до пірувату в крові хворих корів до та після лікування, $n=8-10$

6.3. Дослідження показників ліпідного обміну у корів за лікування кетозу

Одним із найбільш інформативних показників обміну ліпідів у організмі є вміст холестеролу в сироватці крові. Як видно із наведених у

таблиці 6.5 даних, у сироватці крові корів, хворих на кетоз, концентрація загального холестеролу зросла в 1,6–1,7 раза ($p < 0,001$). Це є свідченням розвитку ліпомобілізаційного синдрому та зниження функціонального стану печінки, оскільки вона є основним органом, де відбувається етерифікація холестеролу. На шосту добу після початку протикетозної терапії було зареєстровано зниження на 42 % ($p < 0,001$) концентрації загального холестеролу в сироватці крові корів першої дослідної групи та на 52 % ($p < 0,001$) – другої.

Таблиця 6.5.

**Вміст загального та етерифікованого холестеролу в сироватці крові
хворих корів до та після лікування, ммоль/л**

Група корів	Статистичні показники	Загальний	Етерифікований
Клінічно здорові	M±m	3,1±0,23	1,8±0,05
	коливання	1,8 – 4,5	1,6 – 2,0
	n=	10	10
І група до лікування	M±m	5,0±0,23	1,6±0,14
	коливання	3,7 – 5,7	1,0 – 2,2
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,5
І група після лікування	M±m	2,9±0,14	2,0±0,17
	коливання	2,5 – 3,2	1,61 – 2,52
	n=	8	8
	1. p<	0,5	0,5
	2. p<	0,001	0,1
II група до лікування	M±m	5,2±0,22	1,6±0,10
	коливання	3,7 – 6,0	1,3 – 2,2
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,1
II група після лікування	M±m	2,5±0,09	2,2±0,17
	коливання	2,2 – 2,7	1,72 – 2,70
	n=	10	10
	1. p<	0,05	0,05
	2. p<	0,001	0,05
	3. p<	0,05	0,5

Рівень етерифікованої фракції холестеролу у сироватці крові корів 2 групи зріс на 37,5 % ($p < 0,05$). Зниження вмісту загального холестеролу, на нашу думку, пов'язано зі зменшенням активності ліполізу та глюконеогенезу, а також покращенням жовчовиділення.

Зростання вмісту етерифікованого холестеролу у сироватці крові корів зумовлено відновленням функціонального стану печінки, де відбувається ця реакція. Відповідно зріс індекс етерифікований/загальний холестерол із $0,32 \pm 0,017$ у корів, хворих на кетоз, до $0,68 \pm 0,075$ ($p < 0,001$) та $0,89 \pm 0,102$ ($p < 0,001$) відповідно у корів першої та другої дослідної груп, що є сприятливою прогностичною ознакою (рис. 6.3).

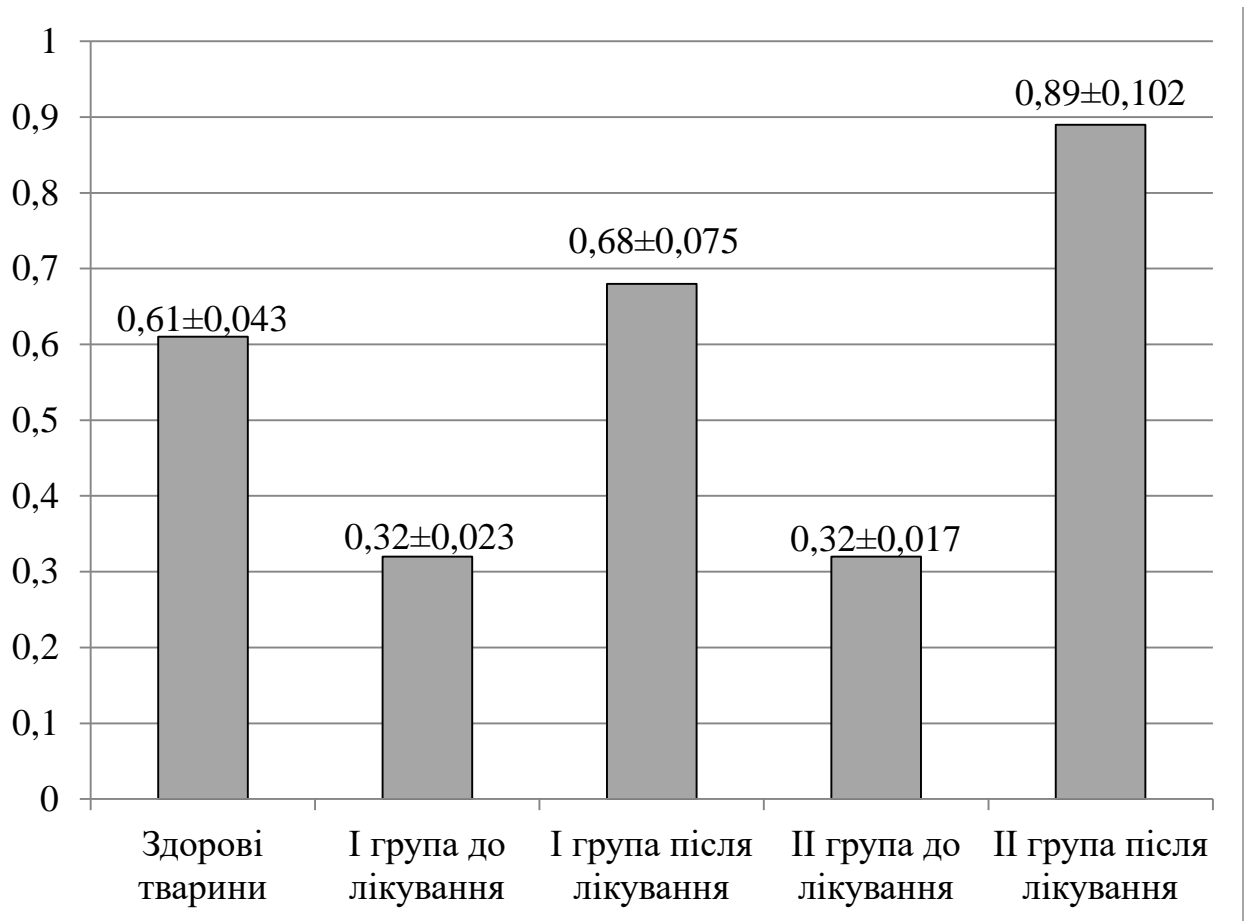


Рисунок 6.3. Відношення етерифікованого до загального холестеролу у сироватці крові хворих корів до та після лікування, $n=8-10$

Про зниження рівня ліполізу в корів після лікування свідчить зниження рівня триацилгліцеролів та неетерифікованих жирних кислот: після

застосування традиційної схеми концентрація триацилгліцеролів у сироватці крові корів знизилася у 1,8 раза ($p < 0,001$), а неетерифікованих жирних кислот – на 31,1 % ($p < 0,01$; табл. 6.6). Після застосування запропонованої схеми лікування вміст даних метаболітів знизився у 2,5 рази ($p < 0,001$) та 41,9 % ($p < 0,001$) відповідно. Вміст неетерифікованих жирних кислот у сироватці крові корів другої дослідної групи вірогідно не відрізнявся від показника, отриманого від здорових тварин, а порівняно із групою тварин, які отримували традиційні протикетозні препарати, був дещо нижчим.

Таблиця 6.6.

Вміст триацилгліцеролів та неетерифікованих жирних кислот у сироватці крові хворих корів до та після лікування, ммоль/л

Група корів	Статистичні показники	Триацил-гліцероли	НЕЖК
Клінічно здорові	M±m	0,24±0,011	0,66±0,064
	коливання	0,18 – 0,30	0,39 – 1,06
	n=	10	10
І група до лікування	M±m	0,67±0,06	1,19±0,097
	коливання	0,35 – 0,92	0,69 – 1,66
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
І група після лікування	M±m	0,37±0,039	0,82±0,075
	коливання	0,28 – 0,49	0,62 – 1,04
	n=	8	8
	1. p<	0,01	0,5
	2. p<	0,001	0,01
II група до лікування	M±m	0,73±0,08	1,17±0,094
	коливання	0,35 – 0,95	0,81 – 1,66
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
II група після лікування	M±m	0,29±0,059	0,68±0,059
	коливання	0,20 – 0,52	0,48 – 0,83
	n=	10	10
	1. p<	0,5	–
	2. p<	0,001	0,001
	3. p<	0,5	0,5

За проведення дослідження вмісту фосфоліпідів було встановлено, що найнижчий їх рівень було зареєстровано у плазмі крові корів, хворих на кетоз (табл. 6.7). Після лікування рівень фосфоліпідів зріс на 70,9 % ($p < 0,001$) у

Таблиця 6.7.

**Вміст фосфоліпідів у плазмі крові хворих корів
до та після лікування, ммоль/л**

Група корів	Статистичні показники	Фосфоліпіди
Клінічно здорові	M±m	1,68±0,124
	коливання	0,84 – 2,33
	n=	10
I група до лікування	M±m	0,79±0,072
	коливання	0,52 – 1,19
	n=	10
	1. p<	0,001
I група після лікування	M±m	1,35±0,079
	коливання	0,85 – 1,57
	n=	8
	1. p<	0,05
	2. p<	0,001
II група до лікування	M±m	0,81±0,052
	коливання	0,63 – 1,09
	n=	10
	1. p<	0,001
II група після лікування	M±m	1,58±0,033
	коливання	1,40 – 1,72
	n=	10
	1. p<	0,5
	2. p<	0,001
	3. p<	0,05

сироватці крові корів першої дослідної групи та на 95,1 % ($p < 0,001$) – другої. Отримані результати свідчать про покращення метаболізму в печінці дослідних корів та нормалізацію рівня ліпотропних речовини, які є донорами метильних груп, що беруть безпосередню участь у синтезі фосфоліпідів (холін, серин і метіонін), або речовин, які сприяють синтезу цих сполук (ціанокобаламін). Концентрація фосфоліпідів у плазмі крові корів другої

дослідної групи вірогідно не відрізнялася від показника, отриманого від здорових тварин ($p < 0,5$) та перевищувала на 17 % ($p < 0,05$) показник корів першої групи. У першій дослідній групі, після лікування, концентрація фосфоліпідів була нижчою на 19,6 % ($p < 0,05$), порівняно зі здоровими тваринами.

При проведенні досліджень фракційного складу фосфоліпідів було встановлено, що зростання відбулося, в основному, за рахунок фосфатидилетаноламіну та кардіоліпину (табл. 6.8): після застосування запропонованої терапії рівень фосфатидилетаноламіну зріс більш ніж удвічі ($p < 0,001$), а кардіоліпину – на 83,3 % ($p < 0,01$). За умови застосування традиційної схеми лікування було встановлено зростання вмісту не лише фосфатидилетаноламіну (на 47,1 %; $p < 0,05$) та кардіоліпину (на 33,8 %), а й фосфатидилінозиту (на 32,3 %; $p < 0,05$). У основі встановлених нами змін фосфатидилінозиту може лежати зниження швидкості рецептор-опосередкованого гідролізу фосфатидилінозиту фосфоліпазою С, яка у значній кількості входить у склад гепатоцитів [534, 535]. Відповідно за умови більш довготривалого відновлення структурного та функціонального стану печінки існує дефіцит фосфоліпази С. Концентрація фосфатидилінозиту в плазмі крові корів, яким застосовували препарат “Ремівітал” знизилася на 42,9 % ($p < 0,001$). Слід звернути увагу на те, що концентрація фосфатидилетаноламіну в плазмі крові корів після традиційного лікування була вірогідно нижчою (на 35,3 %; $p < 0,01$), а фосфатидилінозиту вищою (у 2,3 раза; $p < 0,001$), порівняно з результатом після запропонованого лікування. Також вищим був вміст фосфатидилсерину (на 65,5 %; $p < 0,01$) та фосфатидилхоліну (на 61,9 %; $p < 0,01$). Зростання рівня фосфатидилетаноламіну пов’язано з тим, що він залучений до посилення фізіологічних процесів щодо дезінтоксикації, енергетичного обміну, активації ліпази та регуляції активності різних трансмембранних протеїнів [466].

Таблиця 6.8.

Фракційний склад фосфоліпідів у плазмі крові хворих корів до та після лікування, n=8 – 10, %

Показник		Клінічно здорові корови	I група		II група	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лізолецитин	M±m	15,9±1,18	18,2±0,64	11,4±0,79	18,5±0,73	10,3±1,04
	колив.	10,6 – 23,0	15,6 – 21,9	9,6 – 15,7	14,5 – 20,8	6,4 – 16,6
	p< ¹	-	0,5	0,01	0,1	0,01
	p< ²	-	-	0,001	-	0,001
Сфінгомієлін	M±m	26,4±1,12	28,0±0,80	25,0±2,60	27,4±0,84	25,6±2,47
	колив.	18,3 – 30,9	22,9 – 31,9	12,1 – 37,9	21,9 – 30,2	17,5 – 29,2
	p< ¹	-	0,5	0,5	0,5	0,05
	p< ²	-	-	0,5	-	0,5
Фосфатидилсерин	M±m	2,7±0,21	5,8±0,47	4,8±0,70	5,7±0,47	2,9±0,23**
	колив.	1,5 – 3,6	2,1 – 7,1	2,8 – 8,9	2,0 – 7,2	1,6 – 4,0
	p< ¹	-	0,001	0,01	0,001	0,5
	p< ²	-	-	0,5	-	0,001
Фосфатидилхолін	M±m	2,0±0,26	5,6±0,46	3,4±0,37	5,6±0,48	2,1±0,23**
	колив.	0,9 – 2,9	3,6 – 7,5	1,8 – 5,2	3,5 – 7,5	1,6 – 3,3
	p< ¹	-	0,001	0,01	0,001	0,05
	p< ²	-	-	0,01	-	0,001
Фосфатидилінозитол	M±m	9,1±0,79	13,3±1,18	17,6±1,18	13,3±1,19	7,6±0,83***
	колив.	6,0 – 13,4	8,3 – 15,0	11,0 – 21,5	8,4 – 20,3	4,4 – 10,9
	p< ¹	-	0,01	0,001	0,01	0,5
	p< ²	-	-	0,05	-	0,001
Фосфатидилетаноламін	M±m	22,1±1,35	12,1±1,04	17,8±1,78	12,2±1,23	27,5±2,58**
	колив.	14,5 – 27,9	8,5 – 15,7	10,5 – 27,2	7,7 – 18,9	12,5 – 29,9
	p< ¹	-	0,001	0,1	0,001	0,1
	p< ²	-	-	0,05	-	0,001
Кардіоліпін	M±m	11,7±0,81	8,0±0,61	10,7±2,26	8,4±0,74	15,4±1,86
	колив.	6,4 – 15,4	5,1 – 10,6	6,6 – 26,2	5,1 – 13,1	9,1 – 26,5
	p< ¹	-	0,01	0,5	0,01	0,1
	p< ²	-	-	0,5	-	0,01
Фосфатидна кислота	M±m	10,2±1,12	9,1±0,69	9,2±1,44	9,0±0,78	8,6±1,04
	колив.	6,1 – 18,3	6,7 – 14,3	6,4 – 18,4	6,3 – 14,5	4,9 – 12,7
	p< ¹	-	0,5	0,5	0,5	0,5
	p< ²	-	-	0,05	-	0,5

Примітки: 1. * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001, порівняно із I-ою групою;

2. p<¹ – різниця вірогідна порівняно із здоровими тваринами;

3. p<² – різниця вірогідна порівняно із хворими тваринами до лікування.

Як видно із даних таблиці 6.8, після лікування корів, хворих на кетоз, у плазмі крові тварин другої дослідної групи відбулося вірогідне зниження вмісту лізолецитину (на 44,3 %; $p < 0,001$), фосфатидилсерину (на 49,1 %; $p < 0,001$) та фосфатидилхоліну (на 62,5 %; $p < 0,001$). Концентрація даних фосфоліпідів вірогідно не відрізнялася від групи здорових корів. Такі зміни свідчать про нормалізацію метаболізму даних сполук, пов'язану із однієї сторони із зниженням ліполізу, з іншої – із відновленням функціонального стану печінки. У плазмі крові корів першої дослідної групи рівень лізолецитину знизився на 37,4 % ($p < 0,001$), фосфатидилсерину – на 17,2 %, а фосфатидилхоліну – на 39,2 % ($p < 0,001$), що, також, є свідченням ефективності застосованої схеми лікування. Однак, важливо зазначити, що концентрація окремих фракцій фосфоліпідів все ще вірогідно перевищувала рівень у здорових тварин, зокрема, фосфатидилсерину – на 77,8 % ($p < 0,01$), фосфатидилхоліну – у 1,7 раза ($p < 0,01$), а фосфатидилінозитолу – у 1,9 раза ($p < 0,001$). Після застосування альтернативної схеми лікування рівень даних метаболітів, порівняно зі групою здорових корів, знаходився в межах статистичної похибки.

Рівень сфінгомієліну та фосфатидної кислоти залишився на попередньому рівні та вірогідно не відрізнявся між різними групами тварин.

Одним із найбільш інформативних показників функціонального стану печінки є вміст сироваткового білірубіну, оскільки саме в печінці відбуваються основні етапи метаболізму білірубіну. Як видно із наведених у таблиці 6.9 даних, після лікування було зареєстровано вірогідне зниження рівня загального білірубіну в сироватці крові тварин дослідних груп: після застосування традиційної схеми лікування на 35,3 % ($p < 0,001$), запропонованої – 43 % ($p < 0,001$). Виходячи з наведених у таблиці меж коливання показника, після лікування концентрація загального білірубіну у крові все ще перевищувала верхню межу норми у разі застосування глюкози, інсуліну та пропіленгліколю. Концентрація білірубіну в сироватці крові була

вищою у 2,3 раза ($p < 0,001$) порівняно з групою здорових корів. У переважній більшості корів другої дослідної групи рівень білірубину нормалізувався.

Таблиця 6.9.

**Вміст білірубину в сироватці крові хворих корів
до та після лікування, мкмоль/л**

Група корів	Статистичні показники	Загальний	Кон'югований
Клінічно здорові	M±m	3,3±0,32	0,9±0,10
	коливання	1,5 – 5,1	0,5 – 1,5
	n=	10	10
І група до лікування	M±m	11,9±0,55	4,1±0,27
	коливання	8,8 – 14,2	3,1 – 5,3
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
І група після лікування	M±m	7,7±0,40	2,5±0,20
	коливання	6,95 – 9,12	1,96 – 3,07
	n=	8	8
	1. p<	0,001	0,001
	2. p<	0,001	0,001
II група до лікування	M±m	12,1±0,50	4,3±0,23
	коливання	9,8 – 14,5	3,1 – 5,3
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
II група після лікування	M±m	6,9±0,73	1,8±0,29
	коливання	4,12 – 8,17	1,1 – 2,69
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,01
	2. p<	0,001	0,001
	3. p<	0,5	0,1

Примітки: У цій та наступних таблицях:

1. p< – ступінь вірогідності, порівняно із здоровими коровами;
2. p< – ступінь вірогідності, до лікування;
3. p< – ступінь вірогідності, до I групи.

Крім вмісту загального білірубину знизилася також концентрація кон'югованого (табл. 6.9): у першій дослідній групі в 1,6 раза ($p < 0,001$), другій – 2,4 раза ($p < 0,001$). Недивлячись на значне зниження білірубину в сироватці крові корів після традиційного лікування, порівняно зі здоровими

тваринами, його концентрація була вірогідно вищою (у 2,8 раза; $p < 0,001$; табл. 6.9). За умови застосування запропонованої схеми лікування рівень кон'югованого білірубину в сироватці крові корів вірогідно не відрізнявся від групи здорових тварин. Виключення склала одна тварина з даної групи, в якій рівень кон'югованого білірубину на $0,67$ мкмоль/л перевищив верхню межу фізіологічних коливань. Виходячи з отриманих результатів, можна зробити висновок про покращення білірубіносинтезувальної та білірубіновидільної функцій печінки після проведених лікувальних заходів.

Проведені дослідження молока, отриманого від дослідних корів, свідчать про нормалізацію вмісту жиру після застосування лікування (рис. 6.4). У першій дослідній групі концентрація жиру в молоці знизилася на $33,3\%$ ($p < 0,001$), другій – на $40,2\%$ ($p < 0,001$). Отримані результати свідчать про зниження активності ліпомобілізації в організмі корів.

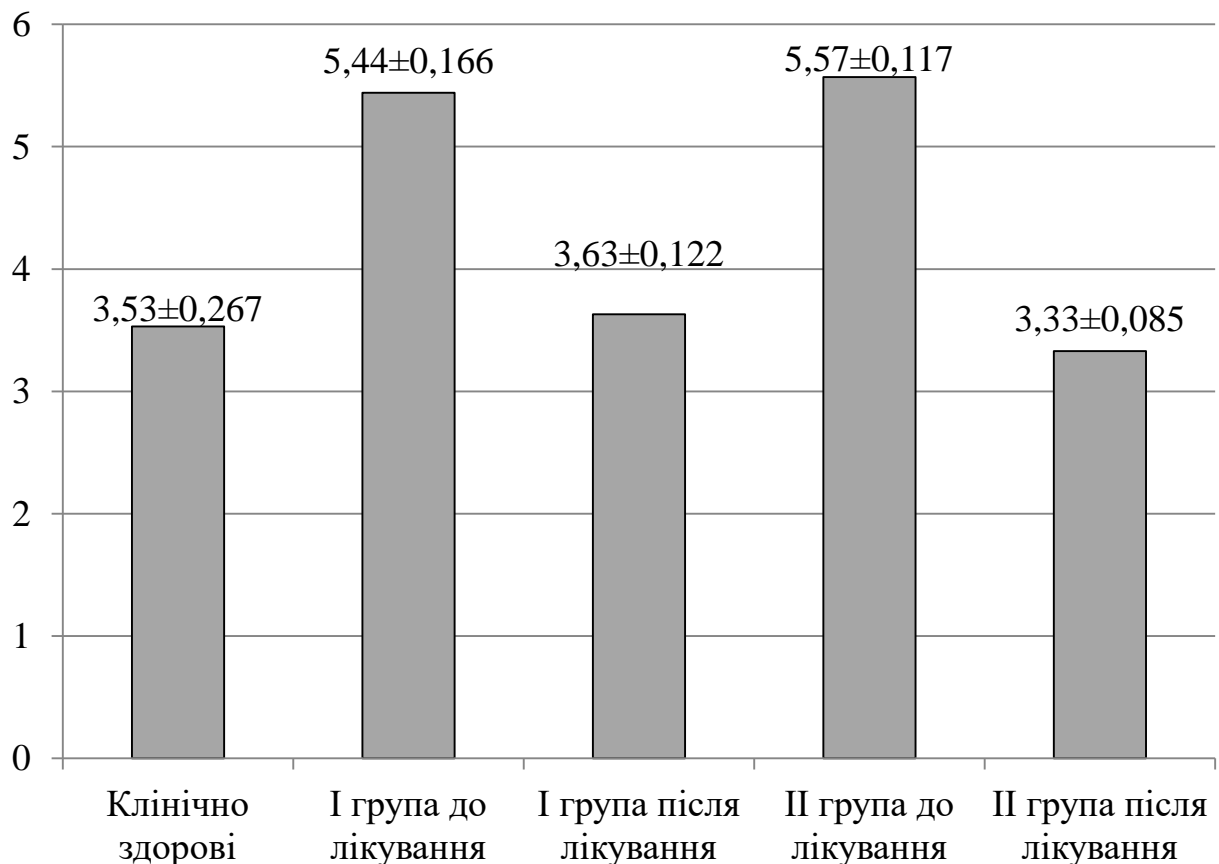


Рисунок 6.4. Вміст жиру у молоці хворих корів до та після лікування, %, $n=8-10$

Більш інформативним показником розвитку ліпомобілізаційного синдрому є відношення жиру до протеїну в молоці. Відношення вище 1,5 свідчить про посилення ліпомобілізації. Як видно із наведених на рисунку 6.5 даних, відношення жиру до протеїну знизилося після лікування на 27,2 і 37,4 % ($p < 0,001$) відповідно у першій та другій дослідних групах.

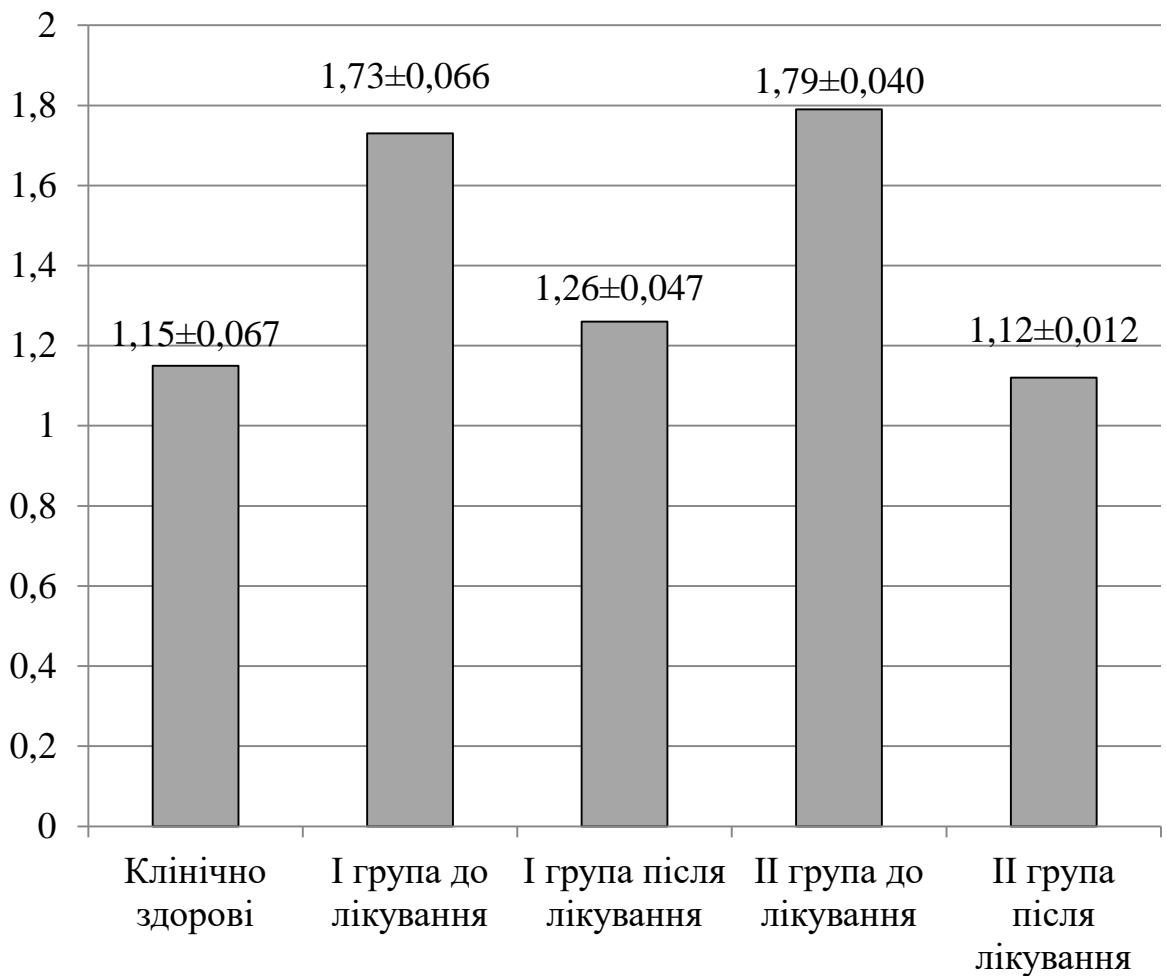


Рисунок 6.5. Відношення жиру до протеїну в молоці хворих корів до та після лікування, $n=8-10$

Підсумовуючи вище викладений матеріал, можна сказати, що після застосованого лікування відбулася нормалізація досліджених показників ліпідного обміну в більшості тварин. Зокрема, було встановлено зниження концентрації загального холестеролу та зростання етерифікованого. Відповідно зріс індекс етерифікований/загальний холестерол із 0,3 у хворих на кетоз корів до 0,7 та 0,9 відповідно у корів першої та другої дослідної

груп, що є сприятливою прогностичною ознакою. Крім цього було встановлено зниження концентрації триацилгліцеролів і неетерифікованих жирних кислот на фоні зростання рівня фосфоліпідів. Проведені дослідження фракційного складу фосфоліпідів плазми крові показали зростання вмісту фосфатидилетаноламіну і кардіоліпину та зниження до нормального рівня лізолецитину, фосфатидилсерину та фосфатидилхоліну. Однак після застосування традиційного лікування концентрація окремих фракцій фосфоліпідів була все ще високою. Отримані результати дослідження білірубіну свідчать про покращення білірубінсинтезувальної та видільної функції печінки. Отримані результати дослідження молока свідчать про зниження активності ліпомобілізації, що видно із вірогідного ($p < 0,001$) зниження вміст жиру та відношення жиру до протеїну: після лікування відношення знизилася із 1,7–1,8 у хворих корів до 1,1–1,3.

Порівнюючи отримані результати показників крові та молока корів першої і другої дослідної груп було встановлено, що застосування схеми лікування із ремівіталу та пропіленгліколю дозволяє більш ефективно нормалізувати показники ліпідного обміну. Про це свідчить вірогідно нижчий вміст сироваткового загального холестеролу, фосфатидилінозиту, фосфатидилсерину, фосфатидилхоліну, кон'югованого білірубіну та вищий загального вмісту фосфоліпідів, фосфатидилетаноламін і кардіоліпину. Після застосування традиційної схеми лікування вміст білірубіну та фосфатидилсерину, фосфатидилхоліну і фосфатидилінозиту все ще був високим. Крім цього, у частини корів даної дослідної групи було зареєстровано занижений рівень фосфоліпідів.

6.4. Протеїновий обмін у корів, після їх лікування

Проведений аналіз результатів лабораторних досліджень вказує на зниження вмісту загального протеїну в сироватці крові корів, яким застосовували препарат “Ремівітал” в поєднанні зі згодовуванням

пропіленгліколю (на 10,3 %; $p < 0,001$; табл. 6.10). Судячи із встановлених коливань величини даного показника між тваринами другої дослідної групи, можна стверджувати про нормалізацію вмісту загального протеїну в сироватці крові корів після їх лікування за запропонованою схемою лікування. У сироватці крові корів після застосування традиційної схеми лікування було встановлено тенденцію до зниження рівня загального протеїну, однак зниження було в межах статистичної похибки, а абсолютний рівень показника у п'яти із восьми досліджених корів свідчив про наявність гіперпротеїнемії. Так, після лікування, порівняно із групою здорових тварин,

Таблиця 6.10.

**Вміст загального протеїну в сироватці крові хворих корів
до та після лікування, г/л**

Група корів	Статистичні показники	Загальний протеїн
Клінічно здорові	$M \pm m$	75,9 \pm 1,29
	коливання	70,0 – 81,4
	n=	10
I група до лікування	$M \pm m$	88,1 \pm 1,04
	коливання	86,1 – 93,4
	n=	10
	1. $p <$	0,001
I група після лікування	$M \pm m$	85,0 \pm 1,55
	коливання	79,8 – 92,8
	n=	8
	1. $p <$	0,001
	2. $p <$	0,5
II група до лікування	$M \pm m$	89,0 \pm 1,08
	коливання	82,0 – 93,4
	n=	10
	1. $p <$	0,001
II група після лікування	$M \pm m$	79,8 \pm 1,44
	коливання	70,0 – 85,2
	n=	10
	1. $p <$	0,1
	2. $p <$	0,001
	3. $p <$	0,05

рівень сироваткового протеїну був вищим на 12 % ($p < 0,05$; табл. 6.10).

Високий рівень сироваткового протеїну після лікування корів за допомогою традиційної схеми, пов'язаний із високим вмістом глобулінів (табл. 6.11). Недивлячись на те, що концентрація сироваткових глобулінів за

Таблиця 6.11.

**Вміст альбумінів та глобулінів в сироватці крові хворих корів
до та після лікування кетозу, г/л**

Група корів	Статистичні показники	Альбуміни	Глобуліни	Альб./Глоб.
Клінічно здорові	M±m	32,9±1,24	43,0±1,11	0,77±0,045
	коливання	28,1 – 40,3	36,5 – 46,4	0,67 – 0,93
	n=	10	10	10
I група до лікування	M±m	25,6±1,03	62,5±1,08	0,41±0,021
	коливання	20,9 – 31,4	58,1 – 66,3	0,33 – 0,52
	n=	10	10	10
	1. p<	0,001	0,001	0,001
I група після лікування	M±m	32,6±1,33	52,4±0,56	0,62±0,025
	коливання	28,2 – 39,0	50,7 – 54,8	0,53 – 0,72
	n=	8	8	8
	1. p<	0,5	0,001	0,01
	2. p<	0,001	0,001	0,001
II група до лікування	M±m	26,2±0,97	62,9±1,03	0,42±0,019
	коливання	21,7 – 30,5	59,7 – 68,3	0,33 – 0,50
	n=	10	10	10
	1. p<	0,001	0,001	0,001
II група після лікування	M±m	32,3±0,81	47,5±1,09	0,68±0,022
	коливання	29,6 – 37,9	39,6 – 51,9	0,60 – 0,82
	n=	10	10	10
	1. p<	0,005	0,05	0,1
	2. p<	0,001	0,001	0,001
	3. p<	–	0,001	0,1

період лікування знизилася на 16,2 % ($p < 0,001$), їх рівень все ще був вищим на 21,9 % ($p < 0,001$), порівняно із показником, отриманим в групі здорових корів. Однак було встановлено нормалізацію вмісту альбумінів, що є

сприятливою ознакою. Після лікування абсолютний вміст альбуміну зріс на 27,3 % ($p < 0,001$) та не виходив за межі фізіологічних коливань в усіх тварин даної дослідної групи.

За умови застосування альтернативної схеми протикетозної терапії було встановлено зниження вмісту глобулінів у сироватці крові корів (на 24,5 %; $p < 0,001$; табл. 6.11) та зростання альбумінів (на 23,3 %; $p < 0,001$) до рівня фізіологічного показника, що свідчить про нормалізацію протеїнового метаболізму, недивлячись на вищий, порівняно із здоровими тваринами, вміст глобулінів (на 10,5 %; $p < 0,05$; табл. 6.11). Вміст глобулінів у сироватці крові корів другої дослідної групи, порівняно із першою, був на 9,4 % ($p < 0,001$) нижчим.

Зростання рівня альбумінів та зниження глобулінів спричинило зростання альбуміно-глобулінового коефіцієнту (табл. 6.11). У першій дослідній групі коефіцієнт зріс на 51,2 % ($p < 0,001$) до рівня $0,62 \pm 0,025$, а в другій – 61,9 % ($p < 0,001$) до $0,68 \pm 0,022$, порівняно із 0,41–0,42 перед початком лікування, що є прогностично сприятливо.

Проведені дослідження фракційного складу глобулінів сироватки крові корів, яких лікували за традиційною схемою, показали вірогідно вищий, порівняно зі здоровими тваринами, вміст протеїнів альфа- та гамма-глобулінового спектру (на 41,3 та 30,8 % відповідно; $p < 0,001$; табл. 6.12). Порівняно із початком лікування вміст бета-глобулінів знизився на 34,4 % ($p < 0,001$), а гамма-глобулінів – на 30,8 % ($p < 0,1$). Рівень альфа-глобулінової фракції змінився незначно. Після застосування запропонованої схеми лікування було отримано подібні зміни. Порівняно з початком лікування, вміст бета-глобулінів знизився на 15,3 % ($p < 0,001$), а гамма-глобулінів – на 33,4 % ($p < 0,001$). Крім цього, було встановлено зниження концентрації протеїнів і альфа-глобулінової фракції (на 18,4 %; $p < 0,05$). До гамма-глобулінової фракції сироватки крові входять не лише імунокомпетентні протеїни, а й ліпіди низької та дуже низької щільності [106], відповідно

Таблиця 6.12.

**Вміст глобулінових фракцій в сироватці крові хворих корів
до та після лікування, г/л**

Група корів	Статистичні показники	α -глобуліни	β -глобуліни	γ -глобуліни
Клінічно здорові	M \pm m	10,4 \pm 0,62	10,7 \pm 0,76	21,9 \pm 0,86
	коливання	7,7 – 13,9	7,5 – 15,7	19,1 – 28,9
	n=	10	10	10
I група до лікування	M \pm m	15,2 \pm 1,20	18,0 \pm 0,81	29,3 \pm 1,45
	коливання	12,1 – 23,2	16,2 – 24,2	23,5 – 38,7
	n=	10	10	10
	1. p<	0,01	0,001	0,001
I група після лікування	M \pm m	14,7 \pm 0,72	11,8 \pm 0,63	25,9 \pm 0,95
	коливання	11,3 – 18,0	9,8 – 15,3	20,4 – 29,8
	n=	8	8	8
	1. p<	0,001	0,5	0,01
	2. p<	0,5	0,001	0,1
II група до лікування	M \pm m	15,7 \pm 1,28	17,7 \pm 0,40	29,6 \pm 1,51
	коливання	11,5 – 24,7	16,2 – 19,9	23,1 – 39,8
	n=	10	10	10
	1. p<	0,01	0,001	0,001
II група після лікування	M \pm m	12,8 \pm 0,43	15,0 \pm 0,59	19,7 \pm 1,18
	коливання	11,1 – 16,1	11,8 – 17,3	13,1 – 24,1
	n=	10	10	10
	1. p<	0,01	0,001	0,5
	2. p<	0,05	0,01	0,001
	3. p<	0,05	0,01	0,001

значне зниження рівня цієї фракції з однієї сторони пов'язано зі зниженням рівня загального протеїну, з другої – з активним використанням в першу чергу ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності. Крім того, зниження рівня гамма-глобулінів може бути спричинено зниженням концентрації ферумтранспортуючих протеїнів, які відносяться до гаптаглобінової фракції

[536], яку ми віднесли до гамма-глобулінів. Опосередковано це підтверджується дослідженням рівня Феруму, який зріс (табл. 6.2). За низького рівня Феруму організм намагається збільшити рівень протеїнів, які можуть його зв'язувати [106].

Рівень бета-глобулінів у сироватці крові корів другої дослідної групи був на 40,2 % ($p < 0,001$) вищим за рівень у здорових корів та на 27,1 % ($p < 0,01$) за рівень у корів першої дослідної групи. На нашу думку, основною причиною високого рівня бета-глобулінів можуть бути залишкові явища ліпомобілізації. Відомо [536–539], що основну частину протеїнів даної фракції складають бета-ліпопротеїни (високої щільності), які беруть участь у транспорті ліпідів. Молочна залоза майже не засвоює неетерифіковані жирні кислоти крові. 95 % жирних кислот вона отримує у вигляді триацилгліцеролів ліпідів дуже низької щільності.

Вміст протеїнів альфа-глобулінової фракції сироватки крові після застосування запропонованої схеми лікування був на 12,9 % ($p < 0,01$) нижчим, ніж після застосування традиційного лікування, а гамма-глобулінів – на 23,9 % вищим ($p < 0,001$; табл. 6.12).

Протеїновий обмін залежить від синтезу в організмі тварин глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди, перш за все кортизол, індукують всі ключові ензими глюконеогенезу і забезпечують цей процес вихідними сполуками та знижують потребу тканин у глюкозі, тим самим, підвищуючи її рівень в крові [304, 455]. У свою чергу, це допомагає боротися організму зі стресами, підтримувати певний рівень глюкози в крові, навіть за недостатнього надходження вуглеводів. Проведені нами дослідження показали (табл. 6.13), що після курсу лікування концентрація кортизолу в плазмі крові корів першої дослідної групи знизилася на 30,3 % ($p < 0,001$), а другої – 45 % ($p < 0,001$). Як видно із даних таблиці 6.13, після застосування традиційної протикетозної терапії рівень кортизолу в плазмі крові корів був

на 18,6 % вищим за показник здорових корів та на 34,5 % ($p < 0,05$), порівняно із коровами, яким застосовували запропоновану схему лікування.

Таблиця 6.13.

**Вміст кортизолу в плазмі крові хворих корів
до та після лікування, нмоль/л**

Група корів	Статистичні показники	Кортизол
Клінічно здорові	M±m	83,2±11,05
	коливання	27,6 – 102,1
	n=	10
I група до лікування	M±m	141,6±8,20
	коливання	90,8 – 165,1
	n=	10
	1. p<	0,001
I група після лікування	M±m	98,7±6,42
	коливання	83,6 – 119,7
	n=	8
	1. p<	0,5
	2. p<	0,001
II група до лікування	M±m	133,5±9,07
	коливання	90,8 – 176,9
	n=	10
	1. p<	0,01
II група після лікування	M±m	73,4±8,64
	коливання	48,0 – 92,5
	n=	10
	1. p<	0,5
	2. p<	0,001
	3. p<	0,05

Стимулюючи розпад протеїнів, кортизол сприяє вивільненню амінокислот, які є важливими елементами глюконеогенезу, оскільки, вуглецевий залишок амінокислот складає від 15 до 35 % глюконеогенезу [106].

Отримані нами результати досліджень вказують на те, що застосування протикетозної терапії спричинило низку змін вмісту вільних амінокислот у

Таблиця 6.14.

**Вміст кетогенних амінокислот та метіоніну у плазмі крові хворих корів
до та після лікування, n=8 – 10, мкмоль/л**

Показник		Клінічно здорові корови	І група (традиційна схема)			ІІ група (Ремівітал)		
			До лікування	Після лікування	p<	До лікування	Після лікування	p<
Лейцин	M±m	48,6±1,15	78,6±2,94 ^{°°°}	59,1±3,11 ^{°°}	0,001	81,8±3,95 ^{°°°}	53,2±2,27	0,001
	колив.	46,8 – 57,7	67,4 – 93,4	45,5 – 70,9		63,4 – 104,9	40,7 – 63,5	
Лізин	M±m	56,6±3,99	59,3±2,17	42,4±6,10	0,01	61,3±2,66	71,9±2,13 ^{°°***}	0,01
	колив.	47,6 – 87,6	49,8 – 70,1	30,2 – 80,4		50,5 – 71,2	60,2 – 80,4	
Тирозин	M±m	28,9±1,26	33,5±1,64 [°]	30,3±1,11	0,1	32,3±1,66	24,8±0,69 ^{°°***}	0,001
	колив.	19,6 – 34,5	22,5 – 37,5	25,5 – 35,5		20,5 – 39,7	22,2 – 29,5	
Триптофан	M±m	38,8±1,43	55,8±2,38 ^{°°°}	55,6±3,41 ^{°°°}	0	57,3±2,26 ^{°°°}	41,6±1,96 ^{**}	0,001
	колив.	32,7 – 48,8	42,9 – 65,5	37,4 – 69,4		44,2 – 65,5	33,8 – 48,8	
Фенілаланін	M±m	24,0±0,58	31,1±1,24 ^{°°°}	27,2±0,52 ^{°°°}	0,01	30,2±1,07 ^{°°°}	25,1±0,50 ^{**}	0,001
	колив.	21,5 – 26,7	26,6 – 38,1	25,2 – 29,4		25,6 – 35,1	23,7 – 26,9	
Метіонін	M±m	17,3±0,78	24,9±0,83 ^{°°°}	23,4±0,57 ^{°°°}	0,1	24,2±0,81 ^{°°°}	15,8±0,43 ^{***}	0,001
	колив.	11,8 – 19,7	21,1 – 29,9	20,5 – 24,9		20,8 – 27,8	14,8 – 17,2	

Примітки: p< – вірогідність, порівняно зі передлікувальним періодом;

1. Різниця вірогідна між I-ю та II-ю дослідними групами: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001;
2. Різниця вірогідна, порівняно зі здоровими тваринами: ° – p<0,05; °° – p<0,01; °°° – p<0,001.

плазмі крові корів. Зокрема, було зареєстровано зниження вмісту кетогенних амінокислот (табл. 6.14). У групі корів, яким застосовували традиційну схему медикаментозної терапії, вміст лейцину знизився на 24,8 % ($p < 0,001$), а фенілаланіну на 12,5 % ($p < 0,01$). За застосування Ремівіталу зниження вмісту лейцину та фенілаланіну склало 35 % ($p < 0,001$) та 16,9 % ($p < 0,001$) відповідно. Крім цього, застосування Ремівіталу спричинило вірогідне зниження вмісту метіоніну (на 34,7 %; $p < 0,001$), тирозину (на 23,2 %; $p < 0,001$), триптофану (на 27,4 %; $p < 0,001$) та тирозину (на 23,2 %; $p < 0,001$).

У плазмі крові корів першої дослідної групи після лікування вміст окремих кетогенних амінокислот був вірогідно вищим за показник здорових тварин (табл. 6.14). А саме, лейцину – на 21,6 % ($p < 0,01$), триптофану – 43,3 % ($p < 0,001$), фенілаланіну – 13,3 % ($p < 0,001$) та метіоніну – 35,3 % ($p < 0,001$). Вміст кетогенних амінокислот у плазмі крові корів після застосування запропонованої схеми лікування, порівняно зі здоровими, знаходився у межах статистичної похибки, за виключенням лізину (був вищим на 27 %; $p < 0,01$). Вміст лізину перевищував показник першої дослідної групи також (на 69,6 %; $p < 0,001$), що, очевидно, пов'язано із його наявністю у складі препарату “Ремівітал”. Лізин знижує рівень триацилгліцеролів у сироватці крові, покращує засвоєння Кальцію із крові та сприяє його транспорту в кісткову тканину [540]. Дослідження, проведені на жуйних тваринах показали, що недостатність лізину сприяє виникненню імунодефіцитного стану [541, 542]. Вміст інших кетогенних амінокислот після застосування альтернативного лікування, порівняно з традиційним, був вірогідно нижчим (табл. 6.14): тирозину – на 18,2 % ($p < 0,001$), триптофану – 25,2 ($p < 0,01$), фенілаланіну – 7,7 ($p < 0,01$) та метіоніну – на 32,5 % ($p < 0,001$).

Після проведення протикетозної терапії концентрація глюкогенних амінокислот у плазмі крові корів другої дослідної групи зростає (табл. 6.15). Так, вміст аланіну зріс на 39,6 % ($p < 0,001$), аргініну – 31,8 ($p < 0,001$), аспарагіну – 49,7 ($p < 0,001$), гістидину – на 51,4 ($p < 0,001$), проліну – на 29,7 %

Таблиця 6.15.

Вміст глікогенних амінокислот у плазмі крові хворих корів до та після лікування, n=8 – 10, мкмоль/л

Показник		Клінічно здорові корови	І група (традиційна схема)			ІІ група (Ремівітал)		
			До лікування	Після лікування	p<	До лікування	Після лікування	p<
Аланін	M±m	153,5±8,93	116,1±2,27 ^{°°°}	123,9±3,90 ^{°°}	0,1	117,9±2,61 ^{°°}	164,6±9,77 ^{***}	0,001
	колив.	98,9 – 190,9	103,5 – 126,5	99,9 – 135,9		105,7 – 127,7	98,9 – 190,9	
Аргінін	M±m	58,2±1,15	46,4±1,06 ^{°°°}	49,2±2,21 ^{°°}	0,1	46,5±0,84 ^{°°°}	61,3±1,71 ^{***}	0,001
	колив.	52,0 – 63,4	41,5 – 50,2	41,3 – 60,2		41,5 – 49,8	53,2 – 69,5	
Аспарагін	M±m	26,4±1,07	18,7±0,38 ^{°°°}	20,8±0,46 ^{°°°}	0,001	18,5±0,38 ^{°°°}	27,7±0,61 ^{***}	0,001
	колив.	20,4 – 29,4	16,5 – 20,1	19,3 – 22,0		16,5 – 20,1	23,8 – 30,4	
Валін	M±m	122,4±2,71	100,1±2,60 ^{°°°}	153,3±4,93 ^{°°°}	0,001	102,3±1,65 ^{°°°}	136,6±8,08	0,001
	колив.	116,5 – 131,4	87,7 – 110,4	123,6 – 168,4		90,9 – 108,8	116,1 – 171,3	
Гістидин	M±m	36,2±1,40	20,7±0,87 ^{°°°}	27,6±1,01 ^{°°°}	0,001	21,6±0,83 ^{°°°}	32,7±1,67 [*]	0,001
	колив.	31,1 – 44,2	17,9 – 24,6	23,2 – 32,2		17,9 – 25,5	24,2 – 41,0	
Пролін	M±m	131,7±2,95	115,2±7,50 [°]	117,5±7,44	–	113,0±8,82	146,6±6,03 ^{**°}	0,01
	колив.	120,4 – 151,6	70,6 – 146,9	85,5 – 148,9		70,6 – 149,7	121,5 – 172,9	
Цистеїн	M±m	6,6±0,24	1,9±0,25 ^{°°°}	4,6±0,37 ^{°°°}	0,001	1,7±0,24 ^{°°°}	7,1±0,31 ^{***}	0,001
	колив.	5,2 – 7,6	0,6 – 3,0	3,2 – 6,1		0,6 – 3,1	5,0 – 8,8	

Примітки: p< – вірогідність, порівняно зі передлікувальним періодом;

1. Різниця вірогідні між I-ю та II-ю дослідними групами: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001;

2. Різниця вірогідні, порівняно зі здоровими тваринами: ° – p<0,05; °° – p<0,01; °°° – p<0,001.

($p < 0,01$) та цистеїну – у 4,2 раза ($p < 0,001$). Отримані результати свідчать про позитивний вплив застосованої медикаментозної терапії на вирівнювання енергетичного дефіциту. Після лікування у тварин знизилася активність компенсаторних механізмів, направлених на стимуляцію глюконеогенезу. Значне зростання концентрації цистеїну, очевидно, пов'язане із його здатністю до дезінтоксикаційних процесів [543–545].

У плазмі крові корів першої дослідної групи було встановлено вірогідне зростання аспарагіну на 11,2 % ($p < 0,001$), гістидину – 33,3 % ($p < 0,001$) та цистеїну – в 2,4 раза ($p < 0,001$; табл. 6.15). Вміст аланіну, аргініну та проліну вірогідно не змінився. Порівняно із групою здорових тварин, вміст аланіну був нижчим на 19,3 % ($p < 0,01$), аргініну – 15,5 ($p < 0,01$), аспарагіну – 21,2 ($p < 0,001$), гістидину – 23,8 ($p < 0,001$), а цистеїну – 30,3 % ($p < 0,001$).

Порівнюючи отримані показники у тварин дослідних груп, було встановлено вірогідно вищий рівень аланіну (на 32,8 %; $p < 0,001$), аргініну (на 24,6 %; $p < 0,001$), аспарагіну (на 33,2 %; $p < 0,001$), гістидину (на 18,5 %; $p < 0,05$), проліну (на 24,8 %; $p < 0,01$) та цистеїну (на 54,3 %; $p < 0,001$) після застосування препарату “Ремівітал”.

Більш позитивна динаміка показників крові тварин другої дослідної групи, порівняно з першою, пояснюється яскраво вираженими гепатопротекторними властивостями складників препарату “Ремівітал”. Зокрема L-карнітин бере участь у транспорті жирних кислот через мітохондріальну мембрану та є важливим фактором підтримання рівня коензиму А [261]. Крім цього, останнім часом з'явилося достатньо переконливих досліджень антиоксидантних властивостей L-карнітину [262, 263, 546–548]. L-аспарагін є сировиною для синтезу інших життєво важливих амінокислот та аспарагінової кислоти, котра в свою чергу, є незамінною в синтезі сечовини [106]. Нікотинамід та ціанокобаламін беруть участь у метаболізмі жирних кислот та виведенні кетонових тіл [265, 549, 550].

Важлива роль у метаболізмі жирних кислот належить серину. Як видно із представлених у таблиці 6.16 результатів досліджень, після застосування медикаментозної терапії відбулося зниження концентрації серину в плазмі крові корів першої (на 21,1 %; $p < 0,01$) та другої (на 15,9 %; $p < 0,01$) дослідних груп. Встановлено зростання вмісту гліцину (табл. 6.16). У першій дослідній групі зростання концентрації склало 7 % ($p < 0,1$), однак, порівняно із здоровими тваринами, його рівень був нижчим на 19,6 % ($p < 0,001$). У плазмі

Таблиця 6.16.

**Вміст серину та гліцину в плазмі крові хворих корів
до та після лікування, мкмоль/л**

Група корів	Статистичні показники	Серин	Гліцин
Клінічно здорові	M±m	55,1±3,13	412,4±14,34
	коливання	41,6 – 73,1	318,1 – 485,9
	n=	10	10
I група до лікування	M±m	62,9±2,94	309,9±8,02
	коливання	50,0 – 80,9	279,4 – 355,9
	n=	10	10
	1. p<	0,1	0,001
I група після лікування	M±m	49,6±2,43	331,7±9,23
	коливання	41,6 – 60,3	305,6 – 385,7
	n=	8	8
	1. p<	0,5	0,001
	2. p<	0,01	0,1
II група до лікування	M±m	64,8±3,11	291,7±5,73
	коливання	49,9 – 71,0	256,5 – 310,5
	n=	10	10
	1. p<	0,05	0,001
II група після лікування	M±m	54,5±2,96	436,8±31,68
	коливання	43,6 – 69,3	220,7 – 554,0
	n=	10	10
	1. p<	0,5	0,5
	2. p<	0,05	0,001
	3. p<	0,5	0,01

крові корів другої дослідної групи після лікування вміст гліцину зріс майже на 50 % ($p < 0,001$) до показника, який дещо перевищує його рівень у здорових

тварин (табл. 6.16). Виходячи із вищенаведеного матеріалу, можна зробити висновок про те, що застосовані схеми лікування, передусім із використанням препарату “Ремівітал”, стимулюють антиоксидантну та антитоксичну системи захисту організму.

Відомо [551, 552], що часто гліцин і серин синтезуються в організмі з треоніну. Треонін, як і метіонін, є ліпотропною речовиною – бере участь в попередженні відкладення жиру в печінці. Важлива складова в синтезі пуринів, які, в свою чергу, розкладають сечовину, побічний продукт синтезу протеїнів. Крім цього, треонін необхідний для синтезу імуноглобулінів і

Таблиця 6.17.

**Вміст треоніну та таурину в плазмі крові хворих корів
до та після лікування, мкмоль/л**

Група корів	Статистичні показники	Треонін	Таурин
Клінічно здорові корови	M±m	45,7±2,07	17,5±0,47
	коливання	34,5 – 55,1	15,1 – 20,1
	n=	10	10
I група до лікування	M±m	38,3±3,69	26,9±1,63
	коливання	22,5 – 57,9	19,8 – 32,5
	n=	10	10
	1. p<	0,1	0,001
I група після лікування	M±m	41,9±1,91	20,5±0,80
	коливання	32,1 – 49,9	16,9 – 24,9
	n=	8	8
	1. p<	0,5	0,05
	2. p<	0,5	0,01
II група до лікування	M±m	36,0±4,13	27,8±1,39
	коливання	20,5 – 53,2	21,4 – 32,0
	n=	10	10
	1. p<	0,05	0,001
II група після лікування	M±m	48,3±0,80	19,2±0,82
	коливання	45,1 – 53,9	14,2 – 22,6
	n=	10	10
	1. p<	0,5	0,1
	2. p<	0,01	0,001
	3. p<	0,01	0,5

антитіл, для нормальної роботи імунної системи. Як видно із наведених у таблиці 6.17 даних, застосована нами традиційна схема лікувальної терапії на концентрацію треоніну в плазмі крові суттєво не вплинула. Було встановлено підвищення на 34,2 % ($p < 0,01$) концентрації треоніну в плазмі крові корів після лікування ремівіталом та пропіленгліколем. Рівень треоніну в плазмі крові корів після традиційної схеми лікування знаходився в межах між показниками здорових та хворих на кетоз тварин. Концентрація таурину вірогідно знизилася (табл. 6.17). Після застосування традиційної схеми зниження склало 23,8 % ($p < 0,01$), а запропонованої – 30,9 ($p < 0,001$). Таурин – сульфокислота, що синтезується в організмі тварин та людини з цистеїну, відіграє суттєву роль у процесі травлення і засвоєння ліпідів, є одним з основних компонентів жовчі. Крім цього, таурин є важливим антиоксидантом [486–488]. Таурин сприяє травленню і виробленню жовчі у печінці, сприяє розщепленню холестеролу. Він покращує функцію жовчного міхура шляхом утворення таурохолату із жовчних кислот, а таурохолат сприяє ефективнішому видаленню холестеролу з жовчю. Таурин – це ключовий компонент жовчних кислот, який відіграє значну роль у забезпеченні оптимальної роботи печінки, він необхідний для виведення токсичних хімічних речовин і продуктів обміну з організму [553–556]. Вміст таурину в плазмі крові корів після лікування вірогідно не відрізнявся від показника у здорових тварин (табл. 6.17). У плазмі крові корів першої дослідної групи, після лікування, концентрація таурину перевищувала на 17,1 % ($p < 0,05$) показник здорових тварин.

За дослідження вмісту амінокислот із розгалуженими ланцюгами у плазмі крові хворих корів після лікування було встановлено зростання двох (валін та ізолейцин). Вміст третьої амінокислоти (лейцин) знизився у плазмі крові корів обох дослідних груп (табл. 6.14). Лейцин, крім того, що є амінокислотою з розгалуженими ланцюгами, відноситься, також, до групи кетогенних амінокислот. Вміст валіну в плазмі крові тварин першої дослідної

групи зріс на 53,1 % ($p < 0,001$), другої – 33,5 ($p < 0,001$; табл. 6.15). Зростання вмісту ізолейцину становило 54,6 % ($p < 0,001$) та 34,8 % ($p < 0,001$) відповідно (рис. 6.6). Ці три незамінні амінокислоти розщеплюються, в основному, в

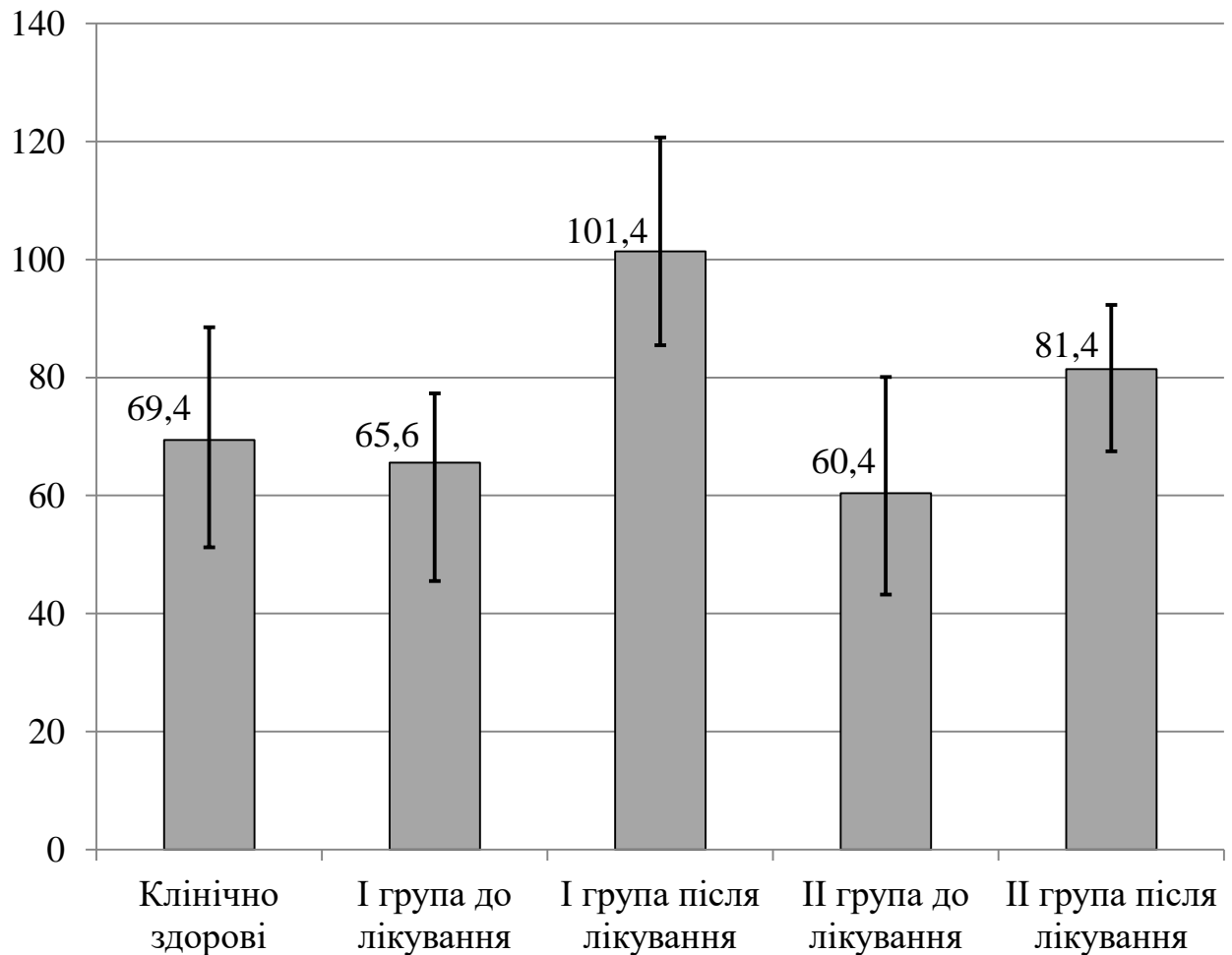


Рисунок 6.6. Вміст ізолейцину в плазмі крові хворих корів до та після лікування, мкмоль/л, $n=8-10$

м'язовій тканині та відіграють значну роль в енергетичному обміні, зокрема в утворенні та відкладанні глікогену [106, 557–559]. Вважається, що за м'язової роботи вони можуть використовуватися для синтезу проміжних сполук циклу трикарбонових кислот і глюконеогенезу, тобто виступають в якості джерел енергії. Крім того, ці амінокислоти володіють регуляторною функцією, виступаючи як сигнальні молекули, вони регулюють процеси синтезу і деградації протеїнів, клітинного метаболізму і росту, а також секрецію інсуліну [483, 485]. Слід зазначити, що вміст валіну в плазмі крові

корів, яким застосовували традиційну схему лікування, був вищим на 25,2 % ($p < 0,001$), порівняно зі здоровими (табл. 6.15). Крім цього, необхідно відмітити вірогідно вищий вміст ізолейцину (рис. 6.6): за застосування традиційної схеми лікування кетозу – на 24,6 % ($p < 0,001$), порівняно з тваринами, яким застосовували препарат “Ремівітал”, або на 46,1 % ($p < 0,001$), порівняно із групою здорових тварин. Високий вміст ізолейцину, з однієї сторони сприяє вирівнюванню енергетичного дефіциту, але з іншої, за умови дефіциту ензимів, які каталізують декарбоксилювання ізолейцину, сприяє виникненню кетоацидозу [533].

Надзвичайно важлива роль в утилізації аміаку та лактату, які у значних кількостях присутні в організмі корів за даної патології, належить орнітину та цитруліну. Як видно із представлених у таблиці 6.18 результатів досліджень, у плазмі крові корів після застосування їм препарату “Ремівітал” у поєднанні із пропіленгліколем було встановлено вірогідне зростання орнітину та зниження цитруліну. Концентрація орнітину зросла на 90,2 % ($p < 0,001$). Основною причиною зростання концентрації орнітину є його екзогенне надходження в складі препарату “Ремівітал”. L-орнітин стимулює синтез карбоаміофосфатсинтетази – провідного ензиму синтезу сечовини у гепатоцитах [264]. Вміст цитруліну знизився удвічі ($p < 0,001$).

Цитрулін також сприяє виведенню аміаку та сечовини із організму. Крім цього, з цитруліну утворюється аргінін – основний донор Нітрогену, який покращує кровотік у м’язах [560–562]. Можна припустити, що саме цим пояснюється вірогідне зростання рівня аргініну (табл. 6.15) та зниження цитруліну (табл. 6.18) в крові корів. За застосування традиційної схеми лікування також було встановлено зростання концентрації орнітину (на 24,6 %; $p < 0,01$) та зниження цитруліну (на 27,0 %; $p < 0,001$), порівняно зі передлікувальним періодом, однак, порівняно із запропонованою схемою лікування, звертає на себе увагу вірогідно нижчий рівень орнітину (на

35,5 %; $p < 0,001$) та вищий цитруліну (на 42,6 %; $p < 0,001$; табл. 6.18) у плазмі крові корів.

Таблиця 6.18.

**Вміст орнітину та цитруліну в плазмі крові хворих корів
до та після лікування, мкмоль/л**

Група корів	Статистичні показники	Орнітин	Цитрулін
Клінічно здорові	$M \pm m$	39,3±2,91	41,6±2,99
	коливання	32,1 – 56,8	27,5 – 60,3
	n=	10	10
І група до лікування	$M \pm m$	25,2±1,35	76,6±1,61
	коливання	19,1 – 28,1	65,6 – 82,1
	n=	10	10
	1. $p <$	0,001	0,001
І група після лікування	$M \pm m$	31,4±1,60	55,9±3,51
	коливання	25,1 – 39,7	38,7 – 69,5
	n=	8	8
	1. $p <$	0,05	0,01
	2. $p <$	0,01	0,001
ІІ група до лікування	$M \pm m$	25,6±0,87	78,4±2,59
	коливання	22,5 – 30,5	63,2 – 89,0
	n=	10	10
	1. $p <$	0,001	0,001
ІІ група після лікування	$M \pm m$	48,7±1,89	39,2±1,84
	коливання	38,2 – 60,4	34,8 – 49,9
	n=	10	10
	1. $p <$	0,05	0,5
	2. $p <$	0,001	0,001
	3. $p <$	0,001	0,001

Проведені дослідження амінокислот-маркерів катаболізму м'язового протеїну (3-метилгістидин, глутамін) показали вірогідне зниження їх вмісту після проведеного лікування як у першій, так і у другій дослідних групах корів (табл. 6.19). Після застосування традиційної схеми концентрація 3-метилгістидину знизилася у 2,8 раза ($p < 0,001$), а глутаміну – на 33,5 % ($p < 0,001$). Однак, порівняно із групою здорових корів, вміст 3-

метилгістидину був вищим на 57,1 ($p < 0,05$), а глутаміну – 26,3 % ($p < 0,001$). У плазмі крові чотирьох корів після застосування їм традиційного лікування вміст 3-метилгістидину перевищував верхню межу коливань даного показника у здорових корів. Після застосування запропонованої нами схеми лікування вміст 3-метилгістидину в плазмі крові корів знизився більш ніж у 4 рази ($p < 0,001$), а глутаміну – у 1,8 рази ($p < 0,001$). У плазмі крові восьми із десяти корів другої дослідної групи вміст 3-метилгістидину знаходився в межах коливань даного показника у здорових корів (табл. 6.19). Порівняно з першою дослідною групою, вміст 3-метилгістидину у крові корів був на

Таблиця 6.19.

**Вміст 3-метилгістидину та глутаміну в плазмі крові хворих корів
до та після лікування, мкмоль/л**

Група корів	Статистичні показники	3-метилгістидин	Глутамін
Клінічно здорові	M±m	6,3±0,57	106,5±3,45
	коливання	3,7 – 9,1	88,2 – 121,8
	n=	10	10
І група до лікування	M±m	27,7±0,82	202,4±4,40
	коливання	23,2 – 30,4	188,3 – 220,1
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
І група після лікування	M±m	9,9±1,48	134,5±5,24
	коливання	6,9 – 17,6	104,9 – 154,2
	n=	8	8
	1. p<	0,05	0,001
	2. p<	0,001	0,001
II група до лікування	M±m	30,5±0,78	207,6±7,47
	коливання	25,9 – 35,9	165,5 – 246,5
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
II група після лікування	M±m	7,2±1,11	113,4±6,61
	коливання	4,3 – 14,9	87,5 – 155,4
	n=	10	10
	1. p<	0,5	0,5
	2. p<	0,001	0,001
	3. p<	0,5	0,05

27,3 % нижчим, а глутаміну – на 15,7 % ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать про зниження рівня катаболізму протеїнів у організмі молочних корів після лікування внаслідок ліквідації енергетичного дефіциту.

Із даних рисунка 6.7 видно, що після лікування у крові корів, хворих на кетоз, вірогідно зріс загальний вміст амінокислот. Зокрема, після застосування традиційної схеми лікування на 6,4 % ($p < 0,01$). Отримані результати досліджень свідчать про те, що зростання відбулося за рахунок збільшення концентрації у плазмі крові незамінних амінокислот (на 11 %; $p < 0,01$). Рівень замінних амінокислот у плазмі крові здорових корів був вищим на 23,9 % ($p < 0,001$), що свідчить про краще засвоєння амінокислот із кишечника в здорових корів. Після застосування схеми лікування із застосуванням препарату “Ремівітал” загальний вміст амінокислот у плазмі крові корів зріс на 23,1 % ($p < 0,001$) за рахунок замінних амінокислот (на 34,6 %; $p < 0,001$). Рівень незамінних амінокислот вірогідно не відрізнявся,

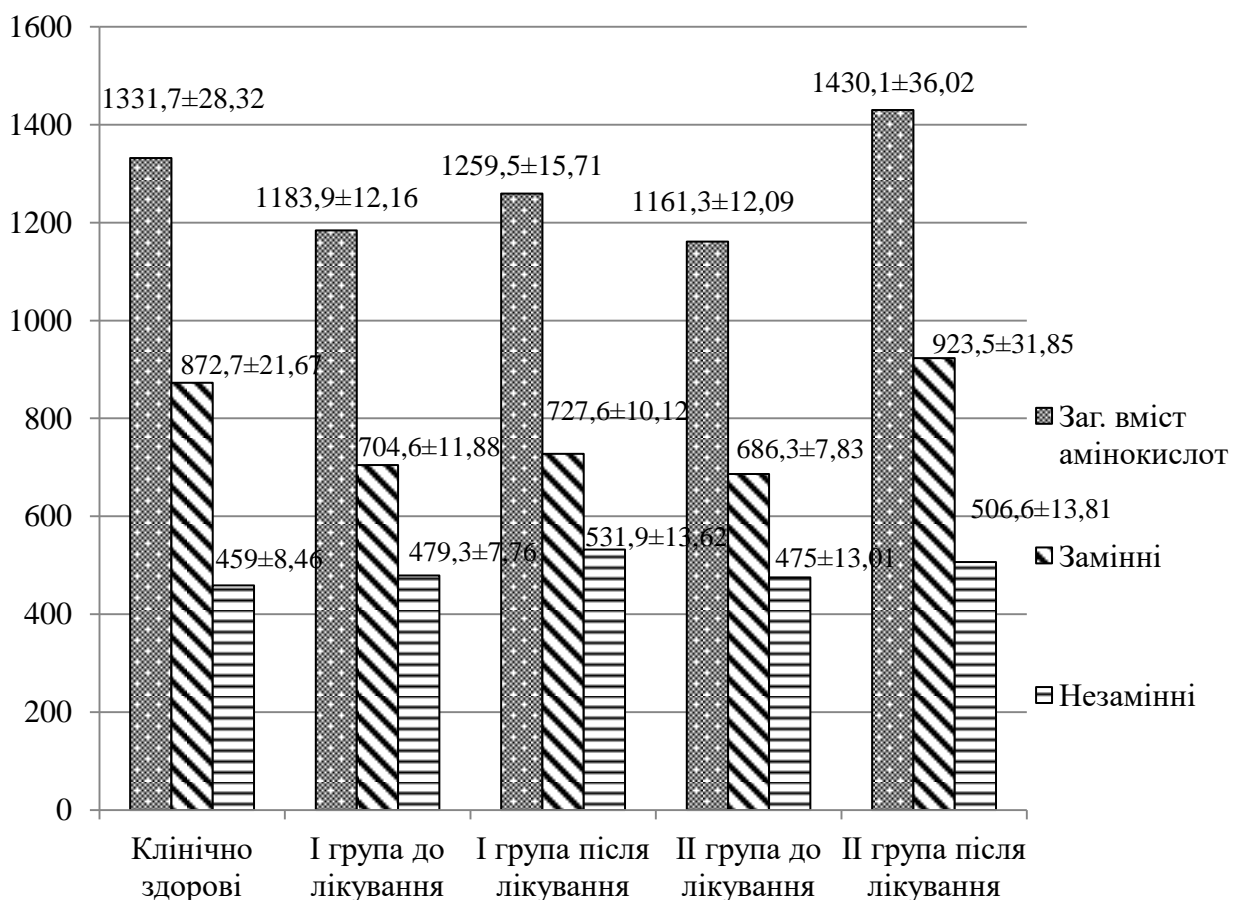


Рисунок 6.7. Загальний вміст, вміст замінних та незамінних амінокислот у плазмі крові хворих корів до та після лікування, мкмоль/л, $n = 8 - 10$

порівняно із іншими групами тварин. Відносно першої дослідної групи, у другій, загальний вміст амінокислот у крові був вищим на 13,5 % ($p < 0,001$), а групи замінних амінокислот – на 26,9 % ($p < 0,001$). Отримані результати досліджень свідчать про покращення засвоєння амінокислот у шлунково-кишковому тракті корів дослідних груп після лікування, передусім після застосування запропонованої нами схеми лікування.

Зростання вмісту глюкогенних амінокислот (аланін, аргінін, аспарагін, валін, гістидин, гліцин, глютамін, метіонін, пролін, серин, треонін, цистеїн) та зниження кетогенних (лейцин, лізин, тирозин, триптофан, фенілаланін) у плазмі крові хворих корів після лікування, спричинило зростання індексу глюкогенні/кетогенні амінокислоти, що є ознакою нормалізації протеїнового обміну (рис. 6.8). У першій дослідній групі зростання склало 24,4 % ($p < 0,001$), а другій – 45 % ($p < 0,001$).

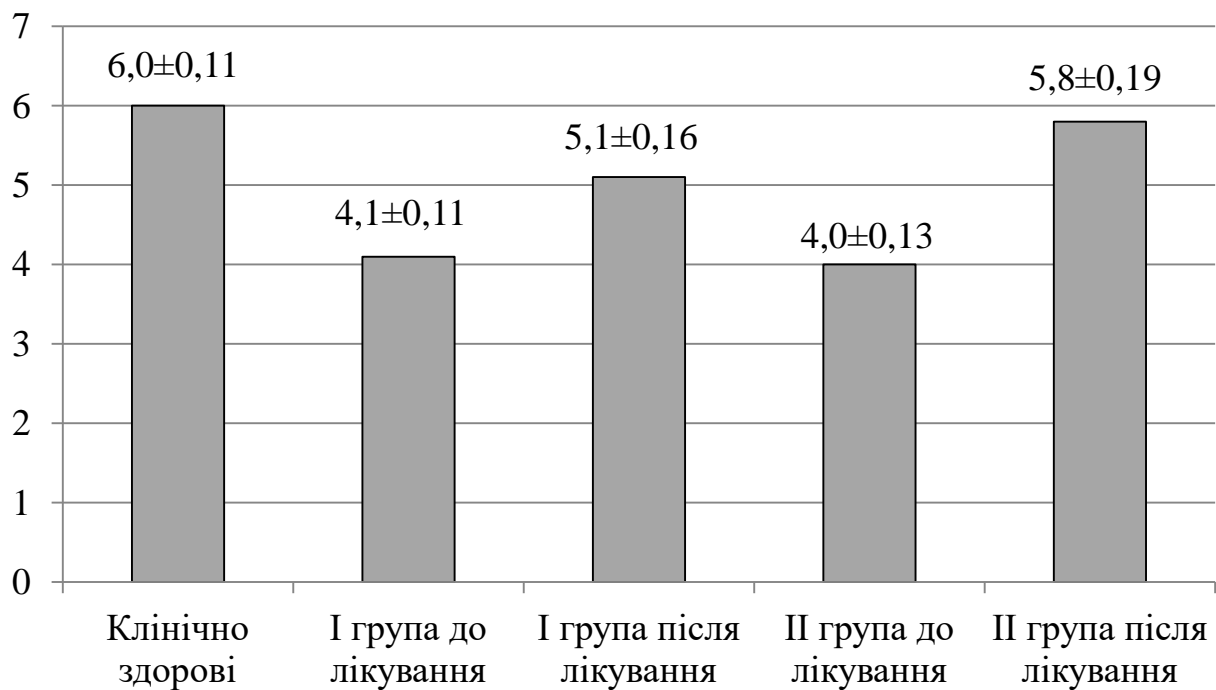


Рисунок 6.8. Відношення глюкогенних до кетогенних амінокислот у плазмі крові хворих корів до та після лікування, $n=8-10$

Проведені дослідження кінцевих продуктів метаболізму (креатинін, сечовина) показали нормалізацію їх вмісту в сироватці крові корів після лікування за запропонованою схемою (табл. 6.20). Порівняно із передлікувальним періодом, вміст сироваткового креатиніну знизився на

Таблиця 6.20.

**Вміст креатиніну та сечовини в сироватці крові молочних корів
до та після лікування**

Група корів	Статистичні показники	Креатинін, мкмоль/л	Сечовина, ммоль/л
Здорові тварини	M±m	117,3±3,31	5,2±0,29
	коливання	101,5 – 129,4	3,6 – 6,2
	n=	10	10
І група до лікування	M±m	167,3±7,73	8,1±0,30
	коливання	137,8 – 197,8	6,1 – 9,8
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
І група після лікування	M±m	92,3±3,37	7,1±0,24
	коливання	82,3 – 108,5	5,9 – 8,2
	n=	8	8
	1. p<	0,001	0,001
	2. p<	0,001	0,05
II група до лікування	M±m	170,3±5,79	8,3±0,45
	коливання	145,1 – 197,8	6,0 – 10,2
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
II група після лікування	M±m	107,3±8,63	4,1±0,58
	коливання	92,3 – 139,5	3,0 – 6,1
	n=	10	10
	1. p<	0,5	0,5
	2. p<	0,001	0,001
	3. p<	0,5	0,001

37 % (p<0,001), а сечовини – на 50,6 % (p<0,001). Після застосування традиційної схеми медикаментозної терапії було встановлено нормалізацію рівня креатиніну в сироватці крові всіх корів даної групи та сечовини у 50 % (табл. 6.20). Середній по групі вміст креатиніну знизився після проведеного лікування на 44,8 % (p<0,001), а сечовини – 12,3 % (p<0,05). Не дивлячись на

позитивну динаміку даних показників, порівняно із групою здорових тварин рівень креатиніну був на 21,3 % ($p < 0,001$) нижчим, а сечовини на 36,5 % ($p < 0,001$) – вищим. Порівняно із другою дослідною групою вміст сечовини був вищим на 73,2 % ($p < 0,001$). Отримані результати свідчать про лише часткове відновлення сечовиновидільної функції нирок та аміакдезінтоксикаційної функції печінки у корів першої дослідної групи.

Проведений статистичний аналіз динаміки індексу 3-метилгістидин/креатинін показав (рисунок 6.9), що після лікування корів, хворих на кетоз, вірогідно знизилася величина співвідношення 3-метилгістидину до креатиніну, що свідчить про зниження відносної швидкості катаболізму м'язових волокон [241]. У першій дослідній групі зниження склало 35,3 % ($p < 0,001$), другій – 61,1 ($p < 0,001$).

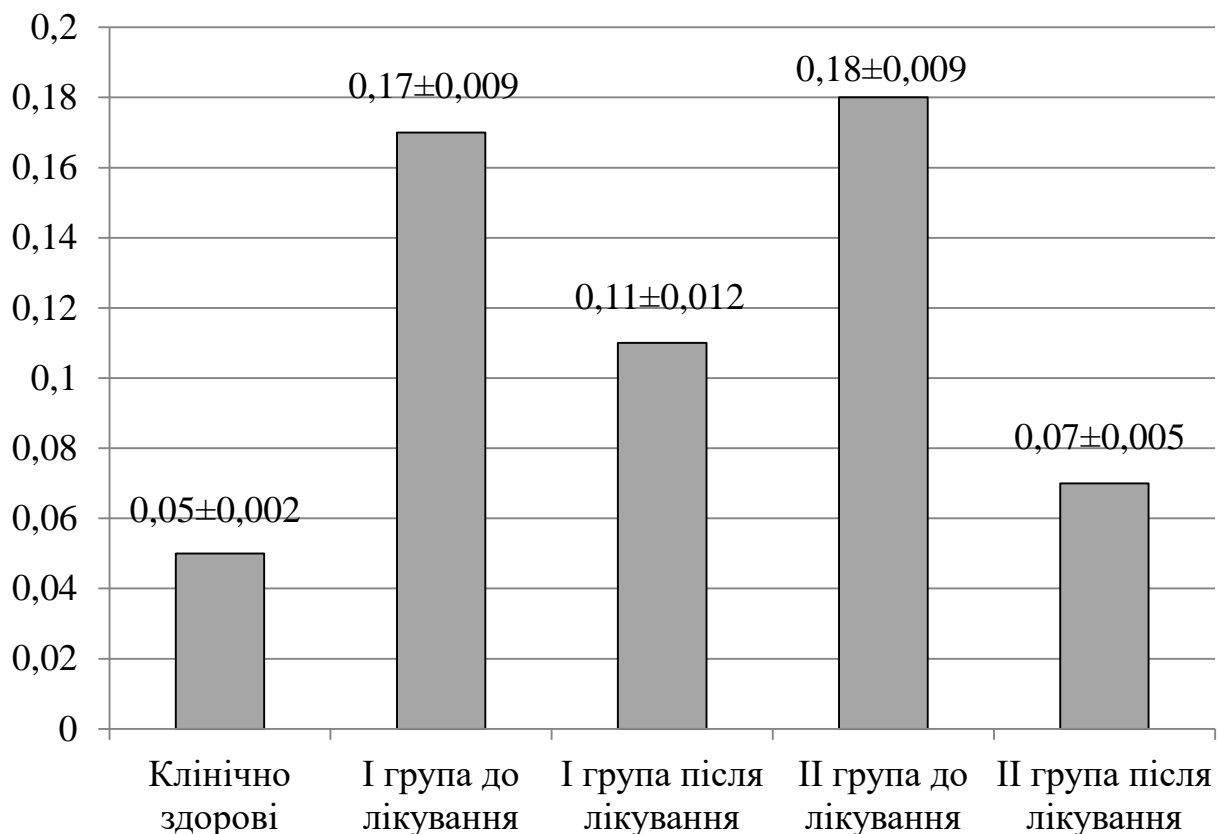


Рисунок 6.9. Відношення 3-метилгістидину до креатиніну в крові хворих корів до та після лікування, $n=8-10$

Надзвичайно важлива роль у нормалізації метаболізму амінокислот належить печінці. Отримані результати дослідження індикаторних

печінкових ензимів свідчать про те (табл. 6.21), що після лікування корів, хворих на кетоз, відбулося не лише покращення функціонального стану печінки, а й існує тенденція до відновлення її структури. Після лікування із застосуванням традиційної схеми активність аспарагінової амінотрансферази знизилася у 2,2 раза ($p < 0,001$). Однак, як видно із коливань даного показника у першій дослідній групі тварин, у всіх корів все ще існує гіперензимемія.

Таблиця 6.21.

Активність аспарагінової та аланінової трансфераз у сироватці крові хворих корів до та після лікування, нкат/л

Група корів	Статистичні показники	АсАТ	АлАТ
Клінічно здорові	M±m	495,8±42,03	364,2±22,45
	коливання	408,4 – 780,2	235,1 – 458,4
	n=	10	10
І група до лікування	M±m	2084,6±189,80	575,8±88,46
	коливання	1413,6 – 2287,3	296,7 – 1036,9
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,05
І група після лікування	M±m	956,5±73,02	494,8±23,55
	коливання	790,2 – 1140,2	423,4 – 553,4
	n=	8	8
	1. p<	0,001	0,001
	2. p<	0,001	0,5
II група до лікування	M±m	1935,1±159,82	554,1±74,89
	коливання	1075,2 – 2632,2	315,1 – 1068,6
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,05
II група після лікування	M±m	692,1±50,57	397,1±32,01
	коливання	566,8 – 860,2	303,4 – 478,4
	n=	10	10
	1. p<	0,01	0,5
	2. p<	0,001	0,1
	3. p<	0,01	0,05

Після лікування середня активність АсАТ була вищою на 92,9 % ($p < 0,001$), порівняно зі здоровими тваринами. Активність аланінової амінотрансферази у сироватці крові корів, також була вищою за верхню межу фізіологічних

коливань та показник у здорових тварин (на 35,9 %; $p < 0,05$). Після застосування препарату “Ремівітал” у поєднанні з пропіленгліколем було встановлено (табл. 6.21) вірогідне зниження активності АсАТ (у 2,8 раза; $p < 0,001$). Активність аспарагінової амінотрансферази у сироватці крові корів другої дослідної групи також перевищувала верхню межу фізіологічних коливань, однак, порівняно з першою дослідною групою була вірогідно нижчою (на 27,6 %; $p < 0,01$). Активність аланінової трансфераза у окремих тварин даної групи також перевищувала нормативний показник. Порівняно із першою дослідною групою, середня активність АлАТ була на 19,7 % ($p < 0,05$) нижчою (табл. 6.21).

Проведені дослідження активності гамма-глутамілтранспептидази та альфа-амілази після лікування показали (табл.6.22), що у сироватці крові корів першої дослідної групи їх активність знизилася, але порівняно із групою здорових корів була вірогідно вищою (ГГТП у 3,2 раза ($p < 0,001$), альфа-амілази – 1,4 раза ($p < 0,05$)). Судячи із встановлених коливань цих показників, видно, що після лікування із застосуванням традиційної схеми відбулася нормалізація активності альфа-амілази практично у всіх досліджених корів. Активність гамма-глутамілтранспептидази все ще перевищувала верхню межу фізіологічних коливань. Після п'ятидобового застосування препарату “Ремівітал” було встановлено зниження активності ГГТП на 38,8 % ($p < 0,001$), альфа-амілази – 25,2 % (табл. 6.22). Недивлячись на вірогідно вищу (у 2,3 раза; $p < 0,001$), порівняно із групою здорових корів, активність ГГТП у восьми із десяти досліджених корів, його активність була нормальною. Порівняно з першою дослідною групою активність ГГТП була нижчою на 28,3 % ($p < 0,01$). Активність альфа-амілази знаходилася в межах фізіологічних коливань у сироватці крові дев'яти із десяти досліджених корів групи.

Про покращення функціонального стану печінки свідчить також зниження активності лактатдегідрогенази та холінестераза у сироватці крові

Таблиця 6.22.

Активність гамма-глутамілтранспептидази та альфа-амілази у сироватці крові хворих корів до та після лікування, нкат/л

Група корів	Статистичні показники	γ-глутаміл-транспептидаза	α-амілаза
Клінічно здорові	M±m	220,7±13,39	366,9±25,54
	коливання	163,4 – 296,7	256,7 – 501,8
	n=	10	10
I група до лікування	M±m	811,8±37,46	585,8±63,80
	коливання	715,1 – 1008,5	108,4 – 863,5
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,01
I група після лікування	M±m	702,1±43,31	523,1±66,34
	коливання	608,5 – 825,2	274,1 – 670,1
	n=	8	8
	1. p<	0,001	0,05
	2. p<	0,1	0,5
II група до лікування	M±m	822,2±64,61	594,9±84,02
	коливання	491,8 – 1038,5	158,4 – 1036,9
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,01
II група після лікування	M±m	503,4±40,26	445,0±86,09
	коливання	383,4 – 625,1	173,0 – 648,5
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,5
	2. p<	0,001	0,5
	3. p<	0,01	0,5

корів після лікування (табл. 6.23). П'ятидобове лікування за традиційною схемою спричинило зниження активності лактатдегідрогенази у крові на 48,7 % ($p<0,001$), а запропонованої – на 49,7 % ($p<0,001$). Активність холінестераза зросла на 76,7 % ($p<0,001$) та 100 % ($p<0,001$) відповідно. У сироватці крові корів другої дослідної групи, порівняно з першою, активність холінестерази була вірогідно вищою (на 15,1 %; $p<0,05$; табл. 6.23). З отриманих результатів можна зробити висновок про те, що п'ятидобове застосування даних препаратів сприяє відновленню структури печінки,

особливо, після введення препарату “Ремівітал” у поєднанні із пропіленгліколем.

Таблиця 6.23.

Активність лактатдегідрогенази та холінестераза у сироватці крові хворих корів до та після лікування, мккат/л

Група корів	Статистичні показники	Лактат-дегідрогеназа	Холінестераза
Клінічно здорові	M±m	19,2±1,93	1,16±0,102
	коливання	10,5 – 27,3	0,80 – 1,91
	n=	10	10
I група до лікування	M±m	46,6±2,12	0,60±0,036
	коливання	36,1 – 55,9	0,46 – 0,88
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
I група після лікування	M±m	23,9±1,98	1,06±0,056
	коливання	17,0 – 27,8	0,92 – 1,18
	n=	8	8
	1. p<	0,5	0,5
	2. p<	0,001	0,001
II група до лікування	M±m	44,9±2,45	0,61±0,029
	коливання	33,6 – 58,6	0,46 – 0,75
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
II група після лікування	M±m	22,6±3,62	1,22±0,038
	коливання	16,9 – 36,7	1,10 – 1,31
	n=	10	10
	1. p<	0,5	0,5
	2. p<	0,001	0,001
	3. p<	0,5	0,05

Виходячи із отриманих результатів досліджень, можна підсумувати, що застосування медикаментозного лікування сприяє нормалізації функціонального стану печінки та відновленню її структури. Крім цього, після п'яти діб медикаментозної терапії відбулася нормалізація більшості показників протеїнового обміну. Зокрема, після застосування препарату “Ремівітал” та пропіленгліколю було встановлено зниження вмісту загального протеїну сироватки крові за рахунок протеїнів грубодисперсних

фракцій. Вміст альбумінів вірогідно зріс до нормального значення. Слід зазначити, що концентрація протеїнів бета– та гамма-глобулінових фракцій все ще була високою. За застосування традиційної схеми лікування у п'яти із восьми досліджених корів все ще існували ознаки гіперпротеїнемії. Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт після застосування традиційної схеми лікування зріс до рівня 0,62, а після запропонованої – 0,68, порівняно із 0,4 у хворих корів. Отримані результати досліджень свідчать про відновлення функціонального стану та тенденцію до відновлення структури печінки у корів, яким застосовували препарат “Ремівітал”. Було встановлено вірогідне зниження активності у сироватці крові корів аспарагінової і аланінової амінотрансфераз, гамма-глутамілтранспептидази, альфа-амілази, лактатдегідрогенази та зростання холінестерази. Після застосування традиційного лікування у частини досліджених корів активність печінкових маркерних ензимів все ще перевищувала верхню межу нормативного показника.

Відновлення функціонального стану печінки та зниження активності глюконеогенезу спричинило низку змін вмісту вільних амінокислот у плазмі крові корів. Зокрема, було зареєстровано зниження вмісту кетогенних амінокислот і амінокислот з розгалуженими ланцюгами та зростання глюкогенних. Після застосування традиційної схеми лікування було встановлено вірогідне зниження концентрації лейцину та зростання аспарагіну, валіну, гістидину та цистеїну. За умови застосування запропонованої нами схеми лікування, крім цих амінокислот, було встановлено ще й зниження вмісту триптофану, фенілаланіну і метіоніну та зростання аланіну й аргініну. Порівнюючи отримані показники у тварин дослідних груп, було встановлено вірогідно вищий рівень аланіну, аргініну, аспарагіну та цистеїну після застосування препарату “Ремівітал”. Значне зростання концентрації цистеїну, очевидно, пов'язане із його здатністю до дезінтоксикаційних процесів. Нормалізація вмісту таурину та треоніну

свідчить про покращення жовчоутворення та жовчовиділення. Порівнюючи із запропонованою схемою лікування, за застосування традиційної, звертає на себе увагу вірогідно вищий рівень орнітину та нижчий цитруліну, що свідчить про проблеми в утилізації аміаку та лактату.

Після лікування корів, хворих на кетоз, вірогідно зріс загальний вміст амінокислот (на 6 і 23 %). За застосування традиційної схеми лікування зростання відбулося за рахунок збільшення концентрації у плазмі крові незамінних амінокислот, а альтернативної – замінних. Порівняно із першою дослідною групою, у другій загальний вміст амінокислот був вірогідно вищим ($p < 0,001$), в основному за рахунок замінних амінокислот, що свідчить про покращення засвоєння амінокислот у шлунково-кишковому тракті корів. Зростання рівня глюкогенних амінокислот та зниження кетогенних привело до підвищення співвідношення глюкогенні/кетогенні амінокислоти до 5,1 за традиційної схеми лікування та 5,8 – запропонованої, порівняно із 4,0–4,1 у хворих. Також було встановлено зниження рівня катаболізму м'язових волокон, що видно зі зниження величини співвідношення 3-метилгістидину до креатиніну на 35,3 % у першій та 61,1 – другій дослідній групі.

Більш позитивна динаміка показників крові тварин другої дослідної групи, порівняно з першою, пояснюється яскраво вираженими гепатопротекторними властивостями складників препарату “Ремівітал”.

6.5. Показники мінерального обміну у корів, хворих на кетоз, після їх лікування за традиційною та запропонованою схемами

Проведені дослідження вмісту загального кальцію та неорганічного фосфору в сироватці крові корів показали, що після лікування корів, хворих на кетоз, було встановлено вірогідне зростання вмісту загального кальцію на 22,1 % ($p < 0,001$) у першій дослідній групі та на 31,6 % ($p < 0,001$) у другій (табл. 6.24). Із наведених у таблиці коливань показника видно, що після лікування відбулася нормалізація показника майже у всіх тварин дослідних

груп. Виключення склала одна корова першої дослідної групи, в якій рівень загального кальцію у сироватці крові склав 2,32 мкмоль/л за норми від 2,4. Застосоване лікування вірогідно не вплинуло на вміст неорганічного фосфору в сироватці крові корів дослідних груп. Основною причиною нормалізації вмісту загального кальцію у сироватці крові корів є відновлення функціональної спроможності внутрішніх органів, які беруть участь у його метаболізмі (печінка, нирки). Крім цього, нормалізації сприяє 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 [497].

Про покращення метаболізму Кальцію свідчить, також, вірогідне зниження активності лужної фосфатази у сироватці крові корів (табл. 6.24). У сироватці крові корів першої дослідної групи активність лужної фосфатази знизилася на 20 % ($p < 0,01$), а другої – 32 % ($p < 0,001$). Наведені результати свідчать про те, що у переважній кількості корів другої дослідної групи активність ЛФ нормалізувалася, а першої знаходилася на верхній межі фізіологічних коливань. Слід зазначити, що активність лужної фосфатази у сироватці крові корів, яким застосовували традиційну схему лікування, була на 22 % ($p < 0,01$) вищою, порівняно із групою здорових тварин.

Проведені дослідження вмісту гормонів, які регулюють рівень Кальцію в організмі, свідчать про зростання вмісту кальцитоніну та зниження паратгормону (табл. 6.25). А саме, після застосування традиційної схеми лікування встановлено зростання концентрації кальцитоніну на 20,2 % ($p < 0,01$) та зниження паратгормону на 31,7 % ($p < 0,001$). Після застосування препарату “Ремівітал” вміст кальцитоніну зріс на 35,5 % ($p < 0,001$), а паратгормону знизився – 31,1 % ($p < 0,01$). Недивлячись на вищий вміст паратгормону в плазмі крові корів дослідних груп, порівняно зі здоровими (на 20,5 і 23,5 %; $p < 0,05$), він знаходився в межах фізіологічних коливань.

Отримані результати свідчать про зниження активності резорбції кісткової тканини та нормалізацію метаболізму Кальцію.

Таблиця 6.24.

Вміст загального кальцію, неорганічного фосфору та активність лужної фосфатази у сироватці крові хворих корів до та після лікування

Група корів	Статистичні показники	Загальний кальцій, ммоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л	Лужна фосфатаза, мккат/л
Клінічно здорові	M±m	2,72±0,089	1,72±0,041	2,94±0,114
	коливання	2,25 – 3,10	1,50 – 1,90	2,50 – 3,34
	n=	10	10	10
І група до лікування	M±m	2,04±0,048	1,69±0,117	4,50±0,245
	коливання	1,85 – 2,30	1,20 – 2,01	3,43 – 5,48
	n=	10	10	10
	1. p<	0,001	0,5	0,001
І група після лікування	M±m	2,49±0,065	2,03±0,119	3,60±0,151
	коливання	2,32 – 2,70	1,70 – 2,60	3,15 – 3,99
	n=	8	8	8
	1. p<	0,1	0,05	0,01
	2. p<	0,001	0,05	0,01
II група до лікування	M±m	2,06±0,066	1,65±0,107	4,73±0,182
	коливання	1,74 – 2,50	1,20 – 2,10	3,32 – 5,23
	n=	10	10	10
	1. p<	0,001	0,5	0,001
II група після лікування	M±m	2,71±0,107	1,80±0,145	3,21±0,155
	коливання	2,59 – 3,05	1,50 – 2,20	2,66 – 3,57
	n=	10	10	10
	1. p<	0,5	0,5	0,5
	2. p<	0,001	0,5	0,001
	3. p<	0,1	0,5	0,1

Отримані результати дослідження показників мінерального обміну свідчать про позитивний вплив застосування застосованих схем лікування на метаболізм Кальцію. Після п'ятидобового застосування медикаментів у крові корів було встановлено нормалізацію вмісту загального кальцію, зниження

активності лужної фосфатази, синтезу паратгормону та зростання кальцитоніну.

Таблиця 6.25.

Вміст кальцитоніну та паратгормону в плазмі крові хворих корів до та після лікування, пмоль/л

Група корів	Статистичні показники	Кальцитонін	Паратгормон
Клінічно здорові	M±m	1,40±0,067	0,68±0,034
	коливання	1,17 – 1,84	0,45 – 0,79
	n=	10	10
I група до лікування	M±m	0,99±0,035	1,23±0,052
	коливання	0,79 – 1,11	1,07 – 1,51
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
I група після лікування	M±m	1,19±0,055	0,84±0,088
	коливання	1,05 – 1,40	0,58 – 1,10
	n=	8	8
	1. p<	0,05	0,5
	2. p<	0,01	0,001
II група до лікування	M±m	0,93±0,041	1,19±0,063
	коливання	0,76 – 1,08	0,97 – 1,51
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
II група після лікування	M±m	1,26±0,061	0,82±0,087
	коливання	1,11 – 1,46	0,58 – 1,05
	n=	10	10
	1. p<	0,5	0,5
	2. p<	0,001	0,01
	3. p<	0,5	0,5

6.6. Активність антиоксидантної системи у корів, хворих на кетоз, після їх лікування

У результаті проведених досліджень було встановлено, що після застосованого лікування відбулося зниження рівня пероксидації ліпідів (табл. 6.26). Застосування традиційної схеми протикетозної терапії вело до зниження вмісту дієнових кон'югатів на 20,7 % (p<0,01), гідропероксидів ліпідів – 25 % (p<0,01), а ТБК-активних продуктів – 23,3 % (p<0,001). За

умови застосування запропонованої нами схеми лікування вміст первинних, проміжних та кінцевих продуктів пероксидації ліпідів знизився на 25 ($p<0,05$), 32,4 ($p<0,001$) та 36,6 % ($p<0,001$) відповідно. Отримані результати свідчать про зниження інтенсивності окиснення наявних у складі ліпідів поліненасичених жирних кислот пероксидним шляхом. Слід відмітити, що порівняно з групою здорових корів, у першій дослідній групі вміст ТБК-активних продуктів був вищим на 47,4 % ($p<0,01$), а порівняно з другою дослідною – 24,4 % ($p<0,05$; табл. 6.26).

Таблиця 6.26.

**Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові хворих корів
до та після лікування**

Група корів	Статистичні показники	Дієнові кон'югати, мкмоль/л	Гідропероксиди ліпідів, од. Е480/мл	ТБК-активні продукти, мкмоль/л
Клінічно здорові	М±m	5,8±0,50	2,2±0,43	3,8±0,44
	коливання	3,8 – 8,2	1,2 – 6,0	2,3 – 6,2
	n=	10	10	10
І група до лікування	М±m	8,2±0,35	3,2±0,17	7,3±0,26
	коливання	7,0 – 10,1	2,7 – 4,1	6,4 – 8,9
	n=	10	10	10
	1. p<	0,001	0,05	0,001
І група після лікування	М±m	6,5±0,43	2,4±0,18	5,6±0,29
	коливання	4,9 – 7,2	2,0 – 2,9	5,2 – 6,4
	n=	8	8	8
	1. p<	0,5	0,5	0,01
	2. p<	0,01	0,01	0,001
ІІ група до лікування	М±m	8,4±0,5	3,4±0,18	7,1±0,41
	коливання	7,1 – 10,4	2,8 – 4,4	5,9 – 9,4
	n=	10	10	10
	1. p<	0,001	0,05	0,001
ІІ група після лікування	М±m	6,3±0,61	2,3±0,16	4,5±0,30
	коливання	4,3 – 7,8	1,8 – 2,7	3,6 – 5,2
	n=	10	10	10
	1. p<	0,5	0,5	0,5
	2. p<	0,05	0,001	0,001
	3. p<	0,5	0,5	0,05

Основними причинами позитивних змін у вмісті продуктів ПОЛ є зниження активності пошкоджувального фактору та зростання активності антиоксидантної системи. Зокрема, як видно із наведених у таблиці 6.27

Таблиця 6.27.

**Активність ензимної ланки антиоксидантної системи
у крові хворих корів до та після лікування**

Група корів	Статистичні показники	Супероксид-дисмутаза, ум.од. на 1г Нь	Глутатіон-пероксидаза, мкМ/хв. на 1г Нь	Каталаза, мкМ/мг×хв
Клінічно здорові	M±m	42,2±3,48	445,5±28,95	6,9±0,35
	коливання	27,4 – 54,7	261,8 – 618,9	4,5 – 7,6
	n=	10	10	10
І група до лікування	M±m	33,1±1,65	312,9±12,20	4,2±0,18
	коливання	25,1 – 41,8	257,0 – 385,6	3,8 – 5,6
	n=	10	10	10
	1. p<	0,05	0,001	0,001
І група після лікування	M±m	38,0±2,08	356,9±20,52	5,1±0,29
	коливання	32,1 – 44,5	302,1 – 402,4	4,3 – 6,1
	n=	8	8	8
	1. p<	0,5	0,05	0,01
	2. p<	0,1	0,1	0,05
ІІ група до лікування	M±m	32,9±2,04	314,4±8,21	4,1±0,18
	коливання	24,1 – 43,6	289,5 – 365,4	3,6 – 5,1
	n=	10	10	10
	1. p<	0,05	0,001	0,001
ІІ група після лікування	M±m	43,8±3,00	418,4±29,4	6,2±0,28
	коливання	34,2 – 53,2	365,8 – 529,0	5,5 – 6,9
	n=	10	10	10
	1. p<	0,5	0,5	0,5
	2. p<	0,01	0,01	0,001
	3. p<	0,5	0,1	0,05

результатів досліджень, у крові корів першої та другої дослідних груп зростає активність ензимної ланки системи антиоксидантного захисту: після застосування традиційної схеми протикетозної терапії, активність супероксиддисмутази зростає на 14,8 % ($p<0,1$), глутатіонпероксидази –

14,1 ($p<0,1$), а каталази – 21,4 % ($p<0,05$). Після застосування альтернативної схеми лікування активність ензимів антиоксидантного захисту була вищою, ніж у хворих, на 33,2 % ($p<0,01$), 33,1 ($p<0,01$) та 51,2 ($p<0,001$) відповідно. Порівняно із групою здорових тварин, активність ензимів АОС у крові корів другої дослідної групи вірогідно не відрізнялася. Натомість у молочних корів з першої дослідної групи активність глутатіонпероксидази у крові була вірогідно нижчою (на 19,9 %; $p<0,05$), а каталази – 26,1 % ($p<0,01$; табл. 6.27). У крові корів другої дослідної групи, порівняно із першою, вірогідно відрізнявся лише показник каталази (на 21,6 %; $p<0,05$).

Проведенні лабораторні дослідження вмісту вітамінів у крові корів, які володіють антиоксидантними властивостями, показали вірогідне зростання ретинолу та токоферолу (табл. 6.28). А саме, вміст ретинолу в плазмі крові після застосування традиційного лікування зріс у 2,6 раза ($p<0,001$), а після запропонованого – у 3 рази ($p<0,001$) до рівня показника здорових тварин. Вміст токоферолу зріс відповідно у 2,5 ($p<0,001$) та 2,8 раза ($p<0,01$). Отримані результати свідчать про позитивний вплив застосованого лікування на вміст вітамінів А та Е, однак цей вплив, на нашу думку, є опосередкований. На нашу думку зростання відбулося за рахунок покращення апетиту і відповідно екзогенного надходження вітамінів та покращення функціонального стану печінки, яка бере участь у їх метаболізмі.

Як видно із наведених вище результатів власних досліджень, застосування традиційної та запропонованої нами схем протикетозної терапії мало позитивний результат на активність антиоксидантної системи. Зокрема, нами було встановлено зниження вмісту первинних та вторинних продуктів пероксидації ліпідів і зростання активності ензимної та неензимної ланок антиоксидантної системи. При проведенні взаємного порівняння двох схем медикаментозної терапії було встановлено, що за застосуванні запропонованої нами вміст ТБК-активних продуктів є вірогідно ($p<0,05$) нижчим, а активність каталази вірогідно ($p<0,05$) вищою. Величина інших

показників антиоксидантного захисту є більш наближеною до рівня здорових тварин.

Таблиця 6.28.

**Вміст ретинолу та токоферолу в плазмі крові хворих корів
до та після лікування, мкмоль/л**

Група корів	Статистичні показники	Ретинол	Токоферол
Клінічно здорові	M±m	4,1±0,21	15,1±1,04
	коливання	2,9 – 5,0	10,3 – 19,5
	n=	10	10
I група до лікування	M±m	1,4±0,23	6,2±0,32
	коливання	0,9 – 2,7	4,9 – 7,6
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
I група після лікування	M±m	3,7±0,21	15,4±1,55
	коливання	3,0 – 4,4	11,3 – 18,9
	n=	8	8
	1. p<	0,5	0,5
	2. p<	0,001	0,001
II група до лікування	M±m	1,3±0,17	6,1±0,24
	коливання	0,9 – 2,7	4,9 – 7,2
	n=	10	10
	1. p<	0,001	0,001
II група після лікування	M±m	3,9±0,22	16,9±2,92
	коливання	3,3 – 4,5	11,2 – 25,4
	n=	10	10
	1. p<	0,5	0,5
	2. p<	0,001	0,01
	3. p<	0,5	0,5

6.7. Дослідження функціонального стану щитоподібної залози у корів, хворих на кетоз, після їх лікування за традиційною та запропонованою схемами

Проведені дослідження функціонального стану щитоподібної залози показали (табл. 6.29), що в плазмі крові корів після лікування вірогідно зріс вміст трийодтироніну (Т₃) та тироксину (Т₄). Після застосування традиційних заходів лікування зростання склало відповідно 37,6 % (p<0,001) та 48,7 %

Таблиця 6.29.

Вміст трийодтироніну, тироксину та тиреотропного гормону в плазмі крові хворих корів до та після лікування

Група корів	Статистичні показники	T ₃ , нмоль/л	T ₄ , нмоль/л	Тиреотропний гормон, мкМО/л
Здорові тварини	M±m	2,02±0,203	60,7±7,29	0,19±0,058
	коливання	1,40 – 3,58	42,99 – 115,14	0,00 – 0,28
	n=	10	10	10
І група до лікування	M±m	1,17±0,067	34,9±1,38	0,98±0,047
	коливання	0,94 – 1,58	28,55 – 41,20	0,75 – 1,12
	n=	10	10	10
	1. p<	0,001	0,01	0,001
І група після лікування	M±m	1,61±0,057	51,9±6,57	0,77±0,109
	коливання	1,41 – 1,72	27,85 – 64,87	0,45 – 1,10
	n=	8	8	8
	1. p<	0,1	0,5	0,001
	2. p<	0,001	0,001	0,1
II група до лікування	M±m	1,19±0,075	34,6±1,68	0,96±0,035
	коливання	0,81 – 1,52	27,13 – 42,30	0,78 – 1,12
	n=	10	10	10
	1. p<	0,01	0,01	0,001
II група після лікування	M±m	2,03±0,119	76,2±10,96	0,17±0,059
	коливання	1,76 – 2,34	59,2 – 117,1	0,05 – 0,38
	n=	10	10	10
	1. p<	0,5	0,5	0,5
	2. p<	0,001	0,01	0,001
	3. p<	0,01	0,1	0,001

(p<0,001). В плазмі крові корів другої дослідної групи вміст T₃ зріс на 70,6 % (p<0,001), а T₄ – на 120,2 % (p<0,01). Слід наголосити на тому, що в першій дослідній групі вміст трийодтироніну в плазмі крові двох корів та тироксину – чотирьох із восьми був нижчим нижньої межі фізіологічних коливань. У плазмі крові всіх без виключення корів другої дослідної групи вміст T₃ і T₄ знаходився у межах норми. Зростання вмісту тиреоїдних гормонів спричинило зниження синтезу тиреотропного гормону аденогіпофізом (табл. 6.29). У плазмі крові корів першої дослідної групи вміст тиреотропного

гормону знизився на 21,4 % ($p < 0,1$), а другої – у 5,6 рази ($p < 0,001$). Незважаючи на тенденцію до зниження ($p < 0,1$) вмісту тиреотропного гормону в плазмі крові корів, яким застосовували традиційну схему лікування, він був у 4,05 рази ($p < 0,001$) вищим за показник у здорових тварин та в 4,5 рази ($p < 0,001$), порівняно з другою дослідною групою.

Отримані результати досліджень свідчать про позитивний вплив застосованих препаратів на функціональний стан щитоподібної залози, однак у частини корів після традиційного лікування все ще реєструвалися ознаки гіпотиреозу. Основними причинами нормалізації рівня тиреоїдних гормонів у плазмі крові корів є зниження дефіциту обмінної енергії та концентрації ендотоксинів (кетонових тіл, аміаку, продуктів пероксидного окиснення ліпідів та ін.), до яких щитоподібна залоза є дуже чутливою.

Результати власних досліджень, які увійшли в даний розділ дисертаційної роботи опубліковані у довіднику “Довідник з лабораторних методів досліджень у біології тваринництві та ветеринарній медицині” [291], методичних рекомендаціях “Кетоз молочних корів” [270], технічних умовах [563], патенті на корисну модель [564], семи статтях [565–571] та двох тезах доповідей [572, 573].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

У країнах із інтенсивним веденням молочного скотарства значною перешкодою на шляху збільшення продуктивності тварин є хвороби, спричинені порушенням обміну речовин. Ці захворювання спричиняють значні економічні збитки у тваринництві через недоотримання приплоду, молока, підвищення собівартості продукції та зниження рентабельності молочного тваринництва [14]. У господарствах з відносно правильним підходом до ведення тваринництва (годівля, зоогігієна, своєчасна профілактика захворювань) лише до 60 % корів після отелення є повністю здоровими [11, 578]. Серед хвороб, спричинених порушенням обміну речовин, найбільш часто у високопродуктивних корів реєструється кетоз [4, 5, 578]. Основним етіологічним фактором виникнення кетозу є енергетичний дефіцит [14, 32–34, 574].

Для пізнання природи високої молочної продуктивності корів необхідно скерувати увагу до досліджень механізмів гормональної регуляції обміну речовин в умовах критичних фізіологічних періодів. Першим критичним періодом фізіологічного циклу корів є останні три тижні сухостою – перші три тижні лактації [12, 89, 575, 576]. З літературних даних відомо [3, 295–297], що у здорових корів потреба в енергії та протеїні на четвертий день після отелення перевищує їх споживання на 26 %. Так, у корів з молочною продуктивністю 25, 35 та 45 кг за добу потреба у глюкозі після отелу складає відповідно 2,1–2,2; 3,1–3,3 кг [14]. Ми в своїх дослідженнях встановили вірогідне ($p < 0,05$ – $0,001$) зниження концентрації глюкози у сироватці крові корів після отелення. У період інтенсивної лактації потреба в глюкозі не може забезпечуватися лише за рахунок споживання корму, тому в корів виникає енергетичний дефіцит. Для його покриття тварина використовує власні резерви за рахунок вуглеводів, жирів та

протеїнів. Ендокринна система активно регулює дані процеси. Зокрема, підшлункова залоза знижує синтез інсуліну. Його концентрація у плазмі крові корів знижувалася, порівняно із сухостійними ($p < 0,05-0,001$) на початку лактації та її піку. Подібні результати відмічали й інші дослідники [82]. Особливістю жуйних тварин у післяотельний період є фізіологічна інсулінорезистентність [18, 19, 77, 86]. Основних причин низького рівня інсуліну є декілька. Зокрема, високий рівень неетерифікованих жирних кислот [81, 87]. З іншої сторони на синтез інсуліну впливає рівень тиреоїдних гормонів. Сучасні дослідження [222, 223] пов'язують інтенсивність метаболізму з активністю щитоподібної залози опосередковано через інсуліноподібний фактор росту. Зокрема, йдеться про те, що за чотири доби до отелення та чотири доби після існує позитивна сильна кореляційна залежність між інсуліноподібним фактором росту, вмістом трийодтироніну та тироксину у плазмі крові, при чому із тироксином кореляційний зв'язок є вищим. Вказують [177], що обов'язковою умовою вивільнення амінокислот у післяотельний період є низький рівень інсуліну. Відповідно, за зниження синтезу трийодтироніну та тироксину на початку лактації гальмується синтез інсуліну. Зниження інтенсивності синтезу інсуліну підшлунковою залозою на початку та піку лактації дозволяє обмежити використання глюкози та амінокислот жировою та м'язовою тканинами, що сприяє збільшенню потоку метаболітів у клітини молочної залози для забезпечення біосинтезу молока. [235, 296, 298–302, 577].

Отримані нами результати досліджень показали, що після отелення рівень тиреоїдних гормонів є низьким. Це є ще одним механізмом перерозподілу метаболічної енергії на користь молокоутворення [322, 333]. Крім цього, існують переконливі дані [334–337], що значна кількість трийодтироніну та тироксину виділяється з молозивом для стимуляції обміну речовин у телят.

Виходячи із отриманих нами результатів досліджень та літературні дані [89, 106, 246], можна зробити висновок про те, що основним механізмом забезпечення організму жуйних у перехідний період енергією є глюконеогенез. Глюкокортикоїди, перш за все кортизол, індукують всі ключові ензими глюконеогенезу і забезпечують цим глюконеогенез вихідними сполуками та знижують потребу тканин у глюкозі, тим самим підвищуючи її рівень у крові [298–300, 302, 303, 455]. У свою чергу, це допомагає організму справлятися зі стресами, підтримувати певний рівень глюкози в крові навіть за недостатнього надходження вуглеводів. За нашими даними, у плазмі крові корів після отелення вміст кортизолу зростає ($p < 0,05 - 0,01$). Стимулюючи розпад протеїнів, кортизол сприяє вивільненню амінокислот, які є важливими елементами глюконеогенезу [106, 344]. Зокрема, із чотирнадцяти глюкогенних амінокислот у плазмі крові корів після отелення було встановлено вірогідне зростання вмісту восьми: аланіну, аргініну, валіну, гістидину, гліцину, проліну, серину та треоніну. Вміст ще двох глюкогенних амінокислот (аспартат та метіонін) мав тенденцію до зростання. Глюкогенні амінокислоти метаболізуються до пірувату та низки проміжних продуктів циклу трикарбонових кислот [345]. Необхідно також відмітити, що аланін, гліцин та серин є ефективними стимуляторами синтезу глюкагону [346], який стимулює надходження глюкози у кров.

Іншим проявом активації глюконеогенезу є ліпомобілізація. У крові досліджених молочних корів вірогідно зріс ($p < 0,05 - 0,001$) вміст неестерифікованих жирних кислот, триацилгліцеролів, загального та естерифікованого холестеролу.

Організм високопродуктивної корови може утворювати велику кількість молока лише за інтенсивного функціонування всіх органів і систем. Під час родів під впливом гормонів починаються пологи, а молочна залоза готується до молокоутворення. Головну роль у цьому процесі відіграють гормони гіпофіза – окситоцин і пролактин. Проведенні нами дослідження

плазми крові корів після отелення показали значне зростання ($p < 0,001$) концентрації окситоцину та пролактину. Під дією окситоцину стимулюється скорочення м'язів матки, що веде до родів. Крім цього, висока концентрація окситоцину, яка зберігається деякий час після родів, сприяє видаленню посліду та очищує матку. Окситоцин впливає на міоепітеліальні клітини, які оточують альвеоли молочної залози, що забезпечує надходження молока у протоки і молоковиділення [362–365, 579]. Пролактин сприяє розвитку молочних залоз, молокоутворенню та секреції молока [369–371]. Недивлячись на те, що основним органом-мішенню для пролактину є молочна залоза, пролактиночутливі рецептори знаходять практично у всіх тканинах організму, а це є свідченням того, що на сьогодні вивчені далеко не всі його функції [372]. Зокрема, він впливає і на енергетичний обмін [13]. Інсулін та пролактин зумовлюють синтез жиру в організмі [69, 123]. Аналіз отриманих нами результатів досліджень свідчить, що низька концентрація пролактину реєструвалася у періоди активації ліполізу, а висока – у період позитивного енергетичного балансу. У періоди негативного енергетичного балансу відбувається зниження синтезу інсуліноподібного фактора росту [229], що дозволяє певною мірою здійснювати перерозподілення джерела отримання енергії між гліколізом та глюконеогенезом. Відповідно, за зростання рівня обмінної енергії активується синтез інсуліноподібних факторів росту. Існують дані [373], які вказують на стимулювальний вплив рівня інсуліноподібного фактору росту на синтез окситоцину. Як показали отримані нами результати досліджень, найнижчі концентрації окситоцину було зареєстровано у передотельний період, коли, як свідчить література [223], рівень інсуліноподібних факторів росту у молочних корів є низьким.

Наступним критичним фізіологічним періодом є період максимальних добових надоїв, коли навантаження на організм корови є високим у зв'язку зі значним зростанням активності синтезу молока. На піку лактації ми відмічали зростання рівня глюкози, зниження кортизолу та показників

ліпідного обміну, зокрема холестеролу та неетерифікованих жирних кислот. Концентрація інсуліну все ще була низькою, що є свідченням того, що фізіологічна інсулінорезистентність у високопродуктивних корів триває до піку лактації. Подібні результати були опубліковані й іншими дослідниками [82]. З отриманих результатів досліджень можна зробити висновок про те, що на піку лактації організм корови знижує використання в якості джерела метаболічної енергії глюконеогенез, а гліколізу – підвищує. Разом зі збільшенням продуктивності відбулося зростання синтезу тиреотропного гормону, трийодтироніну та тироксину. Це є свідченням того, що на піку лактації не має необхідності обмежувати м'язову та жирову тканини в доступі до метаболітів, роблячи доступнішими їх для молочної залози. Високим був також рівень окситоцину та пролактину, що сприяє інтенсифікації метаболізму ліпідів та є маркером позитивного енергетичного балансу [13, 372].

На закінченні лактаційного періоду активність метаболізму та основних регулюючих систем була на рівні сухостійного періоду.

Проведені нами дослідження дозволили встановити залежність окремих ланок метаболізму від періоду утримання корів. Зокрема, зимово-стійловий період утримання, порівняно з літньо-пасовищним, характеризується вірогідно нижчими показниками вмісту в крові глюкози, пірувату та інсуліну, що свідчить про гірше забезпечення організму метаболічною енергією, а компенсаторні механізми, направлені на вирівнювання енергетичного дефіциту зазнають вищого навантаження. Це проявляється вищим рівнем синтезу кортизолу, неетерифікованих жирних кислот, холестеролу та триацилгліцеролів, а рівень трийодтироніну, тиреотропного гормону, окситоцину та пролактину був нижчим. Окремо слід звернути увагу на гіршу забезпеченість організму молочних корів під час зимово-стійлового періоду Кальцієм. Зокрема, порівняно з літньо-пасовищним періодом, було встановлено вірогідно нижчий рівень загального

кальцію та кальцитоніну і вищій лужної фосфатази та паратгормону. Також зимово-стійловий період утримання, порівняно з літньо-пасовищним, характеризується вірогідно нижчими показниками вмісту в сироватці крові загального протеїну, альбумінів та сечовини.

За нашими даними існує залежність рівня інтенсивності вільнорадикального окиснення від періодів лактації корів та умов їх утримання. Зокрема, під час зимово-стійлового утримання показники інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів у крові корів були вищими за їх концентрацію у літньо-пасовищний період і знижувалися упродовж періодів лактації. На початку лактації корів як у зимово-стійловий, так і літньо-пасовищний періоди вміст ТБК-активних продуктів, дієнових кон'югатів та гідропероксидів ліпідів у крові сягав найвищих показників. У крові корів під час літньо-пасовищного періоду утримання, порівняно з зимово-стійловим, показники пероксидного окиснення були вірогідно нижчими. Утримання корів на пасовищі у літній період підвищує активність ензимів антиоксидантного захисту, сприяє зростанню їх резистентності та проявляється зниженням інтенсивності вільнорадикального окиснення у їх організмі. Посилення процесів пероксидації активує синтез ензимів антиоксидантного захисту, що проявляється зростанням їх активності у 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 шляхом реакції з гідропероксильними радикалами жирних кислот [428, 580]. Проведені дослідження показали, що під час літньо-пасовищного періоду, порівняно із зимово-стійловим, вірогідно вищою була активність не лише ензимної ланки антиоксидантної системи, а й неензимної: під час літньо-пасовищного утримання упродовж всіх фізіологічних періодів

концентрація ретинолу та токоферолу у плазмі крові корів була вірогідно вищою.

Отже, найбільш критичним фізіологічним періодом у корів є період, який починається за три тижні до отелення та триває до трьох тижнів після родів. Особливо, це проявляється у корів зимово-стійлового періоду утримання. Це пов'язано із активацією компенсаторних механізмів організму молочних корів, направлених на подолання енергетичного дефіциту, який виникає внаслідок невідповідності між споживанням та витратою метаболічної енергії. Виходячи з цього, наступні етапи виконання дисертаційної роботи проводилися через 2–3 тижні після отелення, коли тварини знаходилися у період закінчення зимово-стійлового утримання (лютий–березень). Саме у цей період найчастіше реєструються хвороби обміну речовин, зокрема кетоз [13, 14, 575].

Відомо [14], що кетоз молочних корів – це поліетіологічне захворювання, яке характеризується переважним порушенням вуглеводно-ліпідного і протеїнового обміну, супроводжується нагромадженням в організмі кетонових тіл, ураженням внаслідок цього центральної нервової і гіпофіз-наднирниковозалозної систем, щитоподібної залози, печінки, серця, нирок і інших органів.

Після проведення аналізу раціонів корів можна сказати, що в більшості з господарств реєструється дефіцит обмінної енергії та надлишок перетравного протеїну, що сприяє виникненню кетозу. У трьох господарствах в раціонах корів було знижено відношення цукру до перетравного протеїну, цукру і крохмалю до перетравного протеїну та цукру і крохмалю до клітковини. Сприяючим фактором виникнення кетозу є гіподинамія, оскільки при русі тварин вміст кетонових тіл в крові істотно знижується, вони швидше окиснюються і йдуть на енергопотреби організму [14]. Сприяє також відсутність програми профілактики та субклінічної діагностики кетозу молочних корів. Спільним недоліком для всіх

проаналізованих раціонів є надлишок Феруму та дефіцит Кобальту і Йоду. У жуйних тварин метаболізм Кобальту, в основному, проходить у рубці, де він використовується мікроорганізмами для синтезу ціанокобаламіну [40]. Сприяє дефіциту Кобальту надлишок Феруму у раціонах, який є антагоністом Кобальту [294, 581]. До кетогенних факторів можна, також, віднести відсутність моціону і недостатню програму диспансеризації та профілактики метаболічних порушень. При русі тварин вміст кетонових тіл в крові істотно знижується, вони швидше окиснюються і йдуть на енергопотреби організму [14].

Отримані нами результати лабораторних досліджень свідчать про те, що в 95,7 % досліджених хворих тварин абсолютний показник глюкози крові був нижчим рівня фізіологічних коливань. Зниженою була також концентрація інсуліну, підвищеною – кортизолу. Такі зміни у вмісті інсуліну та кортизолу слід розглядати як активацію компенсаторних механізмів організму тварини за дефіциту обмінної енергії. Інсулін відноситься до групи гормонів, які володіють гіпоглікемічною дією, а кортизол – гіперглікемічною [582]. Інсулін активує глюкокіназу в гепатоцитах та знижує активність глюкозо-6-фосфатази і таким чином забезпечує синтез глюкогену в печінці та м'язах, надходження глюкози в клітини, стимулює її окиснення і гальмує розпад глікогену (глікогеноліз). Глюкокортикоїди, перш за все кортизол, індують всі ключові ензими глюконеогенезу і забезпечують цей процес вихідними сполуками та знижують потребу тканин у глюкозі, тим самим підвищуючи її рівень в крові [455]. Стимулюючи розпад протеїнів, кортизол сприяє вивільненню амінокислот, які є важливими елементами глюконеогенезу. У результаті окиснення глюкози та амінокислот утворюється піруват. Його розпад залежить від доступу Оксигену в клітини. Тому у крові корів, хворих на кетоз, реєструється вірогідно ($p < 0,001$) вищий вміст пірувату та лактату. Зростання вмісту пірувату та лактату з однієї сторони зумовлено ураженням печінки, де проходять основні етапи їх

метаболізму, а з іншої – активацією глюконеогенезу. Крім цього, було встановлено зростання лактат-піруватного співвідношення у хворих тварин, порівняно зі здоровими, що свідчить про переважання у їхньому організмі анаеробних процесів над аеробними.

Розвиток кетозу у молочних корів супроводжувався значними змінами показників ліпідного обміну. За недостатнього надходження енергетичних речовин в організмі посилюється ліполіз і, відповідно, зростає у плазмі крові вміст неетерифікованих жирних кислот та триацилгліцеролів. Їх концентрація у плазмі крові пов'язана з енергозабезпеченістю організму тварин та характеризує активність процесів ліполізу, мобілізації їх із жирового депо [15, 459, 462]. Крім цього, у крові корів, хворих на кетоз, майже удвічі зріс вміст загального холестеролу ($p < 0,01$) на фоні зниження вмісту етерифікованого. Це спричинило зниження удвічі відношення між етерифікованим і загальним холестеролом (індекс етерифікований/загальний холестерол), що є несприятливою прогностичною ознакою, оскільки вказує на значне ураження гепатоцитів та зниження їх синтетичної функції. Зростання вмісту загального холестеролу на тлі зниження етерифікованого свідчить про зростання концентрації ліпопротеїдів високої щільності, які неактивно використовуються печінкою.

Розвиток кетозу та підвищення жирової інфільтрації печінки послаблює знешкодження ендотоксинів, що може привести до загибелі корів [15, 583–585]. Також погіршується перетворення аміаку в сечовину [582, 583]. У результаті підвищується концентрація аміаку в крові, що веде до гальмування утворення глюкози з пропіонової кислоти та погіршення окиснення жирів [40, 44].

Ще одним важливим показником функціонального стану печінки є вміст білірубину у сироватці крові. Отримані нами результати досліджень показали вірогідне зростання ($p < 0,001$) вмісту загального та кон'югованого білірубину, що свідчить про порушення білірубінсинтезувальної функції

печінки або розвиток синдромів жовтяниці і холестазу та зниження активності жовчовиділення.

Дослідження вмісту фосфоліпідів у плазмі крові корів, хворих на кетоз, показали вірогідне ($p < 0,05$) його зниження. Вважаємо, що основною причиною порушення синтезу фосфоліпідів є жирова гепатодистрофія, яка розвивається у хворих на кетоз корів [15]. Основна частина фосфоліпідів використовується печінкою для процесів фізіологічної регенерації, а частина з током крові постійно постачається в різні органи і тканини [585]. 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 [345, 463, 586, 588]. Крім цього, нами встановлено зміни фракційного складу фосфоліпідів плазми крові. Зокрема, у плазмі крові корів, хворих на кетоз, зростає вміст лізолецитину, фосфатидилсерину та фосфатидилхоліну. Основною причиною таких змін є активація компенсаторних механізмів у організмі хворих тварин, направлених на репарацію гепатоцитів за рахунок відновлення ліпідного бішару шляхом вбудовування молекул фосфоліпідів в ушкоджені мембрани печінкових клітин, заміщення дефектів і поновлення бар'єрної функції. Крім цього, виявлене нами вірогідне зростання вмісту фосфатидилхоліну у плазмі крові хворих на кетоз корів вказує на активацію фосфоліпази Д – ензиму, що каталізує його гідроліз з утворенням фосфатидної кислоти [464, 465], вміст якої мав тенденцію до зростання. Зростання вмісту фосфатидилхоліну також може бути зумовлено активацією його реакціювання. У крові хворих корів знизився вміст фосфатидилетаноламіну, що може бути пов'язано з тим, що даний фосфоліпід залучений до посилення фізіологічних процесів щодо дезінтоксикації, енергетичного обміну, активації ліпази та регуляції активності різних трансмембранних протеїнів [466]. Крім цього, у плазмі крові корів, хворих на кетоз, існує тенденція до зниження вмісту

сфінгомієліну. Відомо [456], що фосфоінозитолі використовуються у процесах сигнальної трансдукції та є джерелом таких важливих месенджерів, як диацилгліцерол, інозитолфосфати та арахідонова кислота. Зниження вмісту сфінгомієліну може бути зумовлене з використанням сфінголіпідів, як сигналізаторних посередників у біосинтезі кортизолу, який активно синтезується для посилення глюконеогенезу [525, 589].

За результатами проведених досліджень показників протеїнового обміну було встановлено, що у значної кількості досліджених корів, хворих на кетоз, реєструється диспротеїнемія (у 73,3 %), гіпоальбумінемія (у 62,2 %) та гіперглобулінемія (підвищення рівня α -глобулінів у 33,3 %; β -глобулінів – у 88,8 %; γ -глобулінів – у 48,9 %). Розвиток гіпоальбумінемії у корів, хворих на кетоз, вказує на порушення альбуміносинтезувальної функції 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 аланінової (у 31,2 % тварин), аспарагінової (у 85,4 %) трансфераз, γ -глутамілтранспептидази (у 87,5 %) та лактатдегідрогенази (у 78,3 %), що свідчить про розвиток цитолітичного і холестатичного синдромів. Активність холінестерази у хворих корів, була зниженою (у 80,0 %).

В організмі корів, хворих на кетоз, виникає дисбаланс у складі амінокислот, що є несприятливим фактором перебігу захворювання. Зокрема, вірогідно знижується вміст глюкогенних амінокислот та зростає кетогенних, що в свою чергу спричиняє зниження індексу глюкогенні/кетогенні амінокислоти (із 6,1 до 4,2), а це свідчить про інтенсивне використання глюкогенних амінокислот та накопичення кетогенних. Так, за низького рівня глюкози на початку лактації, амінокислоти, які включаються в цитратний цикл або конвертуються в піруват, можуть безпосередньо перетворюватися в глюкозу. Таким чином, вуглецевий залишок амінокислот складає від 15 до 35 % вихідних сполук глюконеогенезу [106]. 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 тільки у печінці. До цієї групи амінокислот, зокрема, відносяться фенілаланін, триптофан, тирозин та метіонін. Тому, причиною зростання вмісту цих амінокислот може бути ураження печінки, внаслідок чого знижується концентрація ензимів, які локалізуються в гепатоцитах, та інактивують їх [482–485].

Загальний вміст амінокислот у плазмі крові корів, хворих на кетоз, вірогідно знизився (із 1330 до 1159 мкмоль/л). Зниження вмісту відбулося за рахунок замінних амінокислот, при чому концентрація групи незамінних вірогідно не відрізнялася, оскільки організм тварин активує компенсаторні механізми, направлені на підтримання сталого рівня незамінних амінокислот за рахунок внутрішніх резервів. Таким чином, в організмі хворих корів, виникає дисбаланс у складі амінокислот, що є несприятливим фактором перебігу захворювання.

Зростання активності глюконеогенезу у корів, хворих на кетоз, веде до більш ніж чотирикратного зростання ($p < 0,001$) вмісту 3-метилгістидину, який є сполукою, специфічною для скорочувальних протеїнів (актин і міозин). За деградації цих протеїнів 3-метилгістидин потрапляє у кров, однак внаслідок відсутності специфічної для нього тРНК не використовується у протеїновому синтезі, далі не метаболізується і без змін екскретується зі сечею [492, 493]. 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 [494, 495]. 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 із кормом протеїну. Як показали наші дослідження, у крові корів, хворих на кетоз, вміст креатиніну зростає на 36,6 % ($p < 0,01$). Враховуючи те, що величина екскреції креатиніну залежить від маси скелетних м'язів [494, 495], то величина співвідношення 3-метилгістидину до креатиніну в крові корів може відображати відносну швидкість катаболізму м'язових протеїнів. З отриманого нами цифрового матеріалу випливає, що індекс відносної швидкості катаболізму м'язових протеїнів у корів, хворих на кетоз, зріс у 3,6 разів і становив 0,18 порівняно із 0,05 у здорових. Отримані експериментальні та теоретичні дані концентрації 3-метилгістидину та індексу 3-метилгістидин/креатинін можуть бути використані для створення експрес-тестів для ранньої діагностики протеїнового катаболізму та кетозу молочних корів.

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

Хвороби печінки нерідко супроводжуються змінами в органах і системах, серед яких важливе місце займає система крові. Взаємозв'язок печінки з гемопоезом зумовлений її участю в обміні важливих факторів кровотворення – Феруму, вітаміну B_{12} , фолієвої кислоти, еритропоєтину [444, 445]. Вітамін B_{12} (ціанокобаламін) необхідний для утворення еритроцитів у кістковому мозку. Оксиген, який транспортують еритроцити, необхідний для процесу окисного фосфорилування, за якого утворюється до 90 % всієї АТФ організму. Також ціанокобаламін необхідний для метаболізму пропіонату, коротколанцюгових жирних кислот, які утворюється у процесі бактеріальної ферментації крохмалю в рубці тварин [446, 447]. Нами було встановлено, що у крові корів, хворих на кетоз, недивлячись на фізіологічну кількість еритроцитів у крові більшості досліджених тварин, зменшувався вміст гемоглобіну ($p < 0,001$). Крім цього, у них було встановлено вірогідно нижчий середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті ($p < 0,001$) та колірний

показник ($p < 0,001$). Отримані результати досліджень є характерними ознаками гіпохромної анемії. За результатами проведених лабораторних досліджень крові корів було встановлено, що вміст Феруму в крові хворих на кетоз корів був вірогідно ($p < 0,01$) нижчим, порівняно з показником здорових тварин, а у половини досліджених корів знаходився поза нижньою межею фізіологічних коливань. Це може пояснюватися тим, що у корів після отелення, особливо хворих на кетоз, порушується метаболізм у печінці, виникає накопичення у травному тракті фітатів, карбонатів, оксалатів, які викликають преципітацію окисного Феруму з утворенням макромолекул і неможливістю їх засвоєння у кишечнику [453, 454]. Водночас токсини, які утворюються за розвитку кетозу, можуть спричинити порушення засвоєння Феруму нормобластами кісткового мозку та пригнічувати синтез гемму [454].

Дослідженням у сироватці крові корів, хворих на кетоз, вмісту загального кальцію було встановлено його зниження. Основною причиною гіпокальціємії в організмі корів могло бути порушення обміну вітаміну D за патології органів, які беруть участь у його метаболізмі (печінка, нирки) [488]. Це підтверджується отриманими результатами визначення активності лужної фосфатази, активність якої у сироватці крові зросла ($p < 0,01$). Причиною зростання активності ензиму може бути патологія печінки та розвиток вторинної остеодистрофії у хворих тварин. У літературі є дані [498], які вказують на те, що кожен четвертий випадок захворювання корів на кетоз ускладнюється вторинною остеодистрофією. 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, проходить зв'язування катіонів (Ca) кислотами і подальше їх виведення з сечею у вигляді органічних кислот, гідрофосфатів, фосфату кальцію [497].

Організм корів, хворих на кетоз, активує компенсаторні механізми, направлені на вирівнювання вмісту загального кальцію у крові. Нами було

встановлено значне зростання ($p < 0,001$) концентрації паратгормону та зниження синтезу кальцитоніну ($p < 0,001$). Оскільки кальцитонін діє протилежно до паратгормону, то його зменшення сприяє мобілізації Кальцію із кісток. Отримані результати досліджень свідчать про те, що у більш ніж половини досліджених корів концентрація паратгормону у плазмі крові перевищувала верхню межу фізіологічних коливань, а кальцитоніну – не досягала до нижньої межі.

Більшість захворювань, зокрема пов'язаних з порушенням обміну речовин, розвиваються на фоні посилення процесів пероксидації, зниження антиоксидантного захисту і накопичення в тканинах токсичних продуктів окиснення [499–501, 590].

У корів, хворих на кетоз, встановлено підвищення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення: вміст у крові продуктів пероксидного окиснення ліпідів був значно вищим, порівняно зі клінічно здоровими тваринами, зокрема дієнових кон'югатів ($p < 0,1$), гідропероксидів ліпідів ($p < 0,05$) та ТБК-активних продуктів ($p < 0,05$).

Проведені дослідження активності ензимної ланки антиоксидантної системи показали, що рівень активності супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та каталази у крові хворих корів, був нижчим ($p < 0,05$ – $0,01$). Виходячи з цього, можна зробити висновок, що за посилення процесів пероксидації активність ензимів антиоксидантної ланки у крові корів, хворих на кетоз знизилася.

За умови підвищення інтенсивності вільнорадикального окиснення організм активує компенсаторні механізми, направлені на нейтралізацію окиснювальних ефектів Оксигену і його активних метаболітів. Значна роль у антиоксидантній системі належить вільним амінокислотам. Наприклад, показана здатність цитруліну та аргініну до знешкодження супероксид аніон-радикала, що приводить до нормалізації роботи серцевого м'яза за дії окисних чинників [480, 481, 488]. Отримані нами дані вказують на зниження

вмісту цитруліну ($p < 0,001$) та аргініну ($p < 0,001$) у плазмі крові хворих тварин, що свідчить про значне використання даних амінокислот. Також зустрічаються дані [486] про позитивну роль у антиоксидантному захисті організму проліну та гістидину. 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 і утворенню протеїнових зшивок [486]. Ці ефекти, ймовірно, зумовлені фізико-хімічними властивостями, пов'язаними з їх здатністю реагувати з активними формами Оксигену. Отримані нами дані вказують на те, що у хворих тварин вміст проліну та гістидину є низьким.

Значна роль у системі антиоксидантного захисту організму належить метіоніну, оскільки дана сульфуровмісна амінокислота забезпечує дезінтоксикаційні процеси, перш за все внаслідок зв'язування важких металів, ендогенних та екзогенних токсинів. Від рівня метіоніну залежить синтез таурину, а також цистеїну, який є попередником глутатіону [487, 491]. Нами було встановлено, що в плазмі крові корів, хворих на кетоз, зріс вміст метіоніну ($p < 0,01$) та таурину ($p < 0,01$), що очевидно пов'язано з посиленням активності компенсаторних механізмів організму тварин. Знизився також вміст цистеїну ($p < 0,001$) та гліцину ($p < 0,001$), що може пояснюватися їх використанням для синтезу глутатіону, який в свою чергу потрібен для дезінтоксикації організму. Отримані нами результати досліджень вказують на вірогідно вищу ($p < 0,001$) активність ГГТП у плазмі крові корів, хворих на кетоз, що може бути пов'язано з низьким вмістом глутатіону та високим продуктів пероксидного окиснення ліпідів. Водночас зростання активності ГГТП у крові хворих свідчить про ураження внутрішньопечінкових жовчних протоків і розвиток холестазу.

Накопиченню продуктів пероксидації ліпідів сприяє низький рівень у 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 спричиняють їх некроз [511]. Отримані нами результати досліджень свідчать, що у плазмі крові корів, хворих на кетоз, концентрація ретинолу була нижчою в 3,1 ($p < 0,001$), а токоферолу – в 2,5 рази ($p < 0,001$). Основними причинами зниження вмісту токоферолу та ретинолу є з однієї сторони інтенсивне використання даних вітамінів за активації процесів гальмування ПОЛ, з іншої – низький рівень екзогенного надходження попередників вітамінів з кормами внаслідок зниженого апетиту.

Проведені дослідження гормонів щитоподібної залози та гіпофіза показали, що у крові корів, хворих на кетоз, значно зростав ($p < 0,001$) вміст тиреотропного гормону, що зумовлено зменшенням секреції тироксину та трийодтироніну щитоподібною залозою. У плазмі крові хворих корів був знижений ($p < 0,001$) вміст трийодтироніну та тироксину. Отже, у досліджених корів розвивалися симптоми гіпотиреозу. Причиною зниження рівня гормонів щитоподібної залози у плазмі крові хворих корів може бути порушення енергетичного обміну та ураження щитоподібної залози ендотоксинами, які накопичуються за даної патології. Зокрема, за утворення надлишкової кількості кетонових тіл в патологічний процес втягуються життєво важливі органи організму, в тому числі й ендокринна система, що веде до порушення її функції. 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 [14, 591].

Проведені дослідження показників молока, отриманого від корів, хворих на кетоз, показали вірогідне ($p < 0,001$) зростання вмісту жиру та співвідношення жир/протеїн (із 1,04 до 1,79), що свідчить про розвиток ліпомобілізаційного синдрому [592, 593]. Зростання жирності молока пов'язано із високим рівнем кетонових тіл, з яких синтезується жир. Джерелом високомолекулярних жирних кислот є неетерифіковані жирні кислоти плазми крові і їх використання за періодами лактації характеризується певною динамікою [467]. Низькомолекулярні жирні кислоти C_4-C_{14} синтезуються секреторними клітинами молочної залози, а їх попередниками у жуйних тварин є ацетат і β -оксибутират [41]. Швидкість синтезу жирних кислот залежить від активності ацетил-СоА-карбоксилази, яка є лімітуючим ензимом. Регуляція ацетил-СоА-карбоксилазної активності клітин молочної залози вивчена значно менше, ніж інших тканин, оскільки високий вміст сполучної тканини в молочній залозі корів вимагає звільнення від неї колагеназою з метою виділення секреторних клітин, що часто приводить до руйнування клітинних мембран, через які реалізуються гормональні сигнали [468, 469]. Подібні результати були отримані й іншими дослідниками [470, 471]. Окремі дослідники відмічали суттєве зростання рівня жиру вже за субклінічної форми кетозу [472]. Основною причиною низького рівня протеїну в молоці є дефіцит метаболічної енергії.

Підсумовуючи отриманий нами цифровий матеріал у таблиці 7.1 представлено найбільш інформативні показники метаболічних порушень у післяродовий період (табл. 7.1).

Патогенез метаболічних порушень представлено на рисунку 7.1.

Ефективність лікування корів, хворих на кетоз, напряду залежить від усунення причини захворювання. Враховуючи патогенез кетозу високопродуктивних корів можна відзначити, що для ефективного лікування необхідно вирівняти енергетичний дефіцит, знизити активність глюконеогенезу, що в свою чергу дозволить знизити активність ліполізу

Таблиця 7.1

Зміни біохімічних показників у корів, хворих на кетоз, n=47–55

Назва показника	Матеріал для досліджень	> норми, % тварин	< норми, % тварин
1.	2.	3.	4.
Кетонові тіла	сеча	100,0	0
Жир	молоко	100,0	0
Індекс жир/протеїн	молоко	100,0	0
3-метилгістидин	плазма крові	100,0	0
Індекс 3-метил-гістидин/креатинін	плазма/ сироватка крові	100,0	0
Лактат	кров	100,0	0
Глюкогенні амінокислоти	плазма крові	0	100,0
Кетогенні амінокислоти	плазма крові	100,0	0
Індекс глюкогенні/кетогенні амінокислоти	плазма крові	100,0	0
Індекс альбуміни/глобуліни	сироватка крові	0	100,0
Глюкоза	сироватка крові	0	95,7
Індекс лактат/піруват	кров	93,1	0
Сечовина	сироватка крові	93,1	0
Загальний кальцій	сироватка крові	0	91,2
Лужна фосфатаза	сироватка крові	91,2	0
Трийодтиронін	плазма крові	0	90,9
Креатинін	сироватка крові	90,0	0
Загальний білірубін	сироватка крові	87,5	0
Гамма-глутамілтранспептидаза	сироватка крові	87,5	0
Аспартатамінотрансфераза	сироватка крові	85,4	0
Індекс естерифікований/загальний холестерол	сироватка крові	82,5	0

1	2	3	4
Холінестераза	сироватка крові	0	82,2
Тироксин	плазма крові	0	79,5
Лактатдегідрогеназа	сироватка крові	78,3	0
Глобуліни:	сироватка крові		
α		33,3	11,1
β		88,8	0
γ		48,9	0
Піруват	кров	75,9	0
Гемоглобін	кров	0	76,6
Загальний протеїн	сироватка крові	73,3	6,7
Колірний показник	кров	0	72,3
Фосфоліпіди	крові	0	66,7
Альбуміни	сироватка крові	0	62,2
Кальцитонін	плазма крові	58,3	0
Паратгормон	плазма крові	4,2	54,2
Ферум	сироватка крові	0	46,8
Інсулін	плазма крові	0	44,7

та протеїновий катаболізм. Традиційні схеми медикаментозного лікування передбачають використання внутрішньовенних ін'єкцій розчину глюкози в поєднанні зі внутрішньом'язовим введенням інсуліну [233]. Однак, як показали наші та наявні у літературі дослідження [18, 19, 77, 82, 86], низький рівень інсуліну у крові корів після отелення пов'язаний із фізіологічною інсулінорезистентністю та формуванням лактаційної домінанти. Виходячи з цього, глюкоза, яка ендогенно надходить у організм, не зможе в повній мірі використатися тканинами організму, оскільки її засвоєння пов'язано із рівнем інсуліну. Внутрішньом'язове введення інсуліну збільшить використання введеної глюкози, але значна її частина буде виведена з

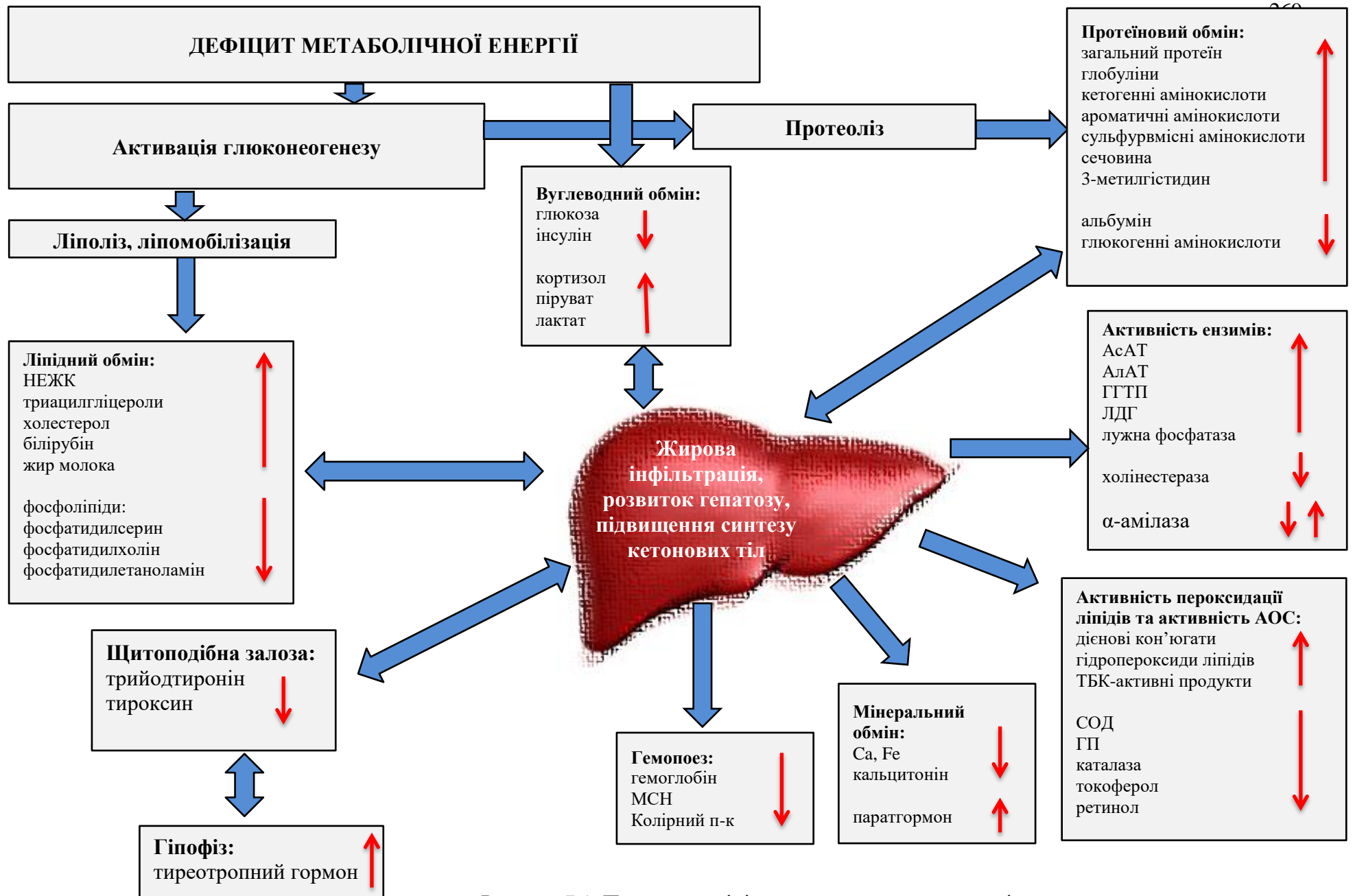


Рисунок 7.1. Патогенез клінічного кетозу молочних корів

організму разом з сечею, що пов'язано зі зниженою чутливістю тканинних рецепторів до інсуліну в даний фізіологічний період. Виходячи з цього, ми в своїй схемі медикаментозного лікування кетозу використали фруктозу, яка в більшій мірі засвоюється тканинами незалежно від рівня інсуліну, а частково перетворюється у печінці в глюкозу [74, 341, 360]. Іншим традиційним методом, що використовується за лікування кетозу є застосування глюкопластичних препаратів, найпоширенішим з яких є пропіленгліколь [233, 246, 279, 280, 594]. Пропіленгліколь вважається попередником глюкози, оскільки поглинається через стіну кишківника в печінку, де включається в цикл трикарбонових кислот. Для того, щоб знизити активність кетогенезу необхідно забезпечити цикл трикарбонових кислот вихідними сполуками. Кетогенез є альтернативним способом утилізації ацетил-КоА [213, 575]. Однак, цикл трикарбонових кислот за кетозу корів гальмується не лише недостатністю пропіонатів, 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-оксималяна кислоти, а також ацетон), уповільнює генерацію щавелевооцтової кислоти [40, 42–44]. Утилізація аміаку відбувається у печінці шляхом синтезу сечовини, яка в подальшому виводиться з організму через сечовидільну систему. Виходячи з цього, ефективність лікування кетозу залежить від функціонального стану печінки. Крім цього, печінка є основним органом де відбувається метаболізм вихідних сполук глюконеогенезу. Враховуючи те, що ми встановили у переважній частині досліджених корів порушення структури та функціонального стану печінки, 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 фактором підтримання рівня коензиму А [261]. Крім цього, карнітин володіє антиоксидантними

властивостями, стимулює метаболізм ліпідів та підвищує апетит [262, 263]. L-орнітин стимулює синтез карбомілфосфатсинтети – провідного ензиму синтезу сечовини у гепатоцитах [264]. L-аспарагін є сировиною для синтезу інших життєво важливих амінокислот та аспарагінової кислоти, яка в свою чергу є незамінною у синтезі сечовини [106]. За нестачі вуглеводів лізин може метаболізуватися з утворенням глюкози, цей процес слугує важливим джерелом енергії для організму. Нікотинамід та ціанокобаламін беруть участь у метаболізмі жирних кислот та виведенню кетонів тіл [265]. Крім того, цикл трикарбонових кислот гальмується недостатністю ціанокобаламіну. Утворення сукциніл-КоА в цитратному циклі протікає лише за наявності достатньої кількості кобальту і ціанокобаламіну [293, 435]. Як вже було сказано вище, аналіз раціонів показав дефіцит Кобальту та надлишок Феруму, який є антагоністом Кобальту [496]. Виходячи з цього, ми включили до складу розробленого нами препарату “Ремівітал” ціанокобаламін. Також вітамін В₁₂ (ціанокобаламін) необхідний для утворення еритроцитів у кістковому мозку. Ціанокобаламін стимулює еритроцитопоез, впливаючи на перетворення фолієвої кислоти у тетрагідрофолієву, яка необхідна для дозрівання еритроцитів. У разі нестачі ціанокобаламіну цей процес порушується, оскільки знижується синтез ДНК в еритро- та нормобластах і тому затримується їх ділення та дозрівання [14].

Після 5-добового застосування запропонованої нами медикаментозної терапії коровам, встановлено покращення загального стану, відсутність кетонурії та нормалізацію показників вуглеводного обміну, що проявлялося вірогідним збільшенням у крові вмісту глюкози, інсуліну, зменшенням пірувату та лактату. За застосування хворим Ремівіталу знизилася лактат-піруватне співвідношення, що є позитивною прогностичною ознакою. Покращення енергетичного балансу дозволило знизити активність глюконеогенезу. Зокрема, було встановлено вірогідне зниження у плазмі крові рівня кортизолу. У результаті цього відмічали гальмування активності

ліпомобілізації та катаболізму протеїнів. Було встановлено зниження концентрації триацилгліцеролів і неестерифікованих жирних кислот у сироватці крові хворих корів. У молоці знизився 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 чотирикратне 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, також, було встановлено позитивні зміни біохімічних показників, однак у трьох із восьми тварин, все ще реєструвалися ознаки гіпоглікемії та гіпоінсулінемії, у п'яти – гіперпротеїнемії. Підвищений вміст неестерифікованих жирних кислот, триацилгліцеролів та активності протеолізу є свідченням лише часткового покриття дефіциту у метаболічній енергії.

Проведені дослідження функціонального та структурного стану печінки у корів після лікування показали позитивні зміни. Зокрема, у крові корів, яким застосовували запропоновану нами схему лікування, зріс ($p < 0,001$) індекс естерифікований/загальний холестерол із 0,3 перед лікуванням до 0,9 після, альбуміно/глобуліновий коефіцієнт, знизився вміст білірубину (загального та кон'югованого) та активність аспарагінової, аланінової амінотрансфераз, гамма-глутамілтранспептидази, альфа-амілази і лактатдегідрогенази. У групі корів, яким застосовували традиційне лікування було встановлено позитивну тенденцію до нормалізації рівня показників, однак, порівняно зі здоровими тваринами, активність АсАТ була вищою на 93 % ($p < 0,001$), АлАТ – на 28 % ($p < 0,01$), ГГТП – у 3,2 раза ($p < 0,001$), альфа-амілази у 1,4 раза ($p < 0,05$). Крім цього, вищою була концентрація загального білірубину (у 2,8 раза; $p < 0,001$). Індекс естерифікований/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".

Відновлення функціонального стану печінки та зниження інтоксикації організму ендотоксинами позитивно вплинуло на показники еритроцитопоезу. Було встановлено вірогідне зростання концентрації гемоглобіну ($p < 0,001$), середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті ($p < 0,001$) та нормалізацію колірного показника. Крім цього, нормалізувався вміст Феруму у крові корів після лікування.

Застосоване лікування корів позитивно вплинуло на метаболізм фосфоліпідів. Це пов'язано із однієї сторони зі зниженням ліполізу, з іншої – із відновленням структури печінки та дезінтоксикації організму. Загальний рівень фосфоліпідів плазми крові корів вірогідно ($p < 0,001$) зріс. Після застосування запропонованої терапії зріс рівень фосфатидилетаноламіну ($p < 0,001$) та кардіоліпину ($p < 0,01$). Концентрація фосфоінозитулу у плазмі крові корів, порівняно з коровами після традиційного лікування була вірогідно нижчою ($p < 0,001$). У основі високого рівня фосфатидилінозитулу може лежати зниження швидкості рецептор-опосередкованого гідролізу фосфатидилінозитулу фосфоліпазою С, яка у значній кількості входить у склад гепатоцитів [534, 535]. Відповідно за умови більш довготривалого відновлення структурного та функціонального стану печінки існує дефіцит фосфоліпази С. Зростання рівня фосфатидилетаноламіну пов'язано з тим, що даний фосфоліпід залучений до посилення фізіологічних процесів щодо дезінтоксикації, енергетичного обміну, активації ліпази та регуляції активності різних трансмембранних протеїнів [466]. В плазмі крові корів, яким вводили препарат “Ремівітал” з пропіленгліколем, знижувався ($p < 0,001$) вміст лізолецитину, фосфатидилсерину та фосфатидилхоліну. Після лікування концентрація фосфатидилсерину та фосфатидилхоліну вірогідно не відрізнялася від групи здорових корів, а порівняно зі першою дослідною групою була вірогідно ($p < 0,01$) нижчою.

Зниження активності глюконеогенезу спричинило низку змін вмісту вільних амінокислот у плазмі крові корів. Зокрема, було зареєстровано

зниження вмісту кетогенних амінокислот і амінокислот з розгалуженими ланцюгами та зростання глюкогенних. За умови застосування запропонованої нами схеми лікування 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 аланіну, аргініну, аспарагіну, валіну, гістидину проліну та цистеїну зріс ($p < 0,01-0,001$). Зниження вмісту ароматичних та сульфуровмісних амінокислот пов'язано із відновленням функціонального стану печінки, яка бере участь у їх розщепленні. Значне зростання концентрації цистеїну, очевидно, пов'язане із його здатністю до дезінтоксикаційних процесів. Нормалізація вмісту таурину та треоніну свідчить про покращення жовчоутворення та жовчовиділення.

Порівнюючи отримані показники амінокислотного складу плазми крові корів у тварин дослідних груп було встановлено вірогідно вищий рівень аланіну ($p < 0,001$), аргініну ($p < 0,001$), аспарагіну ($p < 0,001$), гістидину ($p < 0,001$), проліну ($p < 0,01$) та цистеїну ($p < 0,001$) після застосування препарату “Ремівітал”.

Зростання вмісту глюкогенних 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 глюкогенні/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, вірогідно зріс ($p < 0,001$) загальний вміст амінокислот. Зростання відбулося, в першу чергу, за рахунок збільшення концентрації у плазмі крові замінних амінокислот. Порівняно із першою дослідною групою, у другій, загальний вміст амінокислот був вірогідно вищим ($p < 0,001$), в основному за рахунок

замінних амінокислот, що свідчить про покращення 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 запропонованою схемою, що свідчить про відновлення сечовиновидільної функції нирок та аміакдезінтоксикаційної функції печінки. Вміст сечовини у сироватці крові корів, яким застосовували препарат “Ремівітал” був вірогідно ($p < 0,001$) нижчим, порівняно із коровами після традиційного лікування.

Після лікування відбулася нормалізація рівня загального кальцію у всіх корів. Основною причиною нормалізації вмісту загального кальцію у сироватці крові корів є відновлення функціональної спроможності внутрішніх органів, які беруть участь у його метаболізмі (печінка, нирки). Крім того, 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 [497, 595]. Про покращення метаболізму Кальцію свідчить також вірогідне зниження активності лужної фосфатази у сироватці крові корів. Зниження вмісту паратгормону та зростання кальцитоніну в плазмі крові корів свідчить про зменшення напруження компенсаторних механізмів, напрямлених на нормалізацію вмісту загального кальцію.

Застосування нами протикетозної терапії коровам мало позитивний вплив на активність антиоксидантної системи і функціональну активність щитоподібної залози. Зокрема, нами було встановлено зниження вмісту первинних і вторинних продуктів пероксидації ліпідів та зростання активності ензимної й неензимної ланок антиоксидантної системи. А саме, знижувався вміст дієнових кон’югатів ($p < 0,05-0,01$), гідропероксидів ліпідів ($p < 0,01-0,001$), ТБК-активних продуктів ($p < 0,001$) і зростала у 2 групі активність супероксиддисмутази ($p < 0,01$), глутатіонпероксидази ($p < 0,01$) та

каталази ($p < 0,001$). У першій групі було встановлене вірогідне зростання активності каталази ($p < 0,05$). При проведенні взаємного порівняння двох схем медикаментозної терапії було встановлено, що за застосування запропонованого нами препарату вміст ТБК-активних продуктів був вірогідно ($p < 0,05$) нижчим, а активність каталази вірогідно ($p < 0,05$) вищою. Інші показники пероксидного окиснення ліпідів та активності антиоксидантного захисту в корів з даної групи були ближчими до показників у здорових тварин. Більш позитивна динаміка може бути пов'язана зі наявністю в складі препарату “Ремівітал” антиоксидантів, зокрема L-карнітину.

Проведенні 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 у 3 рази ($p < 0,001$), а токоферолу – у 2,8 рази ($p < 0,001$), до рівня показника здорових тварин. Отримані результати свідчать про позитивний вплив застосованого лікування на вміст вітамінів А та Е, однак цей вплив, на нашу думку, є опосередкованої дії, через покращення загального стану, апетиту, зниження концентрації кетонових тіл, інтенсивності окиснювального чинника та посилення метаболізму в цілому.

Вміст гормонів щитоподібної залози (T_3 та T_4) у плазмі крові корів після запропонованого лікування вірогідно ($p < 0,01-0,001$) зріс, а вміст тиреотропного гормону знизився (у 2 групі $p < 0,001$). Слід звернути увагу на те, що у плазмі крові всіх без виключення корів, яким застосовували препарат “Ремівітал” вміст T_3 , T_4 та тиреотропного гормону знаходився 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 та аміаку. Відповідно за зниження рівня ендотоксинів відбулася нормалізація її роботи.

Слід зазначити, що порівняно з традиційним лікуванням, у корів, яким застосовували запропоноване нами, вміст трийодтироніну був вірогідно вищим ($p < 0,01$), а тиреотропного гормону нижчим ($p < 0,001$).

Отже, запропоноване нами лікування корів, хворих на кетоз, показало себе як ефективне. Було встановлено вирівнювання енергетичного дефіциту, зниження напруженості компенсаторних механізмів, активності глюконеогенезу, ліпомобілізації, протеолізу, відновлення функціонального стану печінки та щитоподібної залози, зниження оксидативного стресу і нормалізацію обміну Кальцію.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено 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 домінанти 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 вмісту 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 згодовуванням глюкопластичних речовин, зокрема пропіленгліколю з розрахунку 400 мл/добу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Влізло В. В. Патогенетичні механізми виникнення кетозу у лактуючих корів / В. В. Влізло, Г. Готтер, В. Баумгартнер // *Вет. медицина. Міжвід. темат. наук. збірник.* – Харків. – 1997. – Вип. 71. – С. 56–60.
2. Кондрахін І. П. Фізіологічні основи профілактики внутрішніх хвороб тварин / І. П. Кондрахін, В. І. Левченко // *Вісник аграрної науки.* – 1999. – № 2. – С. 33–35.
3. Левченко В. І. Кетоз високопродуктивних корів: етіологія, діагностика і лікування / В. І. Левченко // *Здоров'я тварин і ліки.* – 2009. – №2. – С.14–15.
4. The relationship between herd rBST-supplementation and other factors and risk for removal for cows in Minnesota Holstein dairy herds / [Godden S. M., Stewart S. C., Fetrow J. F. et al.]. // *Proc. Four-State Nutr.* – 2003. – Vol. 16. – С. 55–64.
5. Health-problems in selected ontario holstein cows – frequency of occurrences, time to first diagnosis and associations / [Bigras-Poulin M., Meek A. H., Martin S. W. et al.] // *Preventive Veterinary Medicine.* – 1990. – No. 10. – P. 79–89.
6. National intervention study of mastitis control in dairy herds in England and Wales / [Green M. J., Leach K. A., Breen J. E. et al.] // *J. Veterinary Record.* – 2007. – Vol. 160. – P. 287–290.
7. LeBlanc S. Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period / S. LeBlanc // *J. Reprod Dev.* – 2010. – Vol. 56. – P. 29–35.
8. Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows / [Esposito G., Irons P. C., Webb E. C. et al.] // *Anim. Reprod. Sci.* – 2014. – Vol. 144, No. 3–4. – P. 60–71.
9. Klug F. Aktuelle Probleme bei der Milchkuh / F. Klug, F. Rehbock, A. Wangler. – Berlin: Lehmanns Media, 2004. – 300 s.

10. Сахнюк В. Високопродуктивне стадо без кетозу / В. Сахнюк, В. Левченко // Пропозиція. – 2013. – № 12. – С. 181–185.
11. Gorzheyev V. The problem of ensuring the well-being of veterinary livestock in stock-raising / V. Gorzheyev // Veterinary Medicine. Bulletin BNAU. – 2013. Vol. 107, No. 12. – P.16–17.
12. Ruminant physiology: digestion, metabolism, growth and reproduction / [Boomker E. A. , Henning P. H., Schultheiss W. et al.]. – USA: CABI Publishing, – 2000. – 463 p.
13. Garnsworthy P. C. Nutrition and lactation in the dairy cow / Garnsworthy P. C. – USA: Technology & Engineering, 2013. – 442 p.
14. Внутрішні хвороби тварин / [Левченко В. І., Влізло В. В., Кондрахін І. П. та ін.]; За ред. В. І. Левченка. – Біла Церква, 2015. – Ч. 2. – 610 с.
15. Влізло В. В. Жировий гепатоз у високопродуктивних корів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. вет. наук : спец. 16.00.01 "Діагностика і терапія тварин" / Влізло Василь Васильович – Київ, 1998. – 34 с.
16. Innere Medizin und Chirurgie des Rinders / G. Dirksen, H. D. Jürker, M. Stöber (Hrsg.). – Berlin: Parey, 2002. – 1283 p.
17. Induced hypoglycemia for 48 hours indicates differential glucose and insulin effects on liver metabolism in dairy cows / [Kreipe L. , Vernay M. C., Oppliger A. et al.] // J. Dairy Sci. – 2011. – Vol. 94, No. 11. – P. 5435–5448.
18. Blood glucose and insulin responses during the glucose tolerance test in relation to dairy cow body condition and milk yield / [Jaakson H., Ling K. , Samarütel J. et al.] // Veterinarija ir Zootechnika. – 2013. – Vol. 62. – P. 28–35.
19. De Koster J. D. Insulin resistance in dairy cows / J. D. De Koster, G. Opsomer // Veterinary clinics of North America, Food Animal Practice. – 2013. – Vol. 29, No. 2. – P. 299–322.

20. The relationship between fibroblast growth factor-21 and characteristic parameters related to energy balance in dairy cows / [Xu C., Xu Q., Chen Y. et al.] // J. BMC Vet. Res. – 2015. – Vol. 11, No. 1. – P. 271.

21. Overton T. R. Nutritional management of transition dairy cows: Strategies to optimize metabolic health / T. R. Overton, M. R. Waldron // J. Dairy Sci. – 2004. – Vol. 87. – P. 105–119.

22. Prepartum intake, postpartum induction of ketosis, and periparturient disorders affect the metabolic status of dairy cows / [Dann H. M., Morin D. E., Murphy M. R. et al.] // J. Dairy Sci. – 2005. – Vol. 88. – P. 3249–3264.

23. Endocrine and metabolic status of dairy cows during transition period / [Djoković R., Cincović M., Kurćubić V. et al.] // Thai. J. Vet. Med. – 2014. – Vol. 44, No. 1. – P. 59–66.

24. Plasma cortisol variations in dairy cows after some usual or unusual manipulations / [Bertoni G., Trevisi E., Lombardelli R. et al.] // Ital. J. Anim. Sci. – 2005. – No. 4. – P. 200–202.

25. Squires E. J. Applied animal endocrinology, 2nd edition. / E. J. Squires. – USA: CABI, 2010. – 281 p.

26. Alameen A. O. Circadian variations of thermoregulation, blood constituents and hormones in crossbred dairy cows in relation to level of milk production / A. O. Alameen, A. M. Abdelatif, M. E. Elnageeb // J. Vet. Adv. – 2014. – Vol. 4, No. 4. – P. 466–480.

27. Прокопенко О. М. Тваринництво України. Статистичний збірник / Прокопенко О. М. – Київ, 2015. – 211 С.

28. Проведено моніторинг кетозів дійних корів в Україні [Електронний ресурс] / О. Гнатюк, О. Костюк // Журнал Пропозиція. – Режим доступу: <http://www.propozitsiya.com/?page=146&itemid=4121>

29. Смирнов Сергій Іванович: Бібліографічний покажчик наукових праць 1950-1992 роки. (До 100-річчя від дня народження) / Бібліотека

ХДЗВА; Упорядник З. І. Шакула; Редактор Г. В. Свириденко. – Харків, 2007. – 28 с.

30. Кондрахин И. П. Алиментарные и эндокринные болезни животных / Иван Петрович Кондрахин. – М.: Агропромиздат, 1989. – 252 с.

31. Щербаков Г. Г. Внутренние болезни животных / Г. Г. Щербаков, А. В. Коробов. – Москва: СПБ Лань, 2002. – 730 с.

32. Divers T. J. *Rebhun's diseases of dairy cattle* / T. J. Divers, S. F. Peek. – USA: Elsevier Health Sciences, 2008. – 686 p.

33. Scott P. R. *Cattle medicine* / P. R. Scott, C. D. Penny, A. Macrae. – UK: Manson publishing, 2011. – 288 p.

34. Miller W. J. *Dairy cattle feeding and nutrition USA* / W. J. Miller. – NY: Academic press, 2012. – 411 p.

35. Герке В. С. Метаболизм липидов: [Учебно-методическое пособие для ветеринарных и ветеринарно-санитарных факультетов по биохимии] / Герке В. С. – Санкт-Петербург: СПбГАВМ, 2005. – 25 с.

36. Вудмаска И. В. Обмен жирных кислот в рубце и молочной железе коров в конце лактации в зависимости от углеводного состава рациона // Международная научно-практическая конференция «Достижения и перспективы развития животноводства» 28–29.09.2006. — Ch.: Elena-VI SRL, Moldova, 2006. — P. 56–60.

37. Левченко В. І. Кетоз високопродуктивних корів / В. І. Левченко, В. В. Сахнюк // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. – 2000. – Вип. 11. – С.69–73.

38. Adrenocortical and thyroid function, hormone and metabolite profiles and the onset of ovarian cyclicity in dairy cows suffering from various forms of ketosis / [Huszenicza G., Kulcsár M., Kóródi P. et al.] // *Acta Veterinaria*. – 2006, Vol. 56, No. 1., – P. 25–36.

39. Кондрахин И. П. Диагностика и терапия внутренних болезней животных / И. П. Кондрахин, В. И. Левченко. – М.: Аквариум, 2005. – 830 с.

40. Янович В. Г. Біохімічні основи трансформації поживних речовин у жуйних тварин / В. Г. Янович, Л. І. Сологуб. – Львів: Тріада плюс, 2000. – 376 с.
41. Фізіологія тварин [Текст]: підручник / А. Й. Мазуркевич, В. І. Карповський, М. Д. Камбур [та ін] ; за ред. А. Й. Мазуркевича, В. І. Карповського. – 2-ге вид., доп. – Вінниця : Нова книга, 2012. – 424 с. – Бібліогр.: с. 420.
42. Мазуркевич А. Й. Патолофізіологія тварин : Підруч. для студ. вищ. навч. закл. із спец. “Вет. медицина” / А. Й. Мазуркевич, В. Л. Тарасевич, Д. Клугі. – К. : Вища шк., 2000. – 352 с.
43. Studies on the rumen physiology and metabolic function with pre-and postpartum administration of rumensin crc in the dairy cow. Usefulness of ionophores in lactating dairy cattle: (Proceedings of a Symposium Held at the Ontario Veterinary College) [Електронний ресурс] / J. C. B. Plaizier, B. L. Green, B. W. McBride, et al. // – 1997. – Режим доступу: <http://home.cc.umanitoba.ca/~plaizier/monensin.html>
44. Physiological and pathological adaptations in dairy cows that may increase susceptibility to periparturient diseases and disorders / [Drackley J. K. , Dann H. M., Douglas G. N. et al.] // Ital. J. Anim. Sci. – 2005. – Vol. 4. – P. 323–344.
45. Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production / [Duffield T. F., Lissemore K. D., McBride B. W. et al.] // J. Dairy Sci. – 2009. – Vol. 92. – P. 571–580.
46. Ingvarstsen K. L. Integration of metabolism and intake regulation: A review focusing on periparturient animals / K. L. Ingvarstsen, J. B. Andersen // Journal of Dairy Science. – 2000. – Vol. 83, No. 7. – P. 1573–1597.
47. Evaluation of prepartum serum cholesterol and fatty acids concentrations as predictors of postpartum retention of the placenta in dairy cows /

[Quiroz-Rocha G. F., LeBlanc S., Duffield T. et al.] // Journal of the American veterinary medical association. – 2009. – Vol. 234, No. 6. – P. 790–793.

48. Влизло В. В. Гормональний статус у здорових і больных кетозом коров / В. В. Влизло, М. Р. Симонов, В. П. Подоляк // Lucrari Stiintifice: Medicina veterinara. – 2013. – Vol. 35. – P. 117–120.

49. Влізло В. В. Ліпомобілізаційний синдром у молочних корів / В. В. Влізло, М. Р. Сімонов, О. В. Гульятєва // Ветеринарна медицина України. – 2014. – № 11, Вип. 225. – С. 23–26.

50. Raboisson D. Diseases, reproductive performance, and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: A meta-analysis and review / D. Raboisson, M. Mounié, E. Maigné // J. Dairy Sci. – 2014. – Vol. 97, No. 12. – P. 7547–7563.

51. Левченко В. І. Кетоз високопродуктивних корів: етіологія і діагностика / В. І. Левченко, В. В. Сахнюк // Ветеринарна медицина України. – 2002. – № 2. – С. 18.

52. Кетоз крупного рогатого скота [Електронний ресурс] / С. Стребков // Российский Центр сельскохозяйственного консультирования. – 2008. Режим доступа до журн.: <http://mcsx-consult.ru/page0510082009>

53. Березов Т. Т. Биологическая химия / Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. – М.: Медицина, 1990. – 528 с.

54. Temporal changes in plasma concentrations of hormones and metabolites in pasture-fed dairy cows during extended lactation / [Marett L. C., Auldist M. J., Grainger C. et al.] // J. Dairy Sci. – 2011. – Vol. 94, No. 10. – P. 5017–5026.

55. Akers R. M. Anatomy and physiology of domestic animals / R. M. Akers, D. M. Denbow. – USA: Blackwell Publishing, 2013. – 680 p.

56. Klein B. G. Veterinary physiology / B. G. Klein. – USA: Missouri. Elsevier Saunders, 2013 – 624 p.

57. Ingvarstsen K. L. Factors contributing to immunosuppression in the dairy cow during the periparturient period / K. L. Ingvarstsen, K. M. Moyes // *Japanese Journal of Veterinary Research*. – 2015. – Vol. 63, No. 1. – P. 15–24.

58. Beta-hydroxybutyrate abrogates formation of bovine neutrophil extracellular traps and bactericidal activity against mammary pathogenic *Escherichia coli* / [Grinberg N., Elazar S., Rosenshine I. et al.] // *J. Infect. Immun.* – 2008. – Vol. 76. – P. 2802–2807.

59. Ketone bodies protection against HIV-1 Tat-induced neurotoxicity / [Hui L., Chen X., Bhatt D. et al.] // *J. Neurochem.* – 2012. – Vol. 122, No. 2. – P. 382–391.

60. Ingvarstsen K. L. Nutrition, immune function and health of dairy cattle / K. L. Ingvarstsen, K. M. Moyes // *J. Animal.* – 2013. – Vol. 7, No. 1. – P. 112–122.

61. Nafikov R. A. Carbohydrate and lipid metabolism in farm animals / R. A. Nafikov, D. C. Beitz // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137, No. 3. – P. 702–705.

62. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis / [Flint H. J., Bayer E. A., Rincon M. T. et al.] // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2008. – Vol. 6, No. 2. – P. 121–131.

63. Gressley T. F. Productivity, digestion, and health responses to hindgut acidosis in ruminants / T. F. Gressley, M. B. Hall, L. E. Armentano // *J. Anim. Sci.* – 2011. – Vol. 89, No. 4. – P. 1120–1130.

64. Deckardt K. Peculiarities of enhancing resistant starch in ruminants using chemical methods: opportunities and challenges / K. Deckardt, A. Khol-Parisini, Q. Zebeli // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5, No. 6. – P. 1970–1988.

65. Ветеринарна клінічна біохімія / В. І. Левченко, В. В. Влізло, І. П. Кондрахін та ін.; за ред. В.І. Левченка і В.Л. Галяса. – Біла Церква, 2002. – 400 с.

66. Ленинджер А. Основы биохимии. Том 1–3 / Ленинджер А. – М.: МИР, 1985. – 1059 с.

67. Біохімічні методи дослідження крові тварин: метод. рекомендації для лікарів хіміко-токсикологічних відділів держ. лабор.вет. медицини України, слухачів факультетів підвищ. кваліфікації та студентів факультету вет. медицини / [Левченко В. І., Новожицька Ю. М., Сахнюк В. В. та ін.] – Київ, 2004. – 104 с.

68. Animal Sciences: The biology, care, and production of domestic animals. Fourth edition / [L. R. Campbell, M. Douglas Kenealy, K. L. Campbell et al.]. – USA: Waveland Press, 2009. – 510 s.

69. Чайченко Г. М. Фізіологія людини і тварин – За ред. професора В. О. Цибенка. Підручник / Г. М. Чайченко, В. О. Цибенко, В. Д. Сокур — К.: Вища школа, 2003. – 464 с.

70. Клінічна біохімія: підручник / [Бойків Д. П., Бондарчук Т. І., Іванків О. В. та ін.]; За ред. О. Я. Склярова. – К.: Медицина, 2006. – 432 с.

71. Клінічна діагностика внутрішніх хвороб тварин / [Левченко В. І., Влізло В. В., Кондрахін І. П. та ін.]; За ред. В.І. Левченка. – Біла Церква, 2004. – 608 с.

72. Parvez S. H. Oxidative stress and neuroprotection / S. H. Parvez, P. Riederer. – NY: Springer Science & Business Media, 2006. – 264 p.

73. Animal farming and environmental interactions in the Mediterranean region / [Casasús I., Rogosić J., Rosati A. et al.]. – Netherlands: Wageningen Academic Publishers, 2012. – 276 p.

74. Berg J. M. Biochemistry, 5th edition / J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer. – New York: W. H. Freeman, 2002. – 1050 p.

75. Insulin restores GH responsiveness during lactation-induced negative energy balance in dairy cattle: effects on expression of IGF-I and GH receptor 1A / [Butler S. T., Marr A. L., Pelton S. H. et al.] // J. Endocrinol. – 2003. – Vol. 176, No. 2. – P. 205–217.

76. Plasma leptin, insulin, glucose and urea concentration throughout lactation in dairy cows / [Eryavuz A., Avci G., Çelik H. A. et al.] // *Bull. Vet. Inst. Pulawy.* – 2008. – Vol. 52. – P. 381–385.

77. Insulin dynamics in transition dairy cows as revealed by intravenous glucose tolerance testing / [Terao H., Fujita M., Tsumagari A. et al.] // *Journal of animal and veterinary advances.* – 2010. – Vol. 9, No. 18. – P. 2333–2337.

78. Garnsworthy P. C. Nutrition and lactation in the dairy cow / Garnsworthy P. C. – UK: Anchor-Brendon Ltd, 2013 – 442 p.

79. Sinclair K. D. Declining fertility, insulin resistance and fatty acid metabolism in dairy cows: Developmental consequences for the oocyte and pre-implantation embryo / K. D. Sinclair // *Acta Scientiae Veterinariae.* – 2010. – Vol. 38, No. 2. – P. 545–557.

80. Koster J. D. Insulin resistance in dairy cows / J. D. Koster, G. Opsomer // *Vet. Clin. North. Am Food. Anim. Pract.* – 2013. – Vol 29, No. 2. – P. 299–322.

81. Hayirli A. The role of exogenous insulin in the complex of hepatic lipidosis and ketosis associated with insulin resistance phenomenon in postpartum dairy cattle / A. Hayirli // *Veterinary Research Communications.* – 2006. – Vol. 30. – P. 749–774.

82. Insulin resistance in different physiological states of high producing holstein dairy cows / [Chalmeh A., Pourjafar M., Nazifi S. et al.] // *Acta Scientiae Veterinariae.* – 2015. – Vol. 43. – P. 12–19.

83. Nielsen M. O. Regulation of mammary glucose uptake in goats: role of mammary gland supply, insulin, IGF-1 and synthetic capacity / M. O. Nielsen, T. G. Madsen, A. M. Hedeboe // *J. Dairy Res.* – 2001. – Vol. 68. – P. 337–349.

84. Zhao F. Q. Expression and regulation of glucose transporters in the bovine mammary gland / F. Q. Zhao, A. F. Keating // *J. Dairy Sci.* – 2007. – Vol. 90, No. 1. – P. 76–86.

85. Sami M. Effects of dexamethasone and insulin alone or in combination on energy and protein metabolism indicators and milk production in dairy cows in early lactation. A randomized controlled trial / M. Sami, M. Mohri, H. A. Seifi // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, No. 9. – P. 100–109.

86. Sternbauer K. Insulin sensitivity of heifers on different diets / K. Sternbauer, J. Luthman // *Acta Veterinaria Scandinavica*. – 2002. – Vol. 43, No. 2. – P. 107–114.

87. Interrelations between glucose-induced insulin response, metabolic indicators and time of first ovulation in high-yielding dairy cows / [Bossaert P., Leroy J. L., De Vliegher S., et al.] // *Journal of Dairy Science*. – 2008. Vol. 91. – P. 3363–3371.

88. Drackley J. K. Adaptations of glucose and long-chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period / J. K. Drackley, T. R. Overton, G. N. Douglas // *Journal of Dairy Science*. – 2001. – Vol. 84. – P. 100–112.

89. Ruminant physiology: digestion, metabolism and impact of nutrition on gene / K. Sejrsen, T. Hvelplund, M. O. Nielsen. – Netherland: Wageningen Academic Pub., 2008. – 600 p.

90. Penner gluconeogenesis in dairy cows: the secret of making sweet milk from sour dough / [Aschenbach J. R., Kristensen N. B., Donkin S. S. et al.] // *J. Life*. – 2010. – Vol. 62, No.12. – P. 869–877.

91. Forslund B. K. Low cortisol in blood from dairy cows with ketosis: A field study / B. K. Forslund, A. O. Ljungval, V. B. Jones // *Acta Vet. Scand*. – 2010. – Vol. 50. – P. 31–39.

92. De Garis P. J. Milk fever in dairy cows: a review of pathophysiology and control principles / P. J. De Garis, I. J. Lean // *Vet. J*. – 2008. – Vol. 176, No. 1. – P. 58–69.

93. Lean I. Livestock disease threats associated with intensification of pastoral dairy farming / I. Lean, C. Westwood, M. Playford // *N. Z. Vet. J.* – 2008. – Vol. 56, No. 6. – P. 261–269.
94. Lean I. Transition cow management. A review for nutritional professionals, veterinarians and farm advisers / I. Lean, P. De Garis. – Southbank: Dairy Australia, 2010. – 52 p.
95. Influencing the future: interactions of skeleton, energy, protein and calcium during late gestation and early lactation / [Lean I. J., De Garis P. J., Celi P. et al.] // *Animal Production Science.* – 2014. – Vol. 54. – P. 1177–1189.
96. Overton T. R. Nutritional management of transition dairy cows: strategies to optimize metabolic health / T. R. Overton, M. Waldron // *J. Dairy Sci.* – 2004. – Vol. 87. – P. 105–119.
97. Diets during far-off and close-up dry periods affect periparturient metabolism and lactation in multiparous cows / [Dann H., Litherland N. B., Underwood J. P. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2006. – Vol. 89. – P. 3563–3577.
98. Huszenicza G. Clinical endocrinology of thyroid gland function in ruminants: A review of literature / G. Huszenicza, M. Kulcsar, P. Rudas // *Vet. Med. Czech.* – 2002. – Vol. 47. – P. 191–202.
99. Endocrine and metabolic profile in Holstein heifers during periparturient period / [Kasagić D., Radojčić B., Gvozdić D. et al.] // *Acta Vet. Beograd.* – 2011. – Vol. 61. – P. 555–565.
100. Relation between peripheral hormone levels and liver morphology in healthy and ketotic postparturient cows / [Samanc H., Nikolic J. A., Djokovic R. et al.] // *Medicina Veterinara.* – 2000. – Vol. 33. – P. 25–28.
101. The metabolic and hormonal profile on periparturient period in cow / [Cernescu H., Onita P., Knop R. et al.] // *J. Lujkari stinifice medicina veterinara.* – 2010. – Vol. 43, No. 2. – P. 345 – 349.

102. Periparturient endocrine and metabolic changes in healthy cows and in cows affected by mastitis / [Nikolić J. A., Kulcsár M., Kátai L. et al.] // *Journal of Veterinary Medicine A.* – 2003. – Vol. 50, No. 1. – P. 22–29.

103. Dietary energy source in dairy cows in early lactation: metabolites and metabolic hormones / [Van Kneegsel A. T. M., Van den Brand H., Graat E. A. M. et al.] // *Journal of Dairy Science.* – 2007. – Vol. 90, No. 3. – P. 1477–1485.

104. Thyroid hormones concentrations during the mid-dry period: an early indicator of fatty liver in holstein-friesian dairy cows / [Šamanc H., Stojić V., Kirovski D. et al.] // *J. Thyroid Res.* – 2010. – Vol. 63, No. 5–6. – P. 537–548.

105. Вудмаска І. В. Жири в годівлі високопродуктивних корів: методичні рекомендації / Вудмаска І. В. – Львів, 2008. – 20 с.

106. D'Mello J. P. F. Amino acids in animal nutrition / D'Mello J. P. F. – Edinburgh UK: CAB International, 2003. – 526 p.

107. Холод В. М. Клиническая биохимия: Учебное пособие. В 2-х частях / В. М. Холод, А. П. Курдеко. – Витебск: УО ВГАВМ, 2005. – Ч. 1. – 188 с.

108. Холод В. М. Клиническая биохимия: Учебное пособие. В 2-х частях / В. М. Холод, А. П. Курдеко. – Витебск: УО ВГАВМ, 2005. – Ч. 2. – 170 с.

109. Фізіологія сільськогосподарських тварин: Підручник. – 2-ге вид., перероб. і допов. / За ред. І. Д. Дерев'янка, А. С. Дячинського. – К.: Центр учбової літератури, 2009. – 568 с.

110. Setz A. Lipoprotein-Konzentrationen im Blutserum gesunder und kranker Kühe und Kälber / Setz A. – Leipzig, 2000. – 158 p.

111. Allen M. S. Board Invited Review: The hepatic oxidation theory of the control of feed intake and its application to ruminants / M. S. Allen, B. J. Bradford, M. Oba // *J. Anim. Sci.* – 2009. – Vol. 87, No. 10. – P. 3317–3334.

112. Hyperketonemia and the impairment of udder defense: a review / [Suriyasathaporn W., Heuer C., Noordhuizen-Stassen E. et al.] // *Veterinary Research, BioMed Central*. – 2000. – Vol. 31, No. 4. – P. 397–412.
113. Thrall M. A. *Veterinary hematology and clinical chemistry* / [Thrall M. A., Weiser G., Allison R., Campbel T. W.] – UK: Wiley, 2012. – 776 p.
114. Rui L. Energy metabolism in the liver / L. Rui // *J. Compr. Physiol.* – 2014. – Vol. 4, No. 1. – P. 177–197.
115. Ketone body metabolism and its defects / [Fukao T., Mitchell G., Sass J. O. et al.] // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2014. – 37, No. 4. – P. 541–551.
116. Nutritional management of the transition cow in the 21st century – a paradigm shift in thinking / [Roche J. R., Bell A. W., Overton T. R. et al.] // *J. Anim. Prod. Sci.* – 2013. – Vol. 53. – P. 1000–1023.
117. Frandson R. D. *Anatomy and physiology of farm animals, 7th edition* / R. D. Frandson, W. W. Lee, A. D. Fails. – UK: Wiley-Blackwell, 2009. – 528 p.
118. Morrow D. A. Fat cow syndrome / D. A. Morrow // *J. Dairy Sci.* – 1976. – Vol. 59. – P. 1625–1629.
119. Stöber M. Das Lipomobilisationssyndrom der Milchkuh / M. Stöber, G. Dirksen // *Prakt. Tierarzt.* – 1982. – Vol. 63. – P. 79–88.
120. Rossow N. *Stoffwechselstörungen bei Haustieren* / N. Rossow, G. Bolduan. – Stuttgart: G. Fischer, 1994. – 207 p.
121. Fürll M. Leberverfettung und Glucocorticoid Therapie / M. Fürll, M. N. Dalbadh // *Der Wiederkäuer und seine Probleme.* – Wien, 1995. – P. 3–5.
122. Christie W. W. *Lipid Metabolism in Ruminant Animals* / Christie W. W. – USA: Technology & Engineering, 2014. – 460 p.
123. Северин Е. С. *Биохимия: Учеб. для вузов* / Под ред. Е. С. Северина. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2003. – 779 с.
124. *Фізіологія людини* / [Гжегоцький М. Р., Філімонов В. І., Петришин Ю. С., Мисаковець О. Г.]. – Київ: Книга плюс, 2005. – 486 с.

125. Wathes D. C. Associations between lipid metabolism and fertility in the dairy cow / D. C. Wathes, A. M. Clempson, G. E. Pollott // *Reprod. Fertil. Dev.* – 2012. Vol. 25, No. 1. – P. 48–61.

126. Адамушкина Л. Н. Обмен липидов и его нарушения в организме животных: Лекция / Адамушкина Л. Н. – М.: ФГОУ ВПО МГАВМиБ, 2009. – 19 с.

127. Липопротеины сыворотки крови при различных типах ожирения в условиях жировой загрузки / [Соколов Е. И., Горбачова О. И., Щукина Г. И. и др.] // *Клин. медицина.* – 2004. – № 2. – С. 25–28.

128. Friedman J. M. Leptin and the regulation of body weight in mammals / J. M. Friedman, J. L. Halaas // *J. Nature.* – 1998. – Vol. 22. – P. 763–770.

129. Baratta M. Leptin – from a signal of adiposity to a hormone mediator in peripheral tissues / M. Baratta // *Med. Sci. Monit.* – 2002. – No. 8. – P. 282–292.

130. Webber J. Energy balance in obesity / J. Webber // *Proc. Nutr. Soc.* – 2003. – Vol. 62. – P. 539–543.

131. Veniant M. M. Leptin: from animals to humans / M. M. Veniant, C. P. LeBel // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – No. 9. – P. 811–818.

132. Leptin: fundamental aspects / [Trayhurn P., Hoggard N., Mercer J. G. et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1999. – Vol. 23. – P. 22–28.

133. Soluble leptin receptor represents the main leptin binding activity in human blood / [Lammert A., Kiess W., Bottner A. et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2001. – Vol 283. – P. 982–988.

134. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial / [Heymsfield S. B., Greenberg A. S., Fujioka K. et al.] // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 1568–1575.

135. Serum ghrelin levels in obese patients: the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptor levels / [Rosicka M. , Krsek M., Matoulek M. et al.] // *Physiol. Res.* – 2003. – Vol. 52. – P. 61–66.

136. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity / [El-Haschimi K., Pierroz D. D., Hileman S. M. et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 1827–1832.

137. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions / [Margetic S. , Gazzola C., Pegg G. G. et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – Vol. 26. – P. 1407–1433.

138. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP / [Sliker L. J., Sloop K. W., Surface P. L. et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 5301–5304.

139. Leibel R. L. The role of leptin in the control of body weight / R. L. Leibel // *Nutr. Rev.* – 2002. – 60. – P. 15–19.

140. French S. Recent advances in the physiology of eating / S. French, K. Castiglione // *Proc Nutr Soc.* – 2002. – Vol. 61. – P. 489–496.

141. Kojima M. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach / M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date // *J. Nature.* – 1999. – P. 402. – P. 656–660.

142. Casanueva F. F. Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis / F. F. Casanueva, C. Dieguez // *Rev. Endocrinol. Metab. Disord.* – 2002. – No. 3. – P. 326–338.

143. Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity / [Shuto Y., Shibasaki T., Otagiri A. et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109. – P. 1429–1436.

144. Ghrelin – not just another stomach hormone / [Wang G., Lee H. M., Englander E. et al.] // *Regul. Pept.* – 2002. – Vol. 105. – P. 75–81.

145. Petersenn S. Structure and regulation of the growth hormone secretagogue receptor / S. Petersenn // *Minerva Endocrinol.* – 2002. – Vol. 27. – P. 243–256.

146. Appetite regulation by ghrelin – a novel neuro-endocrine gastric peptide hormone in the gut-brain-axis. Review / [Hagemann D., Meier J. J., Gallwitz B. et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2003. – P. 41. – P. 929–936.

147. Kalra S. P. Neuropeptide Y: a physiological orexigen modulated by the feedback action of ghrelin and leptin / S. P. Kalra, P. S. Kalra // *J. Endocrine.* – 2003. – Vol. 22. – P. 49–56.

148. Berg A. H. ACRP 30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism / A. H. Berg, T. P. Combs, P. E. Scherer // *Trends. Endocrinol. Metab.* – 2002. – No. 13. – P. 84–89.

149. The adipocyte-secreted protein ACRP 30 enhances hepatic insulin action / [Berg A. H., Combs T. P., Du X. et al.] // *Nat. Med.* – 2001. – No. 7. – P. 947–953.

150. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP 30 globular domain: acetyl CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation / [Tomas E., Tsao T. S., Saha A. K. et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sc.* – 2002. – Vol. 99. – P. 16309–16313.

151. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects / [Faraj M., Havel P. J., Phelis S. et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 1594–1602.

152. Flier J. S. Diabetes: the missing link with obesity / J. S. Flier // *J. Nature.* – 2001. – Vol. 409. – P. 292–293.

153. Ukkola O. Resistin – a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander / O. Ukkola // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 147. – P. 571–574.

154. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance / [Janke J., Engeli S., Gorzelniak K. et al.] // *J. Obes. Res.* – 2002. – No.10. – P. 1–5.
155. Adipose derived resistin and gut-derived resistin like molecule- β selectively impair insulin action on glucose protection / [Rajala M. W. , Obici S., Scherer P. E. et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111. – P. 225–230.
156. Bobe G. Invited review: pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows / G. Bobe, J. W. Young, D. C. Beitz // *J. Dairy Sci.* – 2004. – Vol. 87. – P. 3105–3124.
157. Metabolic characteristic of the liver of dairy cows during ketosis based on comparative proteomics / [Chuang X., Wang Z., Liu G. et al.] // *Asian-Australasian journal of animal sciences.* – 2008. – Vol. 21, No. 7. – P. 1003–1010.
158. White H. M. The role of TCA cycle anaplerosis in ketosis and fatty liver in periparturient dairy cows / H. M. White // *J. Animals.* – 2015. – Vol. 5. – P. 793–802.
159. Tharwat M. Ultrasonography as a diagnostic and prognostic approach in cattle and buffaloes with fatty infiltration of the liver / Tharwat M. // *Pol. J. Vet. Sci.* – 2012. – Vol. 15, No. 1. – P. 83–93.
160. Muro-Pastor M. I. Ammonium assimilation in cyanobacteria / M. I. Muro-Pastor, J. C. Reyes, F. J. Florencio // *Photosynth Res.* – 2005. – Vol. 83, No. 2. – P. 135–150.
161. Integration of ruminal metabolism in dairy cattle / [Firkins J. L., Hristov A. N., Hall M. B. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2006. – Vol. 89, No. 1. – P. 31–51.
162. Шевелев Н. С. Об особенностях обмена азотистых соединений корма в рубце быков в зависимости от периода после кормления / Н. С. Шевелев, Н. Л. Полозкова // *Ж-л с.-х биология, серия «Биология животных».* – 2009. – № 2. – С.75–80.

163. Югай К. Д. О румено-гепатической циркуляции азота в организме жвачных животных / К. Д. Югай // Зб.наук.праць ХДЗВА «Проблеми зооінженерії та вет.медицини». – 2009. – Вип. 19, Ч. 2, Т. 2. – С. 166–170.
164. Prediction of urinary and fecal nitrogen excretion by beef cattle / [Dong R. L., Zhao G. Y., Chai L. L. et al.] // J. Anim. Sci. – 2014. – Vol. 92, No. 10. – P. 4669–4681.
165. Polyorach S. Improving the quality of rice straw by urea and calcium hydroxide on rumen ecology, microbial protein synthesis in beef cattle / S. Polyorach, M. Wanapat // J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl). – 2015. – Vol. 99, No. 3. – P. 449–456.
166. Левченко В. І. Внутрішні хвороби тварин / В. І. Левченко, В. В. Влізло, І. П. Кондрахін та ін.; За ред.. В. І. Левченка. – Біла Церква, 2012. – Ч. 1. – 528 с.
167. 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.
168. 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.
169. Hepatic gluconeogenesis and whole-body protein metabolism of periparturient dairy cows as affected by source of energy and intake of the prepartum diet / [Overton T. R., Drackley J. K., Douglas G. N. et al.] // Journal of Dairy Science. – 1998. – Vol. 81. – P. 295.
170. Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation / [Reynolds C. K., Aikman P. C., Lupoli B. et al.] // J. Dairy Sci. – 2003. – Vol. 86. – P. 1201–1217.

171. Differences in splanchnic metabolism between late gestation and early lactation dairy cows / [Doepel L., Lobley G. E., Bernier J. F. et al.] // *Journal of Dairy Science*. – 2009. – Vol. 92. – P. 3233–3243.

172. Larsen M. Effect of abomasal glucose infusion on splanchnic amino acid metabolism in periparturient dairy cows / M. Larsen, N. B. Kristensen // *Journal of Dairy Science*. – 2009. – Vol. 92. – P. 3306–3318.

173. Larsen M. Effects of glucogenic and ketogenic feeding strategies on splanchnic glucose and amino acid metabolism in postpartum transition Holstein cows / M. Larsen, N. B. Kristensen // *Journal of Dairy Science*. – 2012. – Vol. 95. – P. 5946–5960.

174. Larsen M. Precursors for liver gluconeogenesis in periparturient dairy cows / M. Larsen, N. B. Kristensen // *J. Animal*. – 2013. – Vol. 10. – P. 1640–1650.

175. Effects of supplementation with 2-hydroxy-4-(methylthio)-butanoic acid isopropyl ester on splanchnic amino acid metabolism and essential amino acid mobilization in postpartum transition Holstein cows / [Dalbach K. F., Larsen M. B., Raun M. L. et al.] // *Journal of Dairy Science*. – 2011. – Vol. 94. – P. 3913–3927.

176. Simonov M. R. Some indicators of protein metabolism in blood of cows under ketosis / M. R. Simonov, V. V. Vlizlo // *Animal biology* – 2013. – T. 15, №3. – C. 120–124.

177. Bell A. W. Protein nutrition in late pregnancy, maternal protein reserves and lactation performance in dairy cows / A. W. Bell, W. S. Burhans, T. R. Overton // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2000. – Vol. 59, No. 1. – P. 119–126.

178. Komaragiri M. V. S. Factors affecting body tissue mobilization in early lactation dairy cows. Effect of dietary protein on mobilization of body fat and protein / M. V. S. Komaragiri, R. A. Erdman // *J. Dairy Sci*. – 1997. – Vol. 80. – P. 929–937.

179. Науменко В. В. Фізіологія сільськогосподарських тварин: Підручник. — 2-ге вид., пере- роб. і допов. / В. В. Науменко, А. С. Дячинський, В. Ю. Демченко, І. Д. Дерев'янку. — К.: Центр учбової літератури, 2009. — 568 с.

180. Effects of partial or total replacement of maize with alternative feed source on digestibility, growth performance, blood metabolites and economics in limousin crossbred cattle / [Shi F. H., Fang L., Meng Q. X. et al.] // Asian-Australas J. Anim Sci. — 2014. — Vol. 27, No. 10. — P. 1443–1451.

181. Alfalfa baleage with increased concentration of nonstructural carbohydrates supplemented with a corn-based concentrate did not improve production and nitrogen utilization in early lactation dairy cows / [Brito, A. F. Tremblay G. F., Bertrand A. et al.] // J. Dairy Sci. — 2014. — Vol. 97, No. 11. — P. 6970–6990.

182. Performance, digestion, nitrogen balance, and emission of manure ammonia, enteric methane, and carbon dioxide in lactating cows fed diets with varying alfalfa silage-to-corn silage ratios / [Arndt C., Powell J. M., Aguerre M. J. et al.] // J. Dairy Sci. — 2015. — Vol. 98, No. 1. — P. 418–430.

183. Zinc repletion with organic or inorganic forms of zinc and protein turnover in marginally zinc-deficient calves / [Engle T. E., Nockels C. F., Kimberling C. V. et al.] // J. Anim. Sci. — 1997. — Vol. 75, No. 11. — P. 3074–3081.

184. Klemesrud M. J. Complementary responses between feather meal and poultry by-product meal with or without ruminally protected methionine and lysine in growing calves / M. J. Klemesrud, T. J. Klopfenstein, A. J. Lewis // J. Anim. Sci. — 1998. — Vol. 76, No. 7. — P. 1970–1975.

185. Adverse effects of excess DL-methionine in calves with different body weights / [Abe M., Iriki T., Koresawa Y. et al.] // J. Anim. Sci. — 1999. — Vol. 77, No. 10. — P. 2837–2845.

186. Ніщепенко Н. П. Фізіологічне обґрунтування застосування незамінних амінокислот під час вирощування перепелів / Н. П. Ніщепенко,

О. А. Порошинська // Науковий вісник ветеринарної медицини: Зб. наук. праць. – 2009. – Вип. 2, (68). – С. 3–6.

187. Methionine imbalance and toxicity in calves / [Abe M., Okada H., Matsumura D. et al.] // J. Anim. Sci. – 2000. – Vol. 78, No. 10. – P. 2722–2730.

188. Effects of rumen-undegradable protein sources and supplemental 2-hydroxy-4-(methylthio)-butanoic acid and lysine-HCl on lactation performance in dairy cows / [Johnson-Van Wieringen L. M., Harrison J. H., Davidson D. et al.] // J. Dairy Sci. – 2007. – Vol. 90, No. 11. – P. 5176–5188.

189. Optimal concentrations of lysine, methionine, and threonine in milk replacers for calves less than five weeks of age / [Hill T. M., Bateman H. G., Aldrich J. M. et al.] // J. Dairy Sci. – 2008. – Vol. 91, No. 6. – P. 2433–2442.

190. Mammary uptake, portal-drained visceral flux, and hepatic metabolism of free and peptide-bound amino acids in cows fed steam-flaked or dry-rolled sorghum grain diets / [Tagari H., Jr. Webb K., Theurer B. et al.] // J. Dairy Sci. – 2008. – Vol. 91, No. 2. – P. 679–697.

191. Effect of rendering on protein and fat quality of animal by-products / [Pérez-Calvo E., Castrillo C., Baucells M. D. et al.] // J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl). – 2010. – Vol. 94, No. 5. – P. 154–163.

192. Effects of metabolizable protein supply and amino acid supplementation on nitrogen utilization, milk production, and ammonia emissions from manure in dairy cows / [Lee C., Hristov A. N., Heyler K. S. et al.] // J. Dairy Sci. – 2012. – Vol. 95, No. 9. – P. 5253–5268.

193. Patton R. A. Protein feeding and balancing for amino acids in lactating dairy cattle / R. A. Patton, A. N. Hristov, H. Lapierre // Vet. Clin. North. Am Food Anim. Pract. – 2014. – Vol. 30, No. 3. – P. 599–621.

194. Мазуркевич А. Й. Фізіологія тварин : [Підручник] / А. Й. Мазуркевич, Карповський В. І., Камбур М. Д. та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2008 – 424 с.

195. Удовенко Я. С. Білковий обмін у високопродуктивних корів / Я. С. Удовенко // Вісник Сумського національного аграрного університету Серія «Ветеринарна медицина». – 2011. – Випуск 2. – С. 93–95.
196. Deirdre K. Diseases of the liver and biliary system in children / Deirdre K. – UK: John Wiley & Sons, 2009. – 640 p.
197. Kwang W. Jeon international review of cell and molecular biology / Kwang W. – USA: Academic Press, 2013. – 440 p.
198. Metabolism of soluble rapeseed meal (*Brassica rapa* L.) protein during incubations with buffered bovine rumen contents in vitro / [Stefański T., Ahvenjärvi S., Huhtanen P. et al.] // J. Dairy Sci. – 2013. – Vol. 96, No. 1. – P. 440–450.
199. Urea recycling contributes to nitrogen retention in calves fed milk replacer and low-protein solid feed / [Berends H., van den Borne J. J., Røjen B. A. et al.] // J. Nutr. – 2014. – Vol. 144, No. 7. – P. 1043–1049.
200. Янович В. Г. Біохімічні механізми трансформації поживних речовин корму у м'ясо і молоко у жуйних і фактори їх регуляції / В. Г. Янович, Ю. Я. Корінець / Біологія тварин. – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 21–29.
201. Влізло В. В. Фізіолого-біохімічні основи високої продуктивності великої рогатої худоби / В. В. Влізло, В. Г. Янович, І. Б. Ратич // Вісник аграрної науки. – 2010. – № 9. – С. 11–14.
202. Potential benefit of albinism in *astyanax* cavefish: downregulation of the *oca2* gene Increases tyrosine and catecholamine levels as an alternative to melanin synthesis / [Bilandžija H., Ma L., Parkhurst A. et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, No. 11. – P. 13–23.
203. A rapid cytoplasmic mechanism for PI3 kinase regulation by the nuclear thyroid hormone receptor, TR β , and genetic evidence for its role in the maturation of mouse hippocampal synapses in vivo / [Martin N. P., Fernandez de

Velasco M. E., Mizuno F. et al.] // *J. Endocrinology*. – 2014. – Vol. 155, No. 9. – P. 3713–3724.

204. Hormonogenic donor Tyr2522 of bovine thyroglobulin. Insight into preferential T₃ formation at thyroglobulin carboxyl terminus at low iodination level / [Cetrangolo G. P., Arcaro A., Lepore A. et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – Vol. 450, No. 1. – P. 488–493.

205. Michael R. Microbial volatile compounds in health and disease conditions / R. Michael, S. Thorn, J. Greenman // *J. Breath Res.* – 2012. – No. 6. – P. 1–25.

206. Examination of tyrosine/adenine stacking interactions in protein complexes / [Copeland K. L., Pellock S. J., Cox J. R. et al.] // *J. Phys. Chem.* – 2013. – Vol. 117, No. 45. – P. 14001–14008.

207. Non-covalent interactions of nitrous oxide with aromatic compounds: spectroscopic and computational evidence for the formation of 1:1 complexes / [Cao Q. , Gor G. Y., Krogh-Jespersen K. et al.] // *J. Chem. Phys.* – 2014. – Vol. 140, No. 14. – P. 144–124.

208. Nongenomic thyroid hormone signaling occurs through a plasma membrane-localized receptor / [Kalyanaraman H., Schwappacher R., Joshua J. et al.] // *Sci. Signal.* – 2014. – No. 7. – P. 326.

209. Nitrogen metabolism and hormonal responses of steers fed wheat silage and infused with amino acids or casein / [Ragland-Gray K. K., Amos H. E., Mc Cann M. A. et al.] // *J. Anim. Sci.* – 1997. – Vol. 75. – P. 3038–3045.

210. Miura Y. Effect of dietary proteins on insulin-like growth factor-1 (IGF-1) messenger ribonucleic acid content in rat liver / Y. Miura, H. Kato, T. Noguchi // *The British journal of nutrition*. – 1992. – Vol. 67, No. 2. – P. 257–265.

211. Біологічна хімія: [Підручник Л. М. Вороніна, В. Ф. Десенко, Н. М. Мадієвська та ін.]; За ред. проф. Л.М. Вороніної. — Х.: Основа; Видавництво НФАУ, 2000. – 608 с.

212. Залози внутрішньої секреції та обмін речовин: Опорний конспект лекцій / [С. Є. Швайко, В. С. Пикалюк, О. Р. Дмитроца та ін.]. – Луцьк, 2009. – 424 с.
213. Lennarz W. J. Encyclopedia of biological chemistry / Lennarz W. J., Lane M. D. – USA: Academic Press, 2013. – 3232 p.
214. Куц М. М. Вміст ендотоксинів у кишечнику гусей за кормової деривації / М. М. Куц // Біологія тварин. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 68–75.
215. Collier R. J. Serotonin as a homeostatic regulator of lactation / R. J. Collier, L. L. Hernandez, N. D. Horseman // *Domest. Anim. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 43, No. 2. – P. 161–170.
216. Davern P. J. A role for the lateral parabrachial nucleus in cardiovascular function and fluid homeostasis / P. J. Davern // *Front Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 436.
217. Cheung C. K. Genetic polymorphism in pathogenesis of irritable bowel syndrome / C. K. Cheung, J. C. Wu // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, No. 47. – P. 17693–17698.
218. Dunn S. H. A systematic review of genetic influences on coping / S. H. Dunn, Y. P. Conley // *Biol. Res. Nurs.* – 2015. – Vol. 17, No. 1. – P. 87–93.
219. Da Costa Gomes R. Protein metabolism, feed energy partitioning, behavior patterns and plasma cortisol in Nellore steers with high and low residual feed intake / R. Da Costa Gomes, R. D. Sainz, P. R. Leme // *R. Bras. Zootec.* – 2013. – Vol. 42, No.1. – P. 44 – 50.
220. Rams with poor feed efficiency are highly responsive to an exogenous adrenocorticotropin hormone (ACTH) challenge / [Knott S. A., Cummins L. J., Dunshea F. R. et al.] // *Domestic Animal Endocrinology.* – 2008. – Vol. 34. – P. 261–268.
221. Feed efficiency and body composition are related to cortisol response to adrenocorticotropin hormone and insulin-induced hypoglycemia in rams /

[Knott S. A., Cummins L. J., Dunshea F. R. et al.] // *Domestic Animal Endocrinology*. – 2010. – Vol. 39. – P. 137–146.

222. Serum concentrations of insulin-like growth factors and thyroid hormones in healthy and ketotic dairy cows during the puerperium / [Nikolic-Judith A., Samanch H., Kovacevich M. et al.] // *Acta Veterinaria (Beograd)*. – 2001. – Vol. 51, No. 2–3. – P. 73–88.

223. Fortune J. E. Follicular development: the role of the follicular microenvironment in selection of the dominant follicle / J. E. Fortune, G. M. Rivera, M. Y. Yang // *Anim. Reprod. Sci.* – 2004. – Vol. 82/83. – P. 109–126.

224. Ageing in drosophila: the role of the insulin/Igf and TOR signalling network / [Partridge L., Alic N., Bjedov I. et al.] // *J. Exp Gerontol.* – 2011. – Vol. 46, No. 5. – P. 376–381.

225. Kim J. W. Modulation of the somatotropic axis in periparturient dairy cows / J. W. Kim // *Asian-Australas J. Anim. Sci.* – 2014. – Vol. 27, No. 1. – P. 147–154.

226. Role of G protein-coupled receptors (GPCR), matrix metalloproteinases 2 and 9 (MMP2 and MMP9), heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (hbEGF), epidermal growth factor receptor (EGFR), erbB2, and insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) in trenbolone acetate-stimulated bovine satellite cell proliferation / [Thornton K. J., Kamange-Sollo E., White M. E. et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2015. – Vol. 93, No. 9. – P. 4291–4301.

227. The role of insulin-like growth factor-1 signaling pathways in uterine leiomyoma / [Gkioka E., Msaouel P., Philippou A. et al.] // *J. In Vivo*. – 2015. – Vol. 29, No. 6. – P. 637–649.

228. The insulin/IGF system in colorectal cancer development and resistance to therapy / [Vigneri P. G., Tirrò E., Pennisi M. S. et al.] // *J. Front Oncol.* – 2015. – No. 5. – P. 230.

229. Gravanis A. G. Hormones in neurodegeneration, neuroprotection, and neurogenesis / A. G. Gravanis, S. H. Mellon. – USA: John Wiley & Sons, 2011. – 204 p.
230. Lieberman M. Lippincott's illustrated Q&A review of biochemistry / Lieberman M., Ricer R. E. – Maryland, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – 204 p.
231. Takei Y. Handbook of hormones: comparative endocrinology for basic and clinical research / Y. Takei, H. Ando, K. Tsutsui. – USA: Academic Press, 2015. – 674 p.
232. Fuller M. F. The encyclopedia of farm animal nutrition / Fuller M. F. – NY: CABI, 2004. – 606 p.
233. McArt J. A. A. A field trial on the effect of propylene glycol on displaced abomasum, removal from herd, and reproduction in fresh cows diagnosed with subclinical ketosis / J. A. A. McArt, D. V. Nydam, G. R. Oetzel // J. Dairy Sci. – 2012. – Vol. 95. – P. 2505–2512.
234. Holtenius P. A model to estimate insulin sensitivity in dairy cows / P. Holtenius, K. Holtenius // Acta Vet. Scand. – 2007. – Vol. 49, No. 1. – P. 29.
235. Blood glucose, insulin and inorganic phosphorus in healthy and ketotic dairy cows after Intravenous Infusion of glucose solution / [Djoković R. , Šamanc H., Ilić Z. et al.] // Acta Vet. – 2009. – Vol. 78. – P. 449–453.
236. Therapeutic effects of simultaneous use of glucose and insulin in ketotic dairy cows / [Sakai T., Hayakawa T., Hamakawa M. et al.] // J. Dairy Sci. – 1993. – Vol.76, No. 1. – P. 109–114.
237. Radostits O. M. Veterinary medicine A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses. / O. M. Radostits, C. C. Gay, D. C. Blood. – London: W. B. Saunders, 2000. – 1877 p.
238. The effects of a single injection of dexamethasone-21-isonicotinate on the lymphocyte functions of dairy cows at two weeks post partum. / [Thanasak J.,

Jorritsma R., Hoek A. et al.] // *Veterinary Research, BioMed Central.* – 2004. – 35, No. 1. – P. 103–112.

239. Effect of isoflupredone acetate with or without insulin on energy metabolism, reproduction, milk production, and health in dairy cows in early lactation / [Seifi H. A., LeBlanc S. J., Vernoooy E. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2007. – Vol. – 90, No. 9. – P. 4181–4191.

240. Effects of dexamethasone-21-isonicotinate on peripheral insulin action in dairy cows 5 days after surgical correction of abomasal displacement / [Kusenda M., Kaske M., Piechotta M. et al.] // *J. Vet. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 27, No. 1. – P. 200-206.

241. Duffield T. Subclinical ketosis in lactating dairy cattle / T. Duffield // *Vet. Clin. North Am Food Anim. Pract.* – 2000. – Vol. 16, No. 2. – P. 231–253.

242. Ghorbani B. Effects of niacin on milk production and blood parameters in early lactation of dairy cows / B. Ghorbani, N. Vahdani, S. Zerehdaran // *Pak. J. Biol. Sci.* – 2008. – Vol. 11, No. 12. – P. 1582–1587.

243. Niehoff I. D. Niacin for dairy cattle: a review / I. D. Niehoff, L. Hüther, P. Lebzien // *Br. J. Nutr.* – 2009. – Vol. 101, No. 1. – P. 5–19.

244. Біохімічні основи нормування вітамінного живлення корів. 2. Водорозчинні вітаміни / [Влізло В. В., Куртяк Б. М., Сологуб Л. І. та ін.] // *Біологія тварин.* – 2007. – Т 9, № 1–2. – С. 43–54.

245. Управління годуванням корів у перехідний період – шлях до збереження високопродуктивного стада [Електронний ресурс] / В. С. Крюков, С. В. Зінов'єв // *Тваринництво.* – 2011. Режим доступу до журналу: <http://www.webfarmerstvo.org.ua/tvarynnyctvo/upravlinnja-goduvannjam-koriv-u-perehidnyj-period---shljah-do-zberezhennja-vysokoproduktyvnogo-stada.php>

246. Herdt T. Metabolic diseases of ruminants, an issue of veterinary clinics: food animal practice / Herdt T. – USA: Elsevier Health Sciences. 2013 – 506 p.

247. Duffield T. F. A meta-analysis of the impact of monensin in lactating dairy cattle. Part 1. Metabolic effects / T. F. Duffield, A. R. Rabiee, I. J. Lean // *J. Dairy Sci.* – 2008. – Vol. 91, No. 4. – P. 1334–1346.

248. Duffield T. F. A meta-analysis of the impact of monensin in lactating dairy cattle. Part 2. Production effects / T. F. Duffield, A. R. Rabiee, I. J. Lean // *J. Dairy Sci.* – 2008. – Vol. 91, No. 4. – P. 1347–1360.

249. The effect of prepartum injection of vitamin E on health in transition dairy cows / [LeBlanc S. J., Duffield T. F., Leslie K. E. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2002. – Vol. 85, No. 6. – P. 1416–1426.

250. Weiss W. P. Relative bioavailability of all-rac and RRR vitamin E based on neutrophil function and total α -tocopherol and isomer concentrations in periparturient dairy cows and their calves / W. P. Weiss, J. S. Hogan, D. J. Wyatt // *J. Dairy Sci.* – 2009. – Vol. 92. – P. 720–731.

251. Чепкий Л. П. Применение нового инфузионного препарата «Ксилат®» в интенсивной терапии / Л. П. Чепкий // *Мистецтво лікування.* – 2005. – №3. – С. 84–86.

252. Ветеринарний засіб “Катозал”. [Електронний ресурс]: Інструкція. – Режим доступу: <http://svitohlyad.com.ua/zdorovya/veterynarne-zasib-katozal-instruktsiya/>

253. The intravenous xylitol tolerance test in non-lactating cattle / [Mizutani H., Sako T., Toyoda Y. et al.] // *Vet. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 27, No. 8. – P. 633–641.

254. A bolus infusion of xylitol solution in the treatment of cow ketosis does not cause a surge in insulin secretion / [Toyoda Y., Sako T., Mizutani H. et al.] // *J. Vet. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 70, No. 10. – P. 1091–1093.

255. Da Silva S. S. D-Xylitol: fermentative production, application and commercialization / S. S. da Silva, A. K. Chandel, – Berlin: Springer Science & Business Media, 2012. – 345 p.

256. Abdülkerim D. Efficacy of a butafosfan and vitamin B₁₂ combination (Catosal®) on biochemical and hematological blood parameters in dogs treated with dexamethasone / D. Abdülkerim, U. Spiecker-Hauser, M. Rehagen // Intern. J. Appl. Res. Vet. Med. – 2009. – Vol. 7, No. 3. – P. 116–129.

257. The effect of injectable butaphosphan and cyanocobalamin on postpartum serum betahydroxybutyrate, calcium, and phosphorus concentrations in dairy cattle / [Rollin E., Berghaus R. D., Rapnicki P. et al.] // J. Dairy Sci. – 2010. – Vol. 93. – P. 978–987.

258. Detection of subclinical ketosis in dairy cows / [Zhang Z., Liu G., Wang H. et al.] // Pak. Vet. J. – 2012. – Vol. 32, No. 2. – P. 156–160.

259. Girard C. L. Effects of intramuscular injections of vitamin B12 on lactation performance of dairy cows fed dietary supplements of folic acid and rumen-protected methionine / C. L. Girard, J. J. Matte // J. Dairy Sci. – 2005. – Vol. 88. – P. 671–676.

260. Hayirli A. Factors affecting dry matter intake prepartum in relationship to etiology of peripartum lipid-related metabolic disorders: A review / A. Hayirli, R. R. Grummer // Can. J. Anim. Sci. – 2004. – Vol. 84. – P. 337–347.

261. Akbar H. Feed restriction, but not L-carnitine infusion, alters the liver transcriptome by inhibiting sterol synthesis and mitochondrial oxidative phosphorylation and increasing gluconeogenesis in mid-lactation dairy cows / H. Akbar, M. Bionaz, D. Carlson // J. Dairy Sci. – 2013. – Vol. 96, No 4. – P. 2201–2213.

262. Effect of craniotomy on oxidative stress and its effect on plasma L-carnitine levels / [Li H. T., Zhao Z. H., Ding H. Y. et al.] // Can. J. Physiol Pharmacol. – 2014. – Vol. 92, No.11. – P. 913–916.

263. Combination therapy with losartan and L-carnitine protects against endothelial dysfunction of streptozotocin-induced diabetic rats / [Sleem M., Taye A., El-Moselhy M. A. et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2014. – Vol. 744. – P. 10–17.

264. Gerok W. Ammonia detoxication by the liver: New concepts of glutamin and urea synthesis / W. Gerok, D. Haussinger // *H. Thaler Hepatology*. – 1985. – Vol. 272. – P. 211–221.

265. Effect of multiple intravenous injections of butaphosphan and cyanocobalamin on the metabolism of periparturient dairy cows / [Fürll M., Deniz A., Westphal B. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2010. – Vol. 93, No. 9. – P. 4155–4164.

266. Костенко В. Формуємо раціон корів / В. Костенко / *Агробізнес сьогодні*. – 2014. – № 20, (291). – С. 43.

267. Mashek D. J. Peripartum responses of dairy cows fed energy dense diets for 3 or 6 weeks prepartum / D. J. Mashek, D. K. Beede // *J. Dairy Sci.* – 2001. – Vol. 84. – P. 115–125.

268. Corbett R. B. Influence of days fed a close-up dry cow ration and heat stress on subsequent milk production in western dairy herds / R. B. Corbett // *J. Dairy Sci.* – 2002. – Vol. 85, No. 1. – P. 191–192.

269. Contreras L. L. Effects of dry cow grouping strategy and body condition score on performance and health of transition dairy cows / L. L. Contreras, C. M. Ryan, T. R. Overton // *J. Dairy Sci.* – 2004. – Vol. 87. – P. 517–523.

270. Сімонов М. Р. Кетоз молочних корів: Методичні рекомендації [Текст] / М. Р. Сімонов, В. В. Влізло, І. М. Петрух // – Львів, 2014. – 36 с.

271. Economic losses due to ketosis in dairy farms / [Senthilkumar V., Mohamed Safiullah A., Kathiravan G., et al.] // *Ind. J. Vet. & Anim. Sci. Res.* – 2015. – Vol. 44, No. 2. – P. 102–104.

272. Drackley J. K. Nutritional management of dairy cows during the transition period / J. K. Drackley // In: *Proc. 9th Annual florida ruminant nutr. symp., gainesville, FL. Univ. Florida, Gainesville.* – 1998. – P. 88–107.

273. Костенко В. Годівля корів у різні періоди лактації / В. Костенко // *Агробізнес сьогодні*. – 2013. – №21, (268). – С. 44–46.

274. Lipid metabolite profiles and milk production for Holstein and Jersey cows fed rumen-protected choline during the periparturient period / [Guretzky N. A., Carlson D. B., Garrett J. E. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2006. – Vol. 89, No. 1. – P. 188–200.

275. Effects of rumen-protected choline and monensin on milk production and metabolism of periparturient dairy cows / [Zahra L. C., Duffield T. F., Leslie K. E. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2006. – Vol. 89, No. 12. – P. 4808–4818.

276. Effect of rumen-protected choline on performance, blood metabolites, and hepatic triacylglycerols of periparturient dairy cattle / [Zom R. L., van Baal J., Goselink R. M. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2011. – Vol. 94, No. 8. – P. 4016–4027.

277. Effect of rumen-protected choline supplementation on liver and adipose gene expression during the transition period in dairy cattle / [Goselink R. M., van Baal J., Widjaja H. C. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2013. – 96, No. 2. – P. 1102–1116.

278. Biomarkers of inflammation, metabolism, and oxidative stress in blood, liver, and milk reveal a better immunometabolic status in periparturient cows supplemented with Smartamine M or MetaSmart / [Osorio J. S., Trevisi E., Ji P. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2014. – Vol. 97, No. 12. – P. 7437–7450.

279. Miyoshi S. Effects of propylene glycol drenching on energy balance, plasma glucose, plasma insulin, ovarian function and conception in dairy cows / S. Miyoshi, J. L. Pate, D. L. Palmquist // *Animal Reproduction Science.* – 2001. – Vol. 68, No. 1–2. – P. 29–43.

280. Nielsen N. I. Propylene glycol for dairy cows / N. I. Nielsen, K. L. Ingvarsen // *Animal feed science and technology.* – 2004. – Vol. 115, No. 3–4. – P. 191–213.

281. Overton T. R. Effects of source of carbohydrate and protein and rumen-protected methionine on performance of cows / T. R. Overton, L. S. Emmert, J. H. Clark // *J. Dairy Sci.* – 1998. – Vol. 81, No. 1. – P. 221–228.

282. Acute experimental mastitis is not causal toward the development of energy-related metabolic disorders in early postpartum dairy cows / [Waldron M. R., Kulick A. E., Bell A. W. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2006. – Vol. 89, No. 2. – P. 596–610.

283. Smith B. P. Large animal internal medicine / B. P. Smith. – USA: Elsevier Health Sciences, 2014. – 1712 p.

284. Allen M. S. Effects of diet on short-term regulation of feed intake by lactating dairy cattle / M. S. Allen // *J. Dairy Sci.* – 2000. – Vol. 83, No. 7. – P. 1598–1624.

285. Patel M. S. Regulation of the pyruvate dehydrogenase complex / M. S. Patel, L. G. Korotchkina // *Biochem. Soc. Trans.* – 2006. – Vol. 34, No. 2. – P. 21.

286. Kristensen N. B. Ruminal and intermediary metabolism of propylene glycol in lactating holstein cows / N. B. Kristensen, B. M. L. Raun // *J. Dairy Sci.* – 2007. – Vol. 90, No. 10. – P. 4707–4717.

287. Stocks S. E. Hypophagic effects of propionate increase with elevated hepatic acetyl coenzyme A concentration for cows in the early postpartum period / S. E. Stocks, M. S. Allen // *J. Dairy Sci.* – 2012, Vol. 95, No. 6. – P. 3259–3268.

288. Jesse B. W. Control of bovine hepatic fatty acid oxidation / B. W. Jesse, R. S. Emery, J. W. Thomas // *J. Dairy Sci.* – 1986. – Vol. 69, No. 9. – P. 2290–2297.

289. Donkin S. S. Glycerol from biodiesel production: the new corn for dairy cattle / S. S. Donkin // *R. Bras. Zootec.* – 2008. – Vol. 37. – P. 280–286.

290. Piantoni P. Evaluation of propylene glycol and glycerol infusions as treatments for ketosis in dairy cows / P. Piantoni, M. S. Allen // *J. Dairy Sci.* – 2015. – Vol. 98, No. 8. – P. 5429–5439.

291. Лабораторні методи досліджень у біології тваринництві та ветеринарній медицині [Текст] : довідник / В. В. Влізлю, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та ін.; За ред. В.В. Влізла. – Львів: СПОЛОМ, 2012. – 764 с.

292. Куртяк Б. М. Жиророзчинні вітаміни у ветеринарній медицині і тваринництві / Куртяк Б. М., Янович В. Г. – Л.: Тріада плюс, 2004. – 426 с.
293. Marshall W. J. Clinical biochemistry: metabolic and clinical aspects / W. J. Marshall, S. K. Bangert. – UK: Churchill Livingstone, 2008 – 984 p.
294. Гурський Р. Й. Етіопатогенетичні особливості мікроелементної недостатності у корів з біогеохімічних провінцій Івано-Франківської області та методи її корекції : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук : спец. 03.00.04 "Біохімія" / Гурський Роман Йосипович – Львів, 2007. – 16 с.
295. O'Rourke D. Nutrition and udder health in dairy cows: a review / D. O'Rourke // Ir. Vet. J. – 2009. – Vol. 62, No. 4. – P. 15–20.
296. Slow recovery of blood glucose in insulin tolerance test during the prepartum transition period negatively impacts the nutritional status and reproductive performance postpartum of dairy cows / [Lee H. H., Kida K., Miura R. et al.] // J. Vet Med Sci. – 2011. – Vol. 47, No. 1. – P. 95–105.
297. Knegsel A. T. Effects of shortening the dry period of dairy cows on milk production, energy balance, health, and fertility: a systematic review / A. T. Knegsel, S. G. van der Drift, J. Cermáková // Vet. J. – 2013. – Vol. 198, No. 3. – P. 707–713.
298. Body condition score at calving affects systemic and hepatic transcriptome indicators of inflammation and nutrient metabolism in grazing dairy cows / [Akbar H., Grala T. M., Riboni M. V. et al.] // J. Dairy Sci. – 2015. – 98, No. 2. – P. 1019–1032.
299. Effects of dry period length and dietary energy source on metabolic status and hepatic gene expression of dairy cows in early lactation / [Chen J., Gross J. J., van Dorland H. A. et al.] // J. Dairy Sci. – 2014. – Vol. 98. – P. 1–13.
300. A comparative study of the metabolic profile, insulin sensitivity and inflammatory response between organically and conventionally managed dairy cattle during the periparturient period / [Abuelo A., Hernández J., Benedito J. L. et al.] // J. Animal. – 2014. – Vol. 8, No. 9. – P. 1516–1525.

301. Response of plasma glucose, insulin, and nonesterified fatty acids to intravenous glucose tolerance tests in dairy cows during a 670-day lactation / [Marett L. C., Auldist M. J., Moate P. J. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2015. – Vol. 98, No. 1. – P. 179–189.

302. Supplementation of herbal plants differently modulated metabolic profile, insulin sensitivity, and oxidative stress in transition dairy cows fed various extruded oil seeds / [Hashemzadeh-Cigari F., Ghorbani G. R., Khorvash M. et al.] // *Prev. Vet. Med.* – 2015. – Vol. 118, No. 1. – P. 45–55.

303. Bell A.W. Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation / A. W. Bell, D. E. Bauman // *J. Mammary Gland Biol.* – 1997. – No. 2. – P. 265–278.

304. Annison E. F. Perspectives on ruminant nutrition and metabolism / E. F. Annison, W. L. Bryden // *J. Nutr Res Rev.* – 1999. – Vol.12, No. 1. – P.147–177.

305. Cerrilla E. O. Starch digestion and glucose metabolism in the ruminant: a review / E. O. Cerrilla, G. M. Martínez // *J. Anim. Sci.* – 2003. – Vol. 71. – P. 18–25.

306. Relation of inflammation and liver function with the plasma cortisol response to adrenocorticotropin in early lactating dairy cows / [Trevisi E., Bertoni G., Lombardelli R. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2013. – Vol. 96, No. 9. – P. 5712–5722.

307. Short communication: Factors affecting hair cortisol concentrations in lactating dairy cows / [Burnett T. A., Madureira A. M., Silper B. F. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2014. – Vol. 97, No. 12. – P. 7685–7690.

308. Variation in fat mobilization during early lactation differently affects feed intake, body condition, and lipid and glucose metabolism in high-yielding dairy cows / [Weber C., Hametner C., Tuchscherer A. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2013. – Vol. 96, No. 1. – P. 165–180.

309. Hormonal regulation of leucine catabolism in mammary epithelial cells / [Lei J., Feng D., Zhang Y. et al.] // *Amino Acids*. – 2013. – 45, No. 3. – P. 531–41.

310. Magistrelli D. Trend analysis of plasma insulin level around parturition in relation to parity in Saanen goats / D. Magistrelli, F. Rosi // *J. Anim. Sci.* – 2014. – Vol. 92, No. 6. – P. 2440–2446.

311. Prepartum feeding behavior is an early indicator of subclinical ketosis / [Goldhawk C., Chapinal N., Veira D. M. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2009. – Vol. 92. – P. 4971–4977.

312. Barley grain-based diet treated with lactic acid and heat modulated plasma metabolites and acute phase response in dairy cows / [Iqbal S., Zebeli Q., Mazzolari A. et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2012. – Vol. 90, No. 9. – P. 3143–3152.

313. Schwaiger T. Duration of time that beef cattle are fed a high-grain diet affects the recovery from a bout of ruminal acidosis: short-chain fatty acid and lactate absorption, saliva production, and blood metabolites / T. Schwaiger, K. A. Beauchemin, G. B. Penner // *J. Anim. Sci.* – 2013. – Vol. 91, No. 12. – P. 5743–5753.

314. Experimental acute rumen acidosis in sheep: consequences on clinical, rumen, and gastrointestinal permeability conditions and blood chemistry / [Minuti A., Ahmed S., Trevisi E. et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2014. – Vol. 92, No. 9. – P. 3966–3977.

315. Visceral tissue mass in transition dairy cows / [Reynolds C. K., Durst B., Humphries D. J. et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2000. – Vol. 78, No. 1. – P. 257.

316. Energetic status of crossbreed dairy cows during transition period in two different seasons / [Moreira T. F., Facury Filho E. J., Meneses R. M. et al.] // *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* – 2015. – Vol. 67, No. 5. – P. 64–72.

317. Губський Ю. І. Біологічна хімія. Підручник. / Юрій Іванович Губський – Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 508 с.

318. Risk factors for calf mortality in large Swedish dairy herds / [Torsein M., Lindberg A., Sandgren C. H. et al.] // *Prev. Vet. Med.* – 2011. – Vol. 99, No. 2–4. – P. 136–147.

319. Мельничук Д. О. Біохімічні механізми відновлення кислотно-лужного гомеостазу в організмі новонароджених телят при ентеропатології, їх коригування / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко // *Біоресурси і природокористування.* – 2013. – Том 5, №5-6. – С. 57–68.

320. Effects of body condition score at parturition and postpartum supplemental fat on adipose tissue lipogenic activity of lactating beef cows / [Lake S. L., Scholljegerdes E. J., Nayigihugu V. et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2006. – Vol. 84, No. 2. – P. 397–404.

321. Вудмаска І. В. Метаболізм у рубці та його вплив на жирно-кислотний склад ліпідів молока корів за різного вуглеводного і ліпідного складу раціону: автореф. дис. док. с-г. наук : спец. 03.00.04 “Біохімія” / Відмаска Ігор Васильович – Львів, 2008. – 34 с.

322. Голубець О. В. Ізомерний склад жирних кислот молока корів при заміні частини клітковини раціону цукром / О. В. Голубець, І. В. Вудмаска // *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок.* – 2008. – Вип. 9, № 1–2. – С. 89–93.

323. Conjugated linoleic acid-induced milk fat depression in lactating ewes is accompanied by reduced expression of mammary genes involved in lipid synthesis / [Hussein M., Harvatine K. H., Weerasinghe W. M. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2013. – Vol. 96, No. 6. – P. 3825–3834.

324. Dullaart Acute and chronic effects of a 24-hour intravenous triglyceride emulsion challenge on plasma lecithin:cholesterol acyltransferase, phospholipid transferprotein, and cholesteryl ester transfer protein activities / [Riemens S. C., Van Tol A., Sluiter W. J. et al.] // *Journal of Lipid Research.* – 1999. – Vol. 40. – P. 1459–1466.

325. Simultaneous transfer of cholesterol, triglycerides, and phospholipids to high-density lipoprotein in aging subjects with or without coronary artery disease / [Azevedo C., Wajngarten M., Lo Prete A. C. et al.] // *J. Clinical Science*. – 2011. – Vol. 66, No. 9. – P. 1543–1548.

326. Cholesterol efflux from Fu5AH cells to the serum of patients with Alagille syndrome: importance of the HDL-phospholipids/free cholesterol ratio and of the HDL size distribution / [Davit-Spraul A., Atger V., Pourci M. L. et al.] // *The Journal of Lipid Research*. – 1999. – Vol. 40. – P. 328–335.

327. Nakagawa H. Reduction in serum lecithin:cholesterol acyltransferase activity in natural cases of pneumonia in calves / H. Nakagawa, N. Katoh // *Vet. Res. Commun.* – 2001. – No. 1. – P. 27–31.

328. Short dry period management improves peripartum ruminal adaptation in dairy cows / [Jolicoeur M. S., Brito A. F., Santschi D. E. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2014. – Vol. 97, No. 12. – P. 7655–7667.

329. field study to unravel factors that are significantly associated with the secretory activity of the corpus luteum during the first three postpartum cycles in high yielding dairy cows, based on the amount of steroidogenic and endothelial cells present in the luteal tissue / [Cools S., Van den Broeck W., Bossaert P. et al.] // *Reprod. Domest. Anim.* – 2014. – Vol. 49, No. 6. – P. 881–893

330. Postpartum responses of dairy cows supplemented with n-3 fatty acids for different durations during the peripartal period / [Badiei A., Aliverdilou A., Amanlou H. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2014. – Vol. 97, No. 10. – P. 6391–6399.

331. Effect of prepartum administration of recombinant bovine somatotropin on health and performance of lactating dairy cows / [Gohary K., LeBlanc S. J., Lissemore K. D. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2014. – Vol. 97, No. 10. – P. 6231–6241.

332. Serum thyroxine and triiodothyronine concentrations prior to and after delivery in primiparous Holstein cows / [Stojić V., Gvozdić D., Kirovski D. et al.] // *J. Acta Veterinaria*. – 2001. – Vol. 51. – P. 3–8.

333. 5'-deiodinase activity and circulating thyronines in lactating cows / [Pezzi C., Accorsi P., Vigo D. et al.] // *J. of Dairy Science*. – 2003. – Vol. 86, No. 1. – P.152–158.

334. Slebodziński A. Thyroid hormones (TH) and 5'-monodeiodinase (5'-MD) activity in goat's milk from the early, mid- and late lactation period / A. Slebodziński, J. Twardon // *Acta. Vet. Hung.* – 2004. Vol.52, No.3. – P. 349–359.

335. Effect of the level of maternal energy intake prepartum on immunometabolic markers, polymorphonuclear leukocyte function, and neutrophil gene network expression in neonatal Holstein heifer calves / [Osorio J. S., Trevisi E., Ballou M. A. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2013. – Vol. 96, No. 6. – P. 3573–3587.

336. Lactation Biology Symposium: role of colostrum and colostrum components on glucose metabolism in neonatal calves / [Hammon H. M., Steinhoff-Wagner J., Flor J. et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2013. – Vol. 91, No. 2. – P. 685–695.

337. Effects of colostrum versus formula feeding on hepatic glucocorticoid and α_1 - and β_2 -adrenergic receptors in neonatal calves and their effect on glucose and lipid metabolism / [Schäff C. T., Rohrbeck D., Steinhoff-Wagner J. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2014. – Vol. 97, No. 10. – P. 6344–6357.

338. Babitha V. Effect of extended colostrum feeding on the plasma profile of insulin, thyroid hormones and blood glucose of crossbred pre-ruminant calves / V. Babitha, P. T. Philomina, V. Dildeep // *Indian J. Physiol Pharmacol.* – 2011. – Vol. 55, No. 2. – P. 139–46.

339. Malkawi O. M. Thyroid disease and pregnancy / O. M. Malkawi // *J. Saudi Med.* – 2002. – Vol. 23, No 6. – P. 633–639.

340. Darras V. M. Thyroid hormone metabolism in poultry / V. M. Darras, S. Van der Geyten, E. R. Kühn // *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* – 2000. – Vol. 4, No. 1. – P. 13–20.

341. Becker K. L. Principles and practice of endocrinology and metabolism / K. L. Becker – USA: Lippincott Williams & Wilkins, – 2001. – 2477 p.
342. The thyroid: a fundamental and clinical text / S. C. Werner, S. H. Ingbar, L. E. Braverman, R. D. Utiger. – Maryland, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 1166 p.
343. Forhead A. J. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation / A. J. Forhead, A. L. Fowden // J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 221, No. 3. – P. 87–103.
344. Effect of dietary starch level and high rumen-undegradable protein on endocrine-metabolic status, milk yield, and milk composition in dairy cows during early and late lactation / [Piccioli-Cappelli F., Looor J. J., Seal C. J. et al.] // J. Dairy Sci. – 2014. – Vol. 97, No. 12. – P. 7788–7803.
345. Кольман Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К. Рем; пер. з нім. Л. В. Козлова, Е. С. Левиной, П. Д. Решетова; [наук. ред. П. Д. Решетов, Т. І. Соркина]. – М.: Мир, 2000. – 469 с.
346. Effects of intravenous infusion of 17 amino acids on the secretion of GH, glucagon, and insulin in sheep / [Kuhara T., Ikeda S., Ohneda A. et al.] // Am. J. Physiol. – 1991. – Vol. 260. – P. 21–26.
347. The neurotransmitters glycine and GABA stimulate glucagon-like peptide-1 release from the GLUTag cell line / [Gameiro A., Reimann F., Habib A. M. et al.] // J. Physiol. – 2005. – Vol. 569, No. 3. – P. 761–772.
348. Krajcovicova-Kudlackova M. Health benefits and risks of plant proteins / M. Krajcovicova-Kudlackova, K. Babinska, M. Valachovicova // Bratisl. Lek. Listy. – 2005. – Vol. 106, No. 6–7. – P. 231–234.
349. Боечко Ф. Ф., Основні біохімічні поняття, визначення і терміни: Навч. Посібник / Ф. Ф. Боечко, Л. О. Боечко. – К.: Вища шк., 1993. – 528 с.
350. Гонський Я. І. Біохімія людини / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук. – Київ–Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 736 с.

351. Холод В. М. Справочник по ветеринарной биохимии / В. М. Холод, Г. Ф. Ермолаев. – Минск: Ураджай, 1988. – 168 с.

352. Покотило О. С. Вплив фізіологічного стану і факторів живлення на обмін речовин в організмі корів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. с.-г. наук : спец. 03.00.04 "Біохімія" / Покотило Олег Степанович – Львів, 1999. – 17 с.

353. Левченко В. І. Динаміка змін показників фосфорно-кальцієвого обміну у корів та їх діагностична інформативність за патології / В. І. Левченко, О. С. Петренко // Наук. вісник вет. медицини. – 2010. – Вип. 5, (78). – С. 90–96.

354. Are skeletally mature female rats a suitable model to study osteoporosis? / [Netto C. C., Vieira V. C., Marinheiro L. P. et al.] // Arq. Bras. Endocrinol Metabol. – 2012. – Vol. 56, No. 4. – P. 259–264.

355. Choi M. J. Effect of taurine feeding on bone mineral density and bone markers in rats / M. J. Choi, J. N. Seo // Adv. Exp. Med. Biol. – 2013. – Vol. 776. – P. 51–58.

356. Gender specific differences in the skeletal response to continuous PTH in mice lacking the IGF1 receptor in mature osteoblasts / [Babey M., Wang Y., Kubota T. et.al.] // J. Bone Miner Res. – 2014. – Vol. 29, No. 1. – P. 21–27.

357. Imbalanced diet deficient in calcium and vitamin D- induced juvenile osteopenia in rats; the potential therapeutic effect of egyptian moghat roots water extract (*Glossostemon bruguieri*) / [Ghareeb D. A., El-Rashidy F. H., El-Mallawany S. et al.] // Iran J. Pharm Res. – 2014. – Vol. 13, No. 2. – P. 623–635.

358. PTH 1-34 loaded thiolated chitosan nanoparticles for osteoporosis: oral bioavailability and anabolic effect on primary osteoblast cells / [Narayanan D., Anitha A., Jayakumar R. et al.] // J. Biomed Nanotechnol. – 2014. – No. 1. – P. 166–178.

359. Kaneko J. J. Clinical biochemistry of domestic animals / J. J. Kaneko, J. W. Harvey, M. Bruss. – NY: Gulf Professional Publishing, 1997. – 932 p.

360. Bhagavan N. V. Medical Biochemistry / Bhagavan N. V. – Canada: Academic Press, 2002. – 1016 p.

361. Hay D. L. The calcitonin gene-related peptide family: form, function and future perspectives / D. L. Hay, M. I. Dickerson. – NY: Springer Science & Business Media. 2009. – 236 p.

362. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue / [Gualillo O., Lago F., García M. et al.] // J. Neuroendocrinology. – 1999. – Vol. 140, No.11. – P. 5149–5158.

363. Bruckmaier R. M. Normal and disturbed milk ejection in dairy cows / R. M. Bruckmaier // Domestic Animal Endocrinology. – 2005. – Vol. 29. – P. 268–273.

364. Lollivier V. Galactopoietic effect of milking in lactating Holstein cows: Role of physiological doses of oxytocin / V. Lollivier, P. Marnet // Livestock production Science. – 2005. – Vol. 95. – P. 131–142.

365. Bastos R. Diurnal rhythm of plasma oxytocin concentration in lactating buffalo cows / R. Bastos, M. J. R. da Costa Paranhos, J. Antunes-Rodrigues // International Journal of Sciences. – 2013. – Vol. 2. – P. 21–27.

366. Effect of the prolactin-release inhibitor quinagolide on lactating dairy cows / [Lacasse P., Lollivier V., Bruckmaier R. M. et al.] // J. Dairy Sci. – 2011. – Vol. 94, No. 3. – P. 1302–1309.

367. Casey T. M. Lactation biology symposium: circadian clocks as mediators of the homeorhetic response to lactation / T. M. Casey, K. Plaut // J. Anim Sci. – 2012. – Vol. 90, No. 3. – P. 744–754.

368. New developments on the galactopoietic role of prolactin in dairy ruminants / [Lacasse P., Lollivier V., Dessauge F. et al.] // Domest. Anim. Endocrinol. – 2012. – Vol. 43, No. 2. – P. 154–160.

369. Ollier S. Effects of feed restriction and prolactin-release inhibition at drying off on metabolism and mammary gland involution in cows / S. Ollier, X. Zhao, P. Lacasse // *J. Dairy Sci.* – 2014. – Vol. 97, No. 8. – P. 4942–4954.

370. Colostrogenesis during an induced lactation in dairy cattle / [Stark A., Wellnitz O., Dechow C. et al.] // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl).* – 2014. – Vol. 99, No. 356–366.

371. Ollier S. Effects of feed restriction and prolactin-release inhibition at drying-off on susceptibility to new intramammary infection in cows / S. Ollier, X. Zhao, P. Lacasse // *J. Dairy Sci.* – 2015. – Vol. 98, No. 1. – P. 221–228.

372. Cowie A. T. Hormonal control of lactation / A. T. Cowie, I. A. Forsyth, I. C. Hart. – New York: Springer Science & Business Media, 2012. – 275 p.

373. Einspanier R. A comparison of hormone levels in follicle-lutein-cysts and in normal bovine ovarian follicles / R. Einspanier, H. Schuster, D. Schams // *J. Theriogenology.* – 1993. – Vol. 40. – P. 181–188.

374. Oxidative stress in fish exposed to model xenobiotics. Oxidatively modified of Cu, Zn-superoxide dismutase as potential biomarkers / [Pedraja J. R., Peinado J., Poacuta L. et al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 1995. – Vol. 98, No. 3. – P. 267–282.

375. Утворення активних форм кисню та система антиоксидантного захисту в організмі тварин / [Антоняк Г. Л., Бабич Н. О., Сологуб Л. І. та ін.] // *Біологія тварин.* – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 34–43.

376. Moldovan L. Oxygen free radicals and redox biology of organelles / L. Moldovan, N. I. Moldovan // *Histochemistry and cell biology.* – 2004. – Vol. 122, No. 4. – P. 395–412.

377. Dizdaroglu M. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA / M. Dizdaroglu, P. Jaruga // *Free Radical Research.* – 2012. – Vol. 46, No. 4. – P. 382–419.

378. Shichiri M. The role of lipid peroxidation in neurological disorders / M. Shichiri // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2014. – Vol. 54, No. 3. – P. 151–160.

379. Non-enzymatic lipid oxidation products in biological systems: assessment of the metabolites from polyunsaturated fatty acids / [Vigor C., Bertrand-Michel J., Pinot E. et al.] // *J. Chromatogr. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2014. – Vol. 964. – P. 65–78.

380. Sies H. Strategies of antioxidant defense / H. Sies // *Eur. J. Biochem.* – 1993. – Vol. 215, No. 2. – P. 213–219.

381. Данчук В. В. Перекисне окислення у сільськогосподарських тварин і птиці / Данчук В. В. – Кам'янець-Подільський: Абетка, 2006. – 192 с.

382. Активні форми кисню та їх роль у метаболізмі клітин / [Колісник М. І., Колісник Г. В., Нідзюлка Є. і ін.] // *Біологія тварин.* – 2009. – Т. 11, № 1–2. – С. 59–67.

383. Spiteller G. The action of peroxy radicals, powerful deleterious reagents, explains why neither cholesterol nor saturated fatty acids cause atherogenesis and age-related diseases / G. Spiteller, M. Afzal // *Chemistry.* – 2014. – Vol. 20, No. 46. – P. 14928–14945.

384. Kato Y. The formation of lipid hydroperoxide-derived amide-type lysine adducts on proteins: a review of current knowledge / Y. Kato // *Subcell. Biochem.* – 2014. – Vol. 77. – P. 21–39.

385. Miyamoto S. Lipid hydroperoxides as a source of singlet molecular oxygen / S. Miyamoto, P. Di Mascio // *Subcell Biochem.* – 2014. – Vol. 77. – P. 3–20.

386. Бажан К. В. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в осіб, які зазнали впливу екстремальних факторів / К. В. Бажан // *Лік. справа.* – 1998. – №8. – С. 47–49.

387. Fruhwirth G. O. Oxidized phospholipids: from molecular properties to disease / G. O. Fruhwirth, A. Loidl, A. Hermetter // *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular Basis of Disease.* – 2007. – Vol. 1772, No 7. – P. 718–736.

388. Niki E. Lipid peroxidation products as oxidative stress biomarkers / E. Niki // *J. Biofactors*. – 2008. – Vol. 34, No. 2. – P. 17.
389. Kinnunen P. K. J. Protein-oxidized phospholipid interactions in cellular signaling for cell death: from biophysics to clinical correlations / P. K. J. Kinnunen, K. Kaarniranta, A. K. Mahalka // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2012. – Vol. 1818, No. 10. – P. 2446–2455.
390. Reis A. Chemistry of phospholipid oxidation / A. Reis, C. M. Spickett // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2012. – Vol. 1818, No. 10. – P. 2374–2387.
391. Volinsky R. Oxidized phosphatidylcholines in membrane-level cellular signaling: from biophysics to physiology and molecular pathology / R. Volinsky, P. K. J. Kinnunen // *FEBS Journal*. – 2013. – Vol. 280, No. 12. – P. 2806–2816.
392. Massey K. A. Lipidomics of oxidized polyunsaturated fatty acids / K. A. Massey, A. Nicolaou // *Free radical biology and medicine*. – 2013. – Vol. 59. – P. 45–55.
393. Baumann J. Lipid biology of breast cancer / J. Baumann, C. Sevinsky, D. S. Conklin // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2013. – Vol. 1831, No. 10. – P. 1509–1517.
394. Power O. Antioxidative peptides: enzymatic production, in vitro and in vivo antioxidant activity and potential applications of milk-derived antioxidative peptides / O. Power, P. Jakeman, R. Fitzgerald // *J. Amino Acids*. – 2013. – Vol. 44, No 3. – P. 797–820.
395. Marnett L. J. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde / L. J. Marnett // *Mutat. Res.* – 1999. – Vol. 424, No. 1–2. – P.83–95.
396. Evidence of oxidative stress in human corneal diseases / [Buddi R., Lin B., Atilano S. R. et al.] // *Cytochem.* – 2002. – Vol. 50, No. 3. – P. 341–351.
397. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней [Электронный ресурс] / А. П. Шепелев,

И. В. Корниенко, А. В. Шестоपालов та ін. // Вопросы мед. химии. – 2000. – № 2. — Режим доступа до журн.: <http://medi.ru/pbmc/8800202.htm>.

398. Wang X. Malondialdehyde regulates glucose-stimulated insulin secretion in murine islets via TCF7L2-dependent Wnt signaling pathway / X. Wang, X. G. Lei, J. Wang // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2014. – Vol. 382, No. 1. – P. 8–16.

399. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function / W. Dröge // *Physiological reviews published*. – 2002. – Vol. 82, No. 1. – P. 47–95.

400. Brioukhanov A. L. Catalase and superoxide dismutase: distribution, properties, and physiological role in cells of strict anaerobes / A. L. Brioukhanov, A. I. Netrusov // *Biochemistry*. – 2004. – Vol. 69, No. 9. – P. 949–962.

401. Redox-modulated phenomena and radiation therapy: the central role of superoxide dismutases / [Holley A. K., Miao L., St Clair D. K. et al.] // *Antioxid. Redox Signal*. – 2014. – Vol. 20, No. 10. – P. 1567–1589.

402. Son M. Mitochondrial defects in transgenic mice expressing Cu, Zn superoxide dismutase mutations: the role of copper chaperone for SOD1 / M. Son, J. L. Elliott // *J. Neurol. Sci*. – 2014. – Vol. 336, No. 1–2. – P. 1–7.

403. Biology of ageing and role of dietary antioxidants / [Peng C., Wang X., Chen J. et al.] // *Biomed. Res. Int*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 831–841.

404. Логинов А. С. Клиническое значение системы глутатиона печени при ее хронических поражениях / А. С. Логинов, Б. Н. Матюшин, В. Д. Ткачев // *Терапевт. арх.* – 1997. – Т. 69, № 2. – С. 25–27.

405. Брюне Б. Апоптическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути / Б. Брюне, К. Сандау, А. Фон Кнетон // *Биохимия*. – 1998. – Т. 63., № 7. – С. 966–974.

406. Puppel K. The etiology of oxidative stress in the various species of animals, a review / K. Puppel, A. Kapusta, B. Kuczyńska // *J. Sci. Food Agric*. – 2015. – Vol. 95, No. 3. – P. 635–642.

407. Кулинский В. И. Биологическая роль глутатиона / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Успехи современной биологии. – 1990. – Т. 110, № 1, (4). – С. 20–33.
408. Логинов А. С. Эффективность фармакотерапии у больных с хронической патологией печени и состояние ферментов антиоксидантной защиты / А. С. Логинов, Б. Н. Матюшин, Г. Н. Якимчук // Терапевт. арх. – 1995. – Т.67, № 2. – С. 3–6.
409. Abd Ellah M. R. Oxidative stress and bovine liver diseases: role of glutathione peroxidase and glucose 6-phosphate dehydrogenase / M. R. Abd Ellah, K. Okada, J. Yasuda // Jpn. J. Vet Res. – 2007. – Vol.54, No. 4. – P. 163–73.
410. Takahashi M. Oxidative stress and redox regulation on in vitro development of mammalian embryos / M. Takahashi // J. Reprod. Dev. – 2012. – Vol. 58, No. 1. – P. 1–9.
411. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient / [Heyland D. K., Dhaliwal R., Suchner U. et al.] // Intensive Care Med. – 2005. – Vol. 31. – P. 327–337.
412. Борисевич В. Вільні радикали і перекисне окиснення ліпідів у патогенезі хвороб тварин // В. Борисевич, Б. Борисевич, В. Борисевич // Вет. мед. України. – 2006. – №1. – С. 15–17.
413. Ginter E. Antioxidants in health and disease / E. Ginter, V. Simko, V. Panakova // Bratisl. Lek. Listy. – 2014. – Vol. 115, No. 10. – P. 603–606.
414. Determination of the plasma global antioxidant capacity: a critical review / [Pincemail J., Cillard J., Nève J. et al.] // J. Ann. Biol. Clin. (Paris). – 2014. – Vol. 72, No. 4. – P. 413–421.
415. Мельщикова Н. Б. Оксид азота и NO-синтетазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях / Н. Б. Мельщикова, Н. К. Зенков, В. П. Реутов // Биохимия. – 2000. – Т.65. – Вып.4. – С. 485–503.

416. Система антиоксидантної захисти організма и старенне / [Подкоцин А. А., Мергеладзе А. Г., Донцов В. Й. и др.] // Профилактика старения. – 2000. – Вип. 3. – С. 3–20.

417. Cellular retinol-binding protein I is essential for vitamin A homeostasis / [Ghyselinck N. B., Bavik C., Sapin V. et al.] // EMBO J. – 1999. – 18. – P. 4903–4914.

418. Біологічна роль вітаміну А і його застосування в тваринництві / [Андреева Л. В., Куртяк Б. М, Андрійчук П. Є. та ін.] // Біологія тварин. – 2000. – Т. 2., № 2. – С.22–33.

419. Галяс В. Біологічна роль вітамінів в організмі тварин / В. Галяс, А. Колотницький, О. Федець. – Львів, 2006. – 80 с.

420. Excessive retinol intake exacerbates choroidal neovascularization through upregulated vascular endothelial growth factor in retinal pigment epithelium in mice / [Tan X., Takahashi H., Nishida J. et al.] // Exp. Eye. Res. – 2015. – Vol. 131. – P. 77–83.

421. Machlin L. J. New views on the function and health effects of vitamins / L. J. Machlin // Nutrition. – 1994. – Vol.10, No. 6. – P. 562.

422. Фільченков О. О. Апоптоз і рак: від теорії до практики / О. О. Фільченков, Р. С. Стойка. – Тернопіль: ТДМУ, 2006. – 254 с.

423. Gunstone F. D. Lipid Glossary 2 / F. D. Gunstone, B. G. Herslof. – USA: Technology & Engineering, 2000. – 262 p.

424. Konyalioğlu S. α -Tocopherol, flavonoid, and phenol contents and antioxidant activity of ficus carica leaves / S. Konyalioğlu, H. Sağlam, B. Kivçak // Pharmaceutical Biology. – 2005. – Vol. 43, No. 8. – P. 683–686.

425. Akoh C. C. Food lipids: chemistry, nutrition, and biotechnology, Third Edition / C. C. Akoh, D. B. Min. – USA: CRC Press, 2008. – 928 p.

426. Flora S. J. Structural, chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure / S. J. Flora // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2009. – Vol. 2, No. 4. – P. 191–206.

427. Phenolic compounds in brassica vegetables / [Cartea M., Francisco M., Soengas P. et al.] // *Molecules*. – 2011. – Vol. 16. – P. 251–280.
428. Жиророзчинні вітаміни у ветеринарній медицині та тваринництві: монографія / [Влізло В. В., Куртяк Б. М., Вудмаска І. В. та ін.]. – Львів, 2015. – 436 с.
429. Vitamin E in protection of oxidative impairment in endothelial and platelet functions / [Tomita I., Zhou Y., Ezaki M. et al.] // *Lipid-soluble antioxidants: biochemistry and clinical applications*. – 1992. – P. 65–76.
430. Pokorny J. Antioxidants in food: practical applications / J. Pokorny, N. Yanishlieva, M. H. Gordon. – NY: CRC Press, 2001 – 288 p.
431. Zglinicki T. Aging at the molecular level / Zglinicki T. – Netherland: Springer Science & Business Media, 2003. – 248 p.
432. Panglossi H. V. Antioxidants: new research / Panglossi H. V. – NY: Nova Publishers, 2006. – 207 p.
433. Preedy V. R. The encyclopedia of vitamin E / V. R. Preedy, R. R. Watson. – USA: CABI, 2007. – 962 p.
434. Aggarwal A. Heat stress and animal productivity / A. Aggarwal, R. Upadhyay. – India: Springer Science & Business Media, 2012. – 206 p.
435. Lennarz W. J. Encyclopedia of biological chemistry / W. J. Lennarz, M. D. Lane. – USA: Academic Press, 2013. – 3232 p.
436. Packer L. Interactions among antioxidants in health and disease: vitamin E and its redox cycle / L. Packer // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1992. – Vol. 200, No. 2. – P. 271–276.
437. Вміст загального білка, його фракцій та активність трансаміназ сироватки крові високопродуктивних корів у післяродовий період / [Петрух І. М., Сімонов М. Р., Шаран М. М. та ін.] // *Біологія тварин*. – 2009. – Т. 11. – № 1–2. – С. 227–230.

438. 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.

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

440. Сімонов М. Р. Показники вуглеводного обміну у молочних корів до та після отелення / М. Р. Сімонов, В. В. Влізло // Вісник Житомирського національного агроекологічного університету. – 2012. – Т. 3, № 1, (32), Частина 2. – С. 178–182.

441. 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. – 2013. – Вип., 14, № 1–2. – С. 59–62.

442. Simonov M. Processes of lipid peroxidation and antioxidant defense in dairy cows / M. Simonov, I. Petruh, V. Vlizlo // Roczn. Nauk. Zoot. – 2015. – Vol. 42, No. 2. – P. 107–115.

443. 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. 15-16 березня 2012 р. Ч.1 – Тернопіль: Крок, 2012. – С.151-152.

444. Сысуева А. В. Морфофункциональные изменения эритроцитов при патологиях печени у мелких домашних животных: автореф. Дис. На соискание учен. степени канд. Вет. Наук: спец. 16.00.02 “Патология,

онкология и морфология животных” / Сысуева Анна Витальевна. – Москва, 2009. – 23 с.

445. Морозенко Д. В. Патогенетична роль порушень метаболізму сполучної тканини, інформативність його показників для діагностики та оцінки ефективності лікування собак і котів за внутрішніх хвороб: автореф. дис. на здобуття наукового ступеню док. вет. наук: спец. 16.00.01 “Діагностика і терапія тварин” / Морозенко Дмитро Володимирович. – Біла Церква, 2014. – 44 с.

446. Hill M. J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis / M. J. Hill // *Eur J. Cancer Prev.* – 1997. – No. 1. – P. 43–45.

447. Pawlak R. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B₁₂: a review of literature / R. Pawlak, S. E. Lester, T. Babatunde // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2014. – Vol. 68, No. 5. – P. 541–548.

448. Пількевич Н. Б. Гемоглобін: структура, біохімія та патологія: Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів / Н. Б. Пількевич, В. М. Раздайбедін, О. Д. Боярчук. – Луганськ: Альма-матер, 2007. – 90 с.

449. Кравців Р. Й. Біологічна роль Феруму в організмі тварин / Р. Й. Кравців, М. Ф. Фоміна // *Науковий вісник Львівської НАВМ ім. С. З. Гжицького.* – 2006. – Т. 8, № 2, Ч. 4. – С. 99–107.

450. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress / [Koskenkorva-Frank T. S., Weiss G., Koppenol W. H. et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 65. – P. 1174–1194.

451. Grummer R. R. Impact of changes in organic nutrient metabolism on feeding the transition dairy cow / R. R. Grummer // *J. Anim. Sci.* – 1995. – Vol. 73. – P. 2820–2833.

452. Grummer R. R. Feed to avoid fatty liver and ketosis / R. R. Grummer // *Hoard's Dairyman*. – 1993. – Vol. 23. – P. 754.

453. Metabolic proteomics of the liver and mammary gland during lactation / [Rawson P., Stockum C., Peng L. et al.] // *J. Proteomics*. – 2012. – Vol. 75, No. 14. – P. 4429–4435.

454. Laporta J. Liver functional genomics in beef cows on grazing systems: novel genes and pathways revealed / J. Laporta, G. J. Rosa, H. Naya // *Physiol. Genomics*. – 2014. – Vol. 46, No. 4. – P. 138–147.

455. Steroid hormones and BDNF / [Pluchino N., Russo M., Santoro A. N. et al.] // *Neuroscience*. – 2013. – Vol. 239. – P. 271–279.

456. Bance J. E. Phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine in mammalian cells: two metabolically related aminophospholipids syndrome / J. E. Bance // *J. Lipid Res*. – 2008. – Vol. 49. – P. 1377–1387.

457. Pathophysiology of NAsh/NAFLD associated with high levels of serum triglycerides / [Ogawa Y., Imajo K., Yoneda M., et al.] // *Japanese journal of clinical medicine*. – 2013. – Vol. 71, No. 9. – P. 1623–1629.

458. Nakamura M. T. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids / M. T. Nakamura, B. E. Yudell, J. J. Loor // *Prog. Lipid Res*. – 2014. – Vol. 53. – P. 124–144.

459. Hocquette J. F. Intestinal absorption, blood transport and hepatic and muscle metabolism of fatty acids in preruminant and ruminant animals / J. F. Hocquette, D. Bauchart // *Reprod Nutr Dev*. – 1999. – Vol. 39, No. 1. – P. 27–48.

460. Katoh N. Relevance of apolipoproteins in the development of fatty liver and fatty liver-related peripartum diseases in dairy cows / N. Katoh // *J. Vet. Med. Sci*. – 2002. – Vol. 64, No. 4. – P. 293–307.

461. Engle T. E. Copper and lipid metabolism in beef cattle: a review / T. E. Engle // *J. Anim Sci*. – 2011. – Vol. 89, No. 2. – P. 591–596.

462. Rai A. K. Molecular regulation of cholesterol metabolism: HDL-based intervention through drugs and diet / A. K. Rai, P. Debetto, F. D. Sala // *Indian J. Exp Biol.* – 2013. – Vol. 51, No. 11. – P. 885–894.

463. Lieberman M. Essentials of medical biochemistry, 2nd Edition / M. Lieberman, A. Marks, C. Smith. – Maryland, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2007. – 584 p.

464. Jenkins G. M. Phospholipase D: a lipid centric review / G. M. Jenkins, M. A. Frohman // *Cell Mol. Life Sci.* – 2005. – Vol. 6. – P. 2305–2316.

465. Dynamics and function of phospholipase D and phosphatidic acid during phagocytosis / [Corrotte M., Chasserot-Golaz S., Huang P. et al.] // *Traffic.* – 2006. – No. 7. – P. 365–377.

466. Shukla S. D. Metabolic turnover of ethanol into cellular lipids and platelet activating factor / S. D. Shukla // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2001. – Vol. 25, No. 5. – P. 33–39.

467. Камбур М. Д. Рубцева ферментація та забезпеченість молочної залози попередниками для синтезу складових компонентів молока залежно від рівня надходження поживних речовин / М. Д. Камбур // *Наук.-техн. бюл. Ін-ту біології тварин та Держ. н.-д. контрол. ін-ту ветпрепаратів та корм. добавок.* – 2007. – Вип. 8, № 1/2. – С. 237–243.

468. Цісарик О. Й. Жирнокислотний склад молочного жиру корів / О. Й. Цісарик, Г. В. Дроник // *Біологія тварин.* – 2008. – 10, № 1/2. – С. 84–102.

469. Palmquist D. L. Milk fatty acid composition in response to reciprocal combinations of sunflower and fish oils in the diet / D. L. Palmquist, J. M. Griinari // *J. Anim. Feed Sci. Technol.* – 2006. – Vol.131. – P. 358.

470. Risk factors for subclinical and clinical ketosis and association with production parameters in dairy cows in the Netherlands / [Vanholder T., Papen J., Bemers R. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2015. – №98. – P. 880–888.

471. Accuracy of milk ketone bodies from flow-injection analysis for the diagnosis of hyperketonemia in dairy cows / [Denis-Robichaud J., Dubuc J., Lefebvre D., et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2014. – №97. – P. 3364–3370.

472. Steen A. Evaluation of additional acetone and urea analyses, and of the fat-lactose-quotient in cow milk samples in the herd recording system in Norway / A. Steen, O. Osteras, H. Gronstol // *Zentralbl. Veterinarmed.* – 1996. – Vol. 43, No. 3. – P. 181–191.

473. Бабенко О. Про що свідчать жирність і білок молока / О. Бабенко // Пропозиція: Інформаційний щомісячник. Український журнал з питань агробізнесу. – 2013. – № 1. – С. 134–137.

474. Activities of AST, ALT and GGT in clinically healthy dairy cows during lactation and in the dry period / [Stojević Z., Piršljini J., Milinković-Tur S. et al.] // *Veterinarski arhiv.* – 2005. – Vol. 75, No. 1. – P. 67–73.

475. Методи ветеринарної клінічної лабораторної діагностики: Справочник / [Кондрахин И. П., Архипов А. В., Левченко В. И. и др.]; под ред. И. П. Кондрахина. – М.: Колос, 2004. – 520 с.

476. BHBA, NEFA and LDH have changed in fatty liver syndrome: An Abattoir-based study / [Rezaeisaber A., Abdili D., Noii F. et al.] // *European Journal of Experimental Biology.* – 2013. – Vol. 3, No.1. – P. 572–575.

477. The effect of subclinical ketosis in early lactation on reproductive performance of postpartum dairy cows / [Walsh R. B., Walton J. S., Kelton D. F. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2007. – Vol. 90. – P. 2788–2796.

478. Blood cholinesterase activities in cattle, sheep and goats measured by a modified electrometric method / [Mohammad F. K., Faris G. A., Alias A. S. et al.] // *Journal of Animal and Veterinary Advances.* – 2005. – No. 4. – P.923–926.

479. Askar K. A. Comparative analysis of cholinesterase activities in food animals using modified Ellman and Michel assays / K. A. Askar, A. C. Kudi, A. J. Moody // *J. Vet. Res.* – 2011. – Vol. 75, No. 4. – P. 261–270.

480. L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species / [Noris M., Todeschini M., Cassis P. et al.] // *J. Hypertension*. – 2004. – Vol. 43, No. 3. – P. 614–622.

481. Protective effect of L-citrulline against acute gastric mucosal lesions induced by ischemia-reperfusion in rats / [Gou L., Zhang L., Yin C. et al.] // *J. Physiol Pharmacol*. – 2011. – Vol. 89, No. 5. – P. 317–327.

482. Hyde R. Amino acid transporters: roles in amino acid sensing and signalling in animal cells / R. Hyde, P. Taylor, H. Hundal // *J. Biochem*. – 2003. – Vol. 373. – P. 1–18.

483. Brosnan J. T. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation / J. T. Brosnan, M. E. Brosnan // *J. Nutr*. – 2006. – Vol. 136. – P. 207–211.

484. Branched-chain amino acid metabolism in heart disease: an epiphenomenon or a real culprit? / [Huang Y., Zhou M., Sun H. et al.] // *Cardiovasc. Res*. – 2011. – Vol. 90, No. 2. – P. 220–223.

485. Yoshizawa F. New therapeutic strategy for amino acid medicine: notable functions of branched chain amino acids as biological regulators / F. Yoshizawa // *J. Pharmacol. Sci*. – 2012. – Vol. 118, No. 2. – P. 149–155.

486. Chen C. Proline suppresses apoptosis in the fungal pathogen *colletotrichum trifolii* / C. Chen, M. B. Dickman // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – Vol. 102, No. 9. – P. 3459–3464.

487. Erdmann K. L-methionine reduces oxidant stress in endothelial cells: role of heme oxygenase-1, ferritin, and nitric oxide / K. Erdmann, N. Grosser, H. Schrzder // *The AAPS Journal*. – 2005. – Vol. 7, No. 1. – P. 18–19.

488. Citrulline and arginine utility in treating nitric oxide deficiency in mitochondrial disorders / [El-Hattab A. W., Emrick L. T., Craigen W. J. et al.] // *J. Mol. Genet. metab*. – 2012. – Vol. 6. – P. 399–406.

489. Bos C. Nutritional and physiological criteria in the assessment of milk protein quality for humans / C. Bos, C. Gaudichon, D. Tomé // *J. Am Coll Nutr.*, – 2000. – Vol. 19, No. 12. – P.191–205.

490. Therkildsen M. Muscle protein degradation in bull calves with compensatory growth / M. Therkildsen // *Livestock Production Science.* – 2005. – Vol. 98. – P. 205–218.

491. Methionine sulfoxide reductase A is astereospecific methionine oxidase / [Chae L. J., Zheng Y., Geumsoo K., et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* – 2011. – Vol. 108, No. 26. – P.409–412.

492. Protein and fat mobilization and associations with serum β -hydroxybutyrate concentrations in dairy cows / [Drift S. G., Houweling M., Schonewille J. T. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2012. – Vol. 95, No. 9. – P. 4911–4920.

493. Houweling M. Tielens technical note: quantification of plasma 1- and 3-methylhistidine in dairy cows by high-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry / M. Houweling, R. Drift, A. G. M. Jorritsma // *Journal of Dairy Science.* – 2012. – Vol. 95. – P.3125–3130.

494. Urinary 1-methylhistidine is a marker of meat consumption in black and in white california seventh-day Adventists / [Myint T., Fraser G., Lindsted D. et al.] // *American Journal of Epidemiology.* – 2000. – Vol. 152, No. 8. – P. 752–755.

495. Blood immunometabolic indices and polymorphonuclear neutrophil function in peripartum dairy cows are altered by level of dietary energy prepartum / [Graugnard D., Bionaz M., Trevisi E. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2012. – Vol. 95, No. 4. – P. 1749–1758.

496. Мінеральне живлення тварин : Навч. посіб. для студ. і викл. вищ. аграр. закл. освіти / [Кліценко Г. Т., Кулик М. Ф., Косенко М. В. та ін.] – К.: Світ, 2001. – 575 с.

497. Влізло В. В. Стан кислотно-основного балансу в корів, хворих на кетоз / В. В. Влізло, М. І. Суходольська // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. – 2004. – Вип. 25, Ч 2. – С. 24–27.
498. Кондрахин И. П. Эндокринные, аллергические и аутоиммунные болезни животных: Справочник / И. П. Кондрахин. – М.: Колос, 2007. – 251 с.
499. Enzymology and molecular biology of carbonyl metabolism / Н. Weiner, E. Maser, R. Lindahl. – USA: Plapp Purdue University Press, 2007. – 414 p.
500. Knobler H. Metabolic aspects of chronic liver disease / Knobler H. – USA: Nova Publishers, 2008. – 362 p.
501. Al-Qudah K. M. Oxidant and antioxidant profile of hyperketonemic ewes affected by pregnancy toxemia / K. M. Al-Qudah // Vet. Clin. Pathol. – 2011. – Vol. 40, No. 1. – P. 60–65.
502. Yagi K. Lipid peroxides in biology and medicine / Yagi K. – USA: Elsevier Medical, 2012. – 376 p.
503. Giera M. Recent advancements in the LC- and GC-based analysis of malondialdehyde (MDA): a brief overview / M. Giera, H. Lingeman, W. M. A. Niessen // Chromatographia. – 2012. – Vol. 75, No. 9–10. – P. 433–440.
504. El-Beltagi H. S. Reactive oxygen species, lipid peroxidation and antioxidative defense mechanism / H. S. El-Beltagi, H. I. Mohamed // Not. Bot. Horti. Agrobi., – 2013. – Vol. 41, No. 1. – P. 44–57.
505. Lubos E. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities / E. Lubos, J. Loscalzo, D. E. Handy // Antioxid. Redox Signal. – 2011. – Vol. 15, No. 7. – P. 1957–1997.
506. Brigelius-Flohé R. Glutathione peroxidases / R. Brigelius-Flohé, M. Maiorino // Biochim. Biophys. Acta. – 2013. – Vol. 1830, No. 5. – P. 3289–3303.

507. Blood reflects tissue oxidative stress: a systematic review / [Margaritelis N. V., Veskoukis A. S., Paschalis V. et al.] // *Biomarkers*. – 2015. – Vol. 13. – P. 1–12.

508. Akerboom T. Glutathione: metabolism and physiological functions / T. Akerboom, H. Sies // *J. Vina GRG Press*. – 1990. – P. 46–52.

509. Leeuwenburgh C. Glutathione and glutathione ethyl ester supplementation of mice alter glutathione homeostasis during exercise / C. Leeuwenburgh, L. L. Li // *J. Nutr.* – 1998. – Vol. 128, № 12. – P. 2420–2426.

510. Leeuwenburgh C. Glutathione depletion in rested and exercised mice: biochemical consequence and adaptation / C. Leeuwenburgh, L. L. Li // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1995. – Vol. 316, №2. – P. 941–949.

511. Дикий О. А. Гепатодистрофія у собак службових порід (етіологія, патогенез, лікування та профілактика) : автореф. Дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук : спец. 16.00.01 “Діагностика і терапія тварин” / Дикий Олександр Андрійович. – Біла Церква, 2000. – 17 с.

512. Li Y. The multifaceted nature of retinoid transport and metabolism / Y. Li, N. Wongsiriroj, W. S. Blaner // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* – 2014. – Vol. 3. – P. 126–139.

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

514. 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. збірник*. – 2010. – Вип. 94. – С. 220–221.

515. 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*. – 2010. – Вип. 5, (78). – С. 41–43.

516. 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.

517. Петрух І. М. Стан антиоксидантної системи у корів, хворих на кетоз / І. М. Петрух, М. Р. Сімонов, В. В. Влізло // Науково-технічний бюлетень Інститут біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – 2010. – Вип. 11, № 2-3. – С. 254–258.

518. Сімонов М. Р. Концентрація інсуліну, кортизолу та окремих амінокислот у крові хворих на кетоз високопродуктивних корів / М. Р. Сімонов // Наук. вісн. Львівського національного університету вет. медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. – 2011. – Т. 13, № 2, (48), Частина 1. – С. 246–249.

519. Влізло В. В. Білоксинтезувальна функція печінки та обмін амінокислот у корів, хворих на кетоз / В. В. Влізло, М. Р. Сімонов // Наук. вісн. Львівського національного університету вет. медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. – 2011. – Т. 13, № 4(50), Частина 1. – С. 42–45.

520. 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.

521. 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.

522. State of hematopoiesis in healthy and ketotic highyield dairy cows / [Simonov M. R., Petrukh I. M., Gulyajeva O. V. et al.] // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. Москва. – 2013. № 12, 2 – С. 348–351.

523. 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. збірник. – 2013. – Вип. 97. – С. 355–356.

524. Сімонов М. Р. Зміни активності ензимів у сироватці крові високопродуктивних корів за умови кетозу / М. Р. Сімонов // Наук. вісн. Львівського національного університету вет. медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. – Львів, 2013. – Т. 15, № 3 (57), Частина 1. – С. 277–282.

525. Порушення ліпідного обміну у молочних корів, хворих на кетоз / [Сімонов М. Р., Гультяєва О. В., Пилипець А. З. і ін.] // Вісник аграрної науки. – 2014. – № 12. – С. 24–28.

526. Функціональний стан печінки та активність антиоксидантної системи у високопродуктивних корів, хворих на кетоз, ендометрит та дисфункцію яєчників / [Сімонов М. Р., Влізло В. В., Петрух І. М. і ін.] // Науково-технічний бюлетень Інститут біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – 2014. – Вип., 15, № 1. – С. 100–105.

527. Vlizlo V. Hormonal status in affected with ketosis cows / V. Vlizlo, M. Simonov // Hungarian Veterinary Journal, 2015. – Vol. 137, No 1, – P. 331 – 334.

528. 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. 7-8 квітн. 2011 р. – Тернопіль: Крок, – 2011. – С. 79–80.

529. 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 II міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф. 17-18 жовтня 2013 р. – Тернопіль: Крок, – 2013. – С.61–63.

530. 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. 29-30 квітня 2014 р. – Тернопіль: Крок, – 2014. – С. 112–113.

531. 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 IV Всеукраїнської наук.-практ. конф. 15-16 травня 2014 р. Ч. 1. – Тернопіль: Крок, – 2014. – С. 280–281.

532. Петрух І. М. Показники гемопоезу за лікування корів, хворих на кетоз / М. Р. Сімонов, В. В. Влізло // Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини: Матеріали міжнародної наук.-практ. конф. 2-3 жовтня 2015 р., Біологія тварин, том 17, № 3. – Львів, – 2015. – С. 195.

533. Nelson D. L. Lehninger principles of biochemistry, 3rd edition / D. L. Nelson, M. M. Cox. – New York: Worth Publishers, 2000. – 1255 p.

534. Вплив оцтовокислого цинку на фосфоліпідний склад плазматичних мембран різних органів щурів за умов хронічної алкогольної інтоксикації / [Харченко О. І., Чайка В. О., Богун Л. І. та ін.] // Фізика живого. – 2009. – Т. 17, № 2. – С. 112–119.

535. Hellmann J. Long-term ethanol exposure impairs neuronal differentiation of human neuroblastoma cells involving neurotrophinmediated intracellular signaling and in particular protein kinase C / J. Hellmann, H. Rommelspacher, C. Wernicke // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2009. – Vol. 33, No. 3. – P. 538–550.

536. Холод В. М. Белки сыворотки крови в клинической и экспериментальной ветеринарии / Холод В. М. – Мн.: Урожай, 1983. – 78 с.

537. Mc Clatchey K. D. Clinical laboratory medicine / Mc Clatchey K. D. – Maryland, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002 – 1693 p.

538. Reference serum protein and lipoprotein fractions of ostriches (*Struthio camelus*) in Turkey / [Polat U., Cetin M., Turkyilmaz O. et al.] // *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*. – 2004. – Vol. 71. – P. 77–79.

539. Gropper S. *Advanced nutrition and human metabolism* / S. Gropper, J. Smith. – USA: Cengage Learning. 2012. – 608 p.

540. Chen C. The effect of dietary lysine deficiency on the immune response to Newcastle disease vaccination in chickens / C. Chen, J. E. Sander, N. M. Dale // *Avian Dis.* – 2003. – Vol. 47, No.4. – P. 1346–1351.

541. Datta D. Lysine: Is it worth more? / D. Datta, A. Bhinge, V. Chandran // *Cytotechnology*. – 2001. – Vol. 36, No. 1–3. – P. 3–32.

542. Маслянюк Р. П. *Основи імунобіології* / Маслянюк Р. П. – Львів: Вертикаль, 1999. – 427 с.

543. Tripathi B. N., Peroxiredoxins: a less studied component of hydrogen peroxide detoxification in photosynthetic organisms / B. N. Tripathi, I. Bhatt, K. J. Dietz // *Protoplasma*. – 2009. – Vol. 235, No. 1–4. – P. 3–15.

544. Lu S. C. Glutathione synthesis / S. C. Lu // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2013. – Vol. 1830, No. 5. – P. 3143–3153.

545. Couvertier S. M. Chemical-proteomic strategies to investigate cysteine posttranslational modifications / S. M. Couvertier, Y. Zhou, E. Weerapana // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2014. – Vol. 1844, No. 12. – P. 2315–2330.

546. In vivo neuroprotective effect of L-carnitine against oxidative stress in maple syrup urine disease / [Mescka C., Moraes T., Rosa A. et al.] // *Metab. Brain Dis.* – 2011. – Vol. 26, No. 1. – P. 21–28.

547. Ribas G. S. L-carnitine supplementation as a potential antioxidant therapy for inherited neurometabolic disorders / G. S. Ribas, C. R. Vargas, M. Wajner // *Gene*. – 2014. Vol. 533, No. 2. – P. 469–476.

548. Effects of acute L-carnitine supplementation on nitric oxide production and oxidative stress after exhaustive exercise in young soccer players /

[Atalay G. N., Erikoglu O. G., Sezen B. F. et al.] // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* – 2015. – Vol. 55, No. 1–2. – P. 9–15.

549. Holtenius K. The effect of the plasma glucose level on the abomasal function in dairy cows / K. Holtenius, K. Sternbauer P. Holtenius // *Journal of Animal Science.* – 2000. – Vol. 78, No. 7. – P. 1930–1935.

550. Knight C. H. Lactation and gestation in dairy cows: flexibility avoids nutritional extremes / C. H. Knight // *The Proceedings of the nutrition society.* – 2001. – Vol. 60, No. 4. – P. 527–537.

551. Karau A. Amino acids in human and animal nutrition / A. Karau, I. Grayson // *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* – 2014. – Vol. 143. – P. 189–228.

552. Vergès B. Endocrine side effects of anti-cancer drugs: effects of anti-cancer targeted therapies on lipid and glucose metabolism / B. Vergès, T. Walter, B. Cariou // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 170, No. 2. – P. 43–55.

553. Sharma R. Advances in bile acid medicinal chemistry / R. Sharma, A. Long, J. F. Gilmer // *Curr. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 18, No. 26. – P. 4029–4052.

554. Taurine homeostasis requires de novo synthesis via cysteine sulfinic acid decarboxylase during zebrafish early embryogenesis / [Chang Y. C., Ding S. T., Lee Y. H. et al.] // *Amino Acids.* – 2013. – Vol. 44, No. 2. – P. 615–29.

555. Kinetics of the bile acid transporter and hepatitis B virus receptor Na(+)/taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) in hepatocytes / [König A., Döring B., Mohret C. et al.] // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61, No. 4. – P. 867–875.

556. Phase IV prospective clinical study to evaluate the effect of taurine on liver function in postsurgical adult patients requiring parenteral nutrition / [Arrieta F., Balsa J A., de la Puerta C. et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 29, No. 5. – P. 672–680.

557. Isoleucine, a blood glucose-lowering amino acid, increases glucose uptake in rat skeletal muscle in the absence of Increases in AMP-activated protein

kinase activity / [Doi M., Yamaoka I., Nakayama M. et al.] // J. Nutr. – 2005. – Vol. 135, No. 9. – P. 2103–2108.

558. Tom A. Assessment of branched-chain amino acid status and potential for biomarkers / A. Tom, K. S. Nair // J. Nutr. – 2006. – Vol. 136, No. 1. – P. 324–330.

559. Distinct effects of leucine or a mixture of the branched-chain amino acids (leucine, isoleucine, and valine) supplementation on resistance to fatigue, and muscle and liver-glycogen degradation, in trained rats / [Campos-Ferraz P. L., Bozza T., Nicastro H. et al.] // J. Nutrition. – 2013. – Vol. 29. – P. 1388–1394.

560. Janeira M. A. Citrulline malate effects on the aerobic-anaerobic threshold and in post-exercise blood lactate recovery / M. A. Janeira, J. R. Maia, P. J. Santos // Medicine & Science In Sports & Exercise. – 1998. – Vol. 30. – P. 155.

561. Citrulline/malate promotes aerobic energy production in human exercising muscle / [Bendahan D., Mattei J. P., Ghattas B. et al.] // J. Sports Med. – 2002. – Vol. 36, No. 4. – P. 282–289.

562. Oral L-citrulline supplementation improves erection hardness in men with mild erectile dysfunction / [Cormio L., De Sisti M., Lorusso F. et al.] // Urology. – 2011. – Vol. 77, No. 1. – P. 119–122.

563. 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.

564. 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.

565. 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: Збірник наукових праць. – Харків. – 2014. – Вип. 13, (108). – С. 231–235.

566. Петрух І. М. Мінеральний гомеостаз у корів, хворих на кетоз, за лікування препаратом “Ремівітал” / І. М. Петрух, М. Р. Сімонов, В. В. Влізло // Наук. вісн. Львівського національного університету вет. медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. – 2015. – Т. 17, № 2(62). – С. 183–188.

567. Вплив препарату “Ремівітал” на показники ліпідного обміну у корів, хворих на кетоз / [Сімонов М. Р., Петрух І. М., Пилипець А. З. і ін.] // Науково-технічний бюлетень Інститут біології тварин та ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. Вип., 16, № 2. – Львів. – 2015. – С. 167–175.

568. 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.

569. 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 // Вет. Мед. Міжвід. темат. наук. збірник. – Харків. 2015. – Вип. 100. – С. 194–197.

570. 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. Вип., 17, № 1. – Львів. – 2016. – С. 87–94.

571. 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.

572. 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. 2-3 жовтня 2014 р., Біологія тварин, том 16, № 3. – Львів, – 2014. – С. 204.

573. Петрух І. М. Показники гемопоезу за лікування корів, хворих на кетоз / М. Р. Сімонов, В. В. Влізло // Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини: Матеріали міжнародної наук.-практ. конф. 2-3 жовтня 2015 р., Біологія тварин, том 17, № 3. – Львів, – 2015. – С. 195.

574. Цвіліховський М. Етіопатогенез, принципи терапії та профілактики ацидозу, кетозу і вторинної остеодистрофії високопродуктивних корів / М. Цвіліховський, В. Береза, І. Погурський // Ветеринарна медицина України. – 2005. – №1. – С. 15

575. Cronjé P. Ruminant physiology: digestion, metabolism, growth, and reproduction / Cronjé P. – NY: CABI, 2000. – 488 p.

576. Влізло В. В. Фізіолого-біохімічні основи високої продуктивності великої рогатої худоби / В. В. Влізло, В. Г. Янович, І. Б. Ратич // Вісник аграрної науки. – 2010. – № 9. – С. 11–14.

577. Schoenberg K. M. Effects of plane of nutrition and 2,4-thiazolidinedione on insulin responses and adipose tissue gene expression in dairy cattle during late gestation / K. M. Schoenberg // J. Dairy Sci. – 2011. – Vol. 94, No. 12. – P. 6021–6035.

578. Ferguson J. D. 2001. Nutrition and reproduction in dairy herds: Proc. Intermountain Nutr. Conf., (Salt Lake City, 2001) / Utah State Univ. – Salt Lake City, Utah, 2001. – P. 65–82.

579. Larson B. L. Biosynthesis and secretion of milk / B. L. Larson, V. R. Smith. – USA: Academic Press, 2013. – 472 p.

580. Yagi K. Lipid peroxides in biology and medicine / Yagi K. – USA: Elsevier Medical, 2012. – 376 p.

581. Богданов Г. О. Інформаційна база даних хімічного складу кормів України для організації обґрунтованої годівлі сільськогосподарських тварин /

За редакцією академіка УААН Г. О. Богданова, член-кореспондента УААН Є.В. Руденка. – Харків: Інститут тваринництва УААН, 2009. – 215 с.

582. Pelley J. W. Biochemistry elsevier health sciences / J. W. Pelley, E. F. Goljan. – USA: Mosby Elsevier, 2010 – 186 p.

583. Kuntz E. Hepatology: textbook and atlas / E. Kuntz, H. D. Kuntz. – Germany: Springer Science & Business Media, 2009. – 937 p.

584. Dietary fat sources differentially modulate intestinal barrier and hepatic inflammation in alcohol-induced liver injury in rats / [Zhong W., Li Q., Xie G. et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2013. – Vol. 305, No. 12. – P. 919–932.

585. Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota / N. Arslan // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, No. 44. – P. 16452–16463.

586. Regulation of VLDL synthesis and secretion in the liver / [Gruffat D., Durand D., Graulet B., et al.] // Reprod. Nutr. Dev. – 1996. – Vol. 36, No. 4. – P. 375–389.

587. Патологічна фізіологія. Підручник для студентів вищих фарм. навч. закл. і фарм. ф-тів вищ. мед. навч. закл. / [Березянкова А. І., Кузнецова В. М., Філімонова Н. І. і ін.]. – Х. : Вид-во НФаУ : Золоті сторінки, 2003. – 424 с.

588. Регеда М. С. Патологічна фізіологія. Підручник для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів і фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів 3-4 рівнів акредитації. / М. С. Регеда, А. І. Березнякова. – Львів: Магнолія, 2011. – 492 с.

589. Ozbay T. ACTH regulates steroidogenic gene expression and cortisol biosynthesis in the human adrenal cortex via sphingolipid metabolism / T. Ozbay, A. H. Merrill, M. B. Sewer // Endocr. Res. – 2004. – 30, No. 4. – P. 787–794.

590. Улько Л. Г. Динаміка Зміни показників антиоксидантного захисту у корів при експериментально індукованому кетозі / Л. Г. Улько // Вісник СНАУ. – 2005. – Вип.1–2, (13–14). – С. 195–197.

591. Склярів О. Я. Біохімічні показники в нормі і при патології / За ред. О. Я. Склярів. – К.: Медицина, 2007. – 320 с.

592. Бабенко О. Про що свідчать жирність і білок молока / О. Бабенко // Пропозиція: Інформаційний щомісячник. Український журнал з питань агробізнесу. – 2013. – № 1. – С. 134–137.

593. Ваттио М. Техническое руководство по производству молока / Ваттио М. – Вісконсин: Типографія університету Вісконсин, 1996. – 194 с.

594. Ruminant and blood responses to propylene glycol during frequent feeding / [Chung Y. H., Martinez C. M., Brown N. E. et al.] // J. Dairy Sci. – 2009. – Vol. 92. – P. 4555–4564.

595. Леньо М. І. Кислотно-основний баланс у здорових та хворих на кетоз корів : дис. канд. вет. наук : 16.00.01 “Діагностика і терапія тварин” / Леньо Марта Ігорівна – Біла Церква, 2006. – 22 с.

ДОДАТКИ