



THERAPEUTIC APPROACHES FOR MANAGING FATTY LIVER DISEASE IN HIGH-PRODUCING COWS: A COMPREHENSIVE (review)

D. Kibkalo, V. Mogilyovsky, N. Kibenko, N. Kravchenko, L. Myronenko

State Biotechnology University, Kharkiv, Ukraine

E-mail: diagnost_96@ukr.net

Annotation. This article comprehensively examines the primary causes of hepatodystrophy in high-producing cows and offers an overview of the efficacy of various pharmacological agents, including experimental ones, for addressing liver pathology in these animals. Modern scientific literature is referenced to provide a comprehensive overview of therapeutic options for liver diseases. Key risk factors contributing to hepatodystrophy include overfeeding during the dry period and factors that negatively impact feed consumption in the final weeks of pregnancy, such as sudden changes in diet, limited feeding space, lameness, and temperature stress. High-producing cows, characterized by intense metabolism, are particularly susceptible to even minor disruptions in feeding and housing conditions, responding with more pronounced metabolic disorders than their average-producing counterparts. The critical period influencing the health and productivity of cows during lactation is identified as the "transition period," spanning three weeks before calving and two to three weeks after calving. This brief yet pivotal timeframe significantly influences subsequent lactation health, overall herd preservation, and the risk of developing diseases associated with metabolic disorders, including fatty liver disease. While numerous domestic and foreign scientific publications address the prevention and treatment of hepatoses in animals, the lack of clearly defined protocols for veterinary practice persists. Despite the wealth of hepatoprotective drugs proposed by both scientific research and practical applications, their efficacy remains controversial. The administration of these drugs through feed or water may be compromised due to the unique digestion processes of ruminants, with rumen microflora potentially utilizing hepatoprotective components for its own needs or converting them into other substances. Some researchers emphasize the effectiveness of hepatoprotectors when incorporated into animal diets, while others focus on developing injectable forms for treating and preventing hepatodystrophy in cows. The existing drugs for treating and preventing fatty liver disease vary widely in composition and active ingredients. A standardized classification of hepatoprotectors is lacking, but these compounds typically include carbohydrates, vitamins, amino acids (such as carnitine, ornithine, and methionine), betaine, flavonoids, organic acids, and bile preparations. Frequently, fatty liver disease in high-producing cows is linked to other metabolic disorders, particularly ketosis. Preventing ketosis is considered a crucial aspect of preventing hepatoses. Commonly employed treatments for ketosis involve preparations based on propylene glycol, glycerin, and propionates. Additionally, products containing trace elements, antibiotics, bee-derived substances, hormones, and vitamins have found application in managing ketosis. The limited number of experiments assessing the effectiveness of treating various degrees of fatty liver disease underscores the need for additional research to confirm and compare the effects of different drugs, both individually and in combination.

Key words: *cows, hepatosis, transitory period, metabolism, treatment, prevention, hepatoprotectors.*

ТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВИСОКОПРОДУКТИВНИХ КОРІВ ЗА ЖИРОВОЇ ДИСТРОФІЇ ПЕЧІНКИ (огляд літератури)

Д.В. Кібкало, В.М. Могільовський, Н.Ю. Кібенко, Н.А. Кравченко, Л.С. Мироненко
Державний біотехнологічний університет, Харків, Україна,
E-mail: diagnost_96@ukr.net

Анотація. У статті проаналізовано основні причини гепатодистрофії у високопродуктивних корів, наведено огляд досліджень ефективності різних фармакологічних препаратів, у тому числі експериментальних, для лікування корів із патологією печінки. За даними сучасної наукової літератури наведено огляд засобів для лікування хвороб печінки. Важливими факторами ризику розвитку гепатодистрофії є надмірна відгодівля в сухостійний період і фактори, що негативно впливають на споживання корму в останні тижні вагітності (різка зміна раціону, обмежений простір для годування, кульгавість і температурний стрес). Високопродуктивні корови з інтенсивним обміном речовин чутливі навіть до незначних порушень умов годівлі та утримання і реагують на них більш вираженими метаболічними порушеннями, ніж корови середньої продуктивності. Як відомо, найбільш відповідальним періодом часу, який визначає здоров'я та продуктивність корів у період лактації, є так званий «білий період отелення» (перехідний період), який включає 3 тижні до отелення та 2-3 тижні після отелення. Три тижні до отелення – короткий, але найважливіший період у житті корови, від якого залежить здоров'я і продуктивність у наступній лактації, збереження стада в цілому. У цей період високі ризики розвитку захворювань, пов'язаних з порушенням обміну речовин, в тому числі жирової дистрофії печінки. У наукових виданнях досить багато публікацій вітчизняних і зарубіжних вчених, які досліджують проблеми профілактики та лікування гепатозів у тварин, але, в той же час, чітко регламентованих схем протоколів цього захворювання у ветеринарній практиці сьогодні практично немає. Наукою і практикою запропоновано досить велику кількість гепатопротекторних препаратів (Hepatic protectant), проте їх ефективність є суперечливою, а їх використання з кормом або водою може бути неефективним через особливості травлення жуйних тварин, оскільки мікрофлора рубця здатна використовувати компоненти гепатопротекторних препаратів для власних потреб, або перетворювати ці препарати в інші речовини. Одні автори висвітлюють в своїх роботах інформацію про ефективність різних гепатопротекторів при згодовуванні тваринам, інші дослідники займаються розробкою ін'єкційних форм для лікування та профілактики гепатодистрофії у корів. Існуючі препарати для лікування і профілактики жирової дистрофії печінки абсолютно різні за складом і діючими речовинами. Дотепер немає єдиної класифікації гепатопротекторів, за звичай до них відносять вуглеводи, вітаміни, амінокислоти (карнітин, орнітин, метіонін), бетаїн, флавоноїди, органічні кислоти та жовчогінні препарати. Доволі часто причиною жирової дистрофії печінки (Fatty liver (i.e., hepatic lipidosis) є інші захворювання високопродуктивних корів пов'язанні з порушенням обміну речовин, серед яких необхідно виділити кетоз, його профілактика є і профілактикою гепатозів. Для лікування корів за кетозу найбільш часто використовуються препарати на основі пропіленгліколю, гліцерину та пропіонатів, але також знайшли своє застосування препарати на основі мікроелементів, антибіотики, продукти бджільництва, гормони та вітаміни. У той же час, недостатня кількість експериментів щодо ефективності лікування різних ступенів жирової дистрофії печінки показує, що потрібні додаткові дослідження для підтвердження та порівняння впливу різних лікарських речовин окремо та в комбінації.

Ключові слова: корови, гепатози, транзиторийний період, метаболізм, лікування, профілактика, гепатопротектори.

Вступ. Актуальність теми. Ураження печінки відносяться до найпоширеніших порушень, вони практично завжди виступають коморбідним фоном і впливають на ефективність терапії інших хвороб, тому проблема медикаментозного лікування гепатопатій є вкрай актуальною та потребує уваги вчених і клініцистів. Насамперед це стосується засад застосування гепатопротекторів, місце яких у стратегії і тактиці лікування уражень печінки дотепер остаточно не визначене, їх призначення відбувається переважно емпірично чи взагалі випадково. Ці препарати вважаються нешкідливими та показаними в усіх випадках. Слід зазначити, що деякі гепатопротектори посідають провідні місця в продажах медикаментів у нашій країні і при цьому взагалі не належать до життєво важливих лікарських засобів. Наявні в сучасній науковій літературі публікації щодо гепатопротекторів переважно стосуються використання лише якогось одного засобу та переважно носять рекламний характер (Radchenko, 2023).

Аналіз останніх досліджень і публікацій. За численними повідомленнями одне з провідних місць серед патологій печінки у корів і первісток на молочних комплексах займає жирова дистрофія, яка завдає значних економічних збитків, що складаються з витрат на лікування, упущеної вигоди внаслідок незворотного зниження молочної продуктивності, набутих симптоматичних захворювань. безпліддя, спричинене виснаженням печінки (біологічного резерву організму) і, нарешті, при забої тварин необхідно утилізувати печінку, яка, водночас, є цінним харчовим продуктом (Sakhniuk, et al., 2017; Shchepetil'nikov et al., 2020; Vlizo et al., 2021).

Високопродуктивні корови (8-9 тис. кг молока за лактацію з вмістом жиру 3,72–3,96 %, білка 3,2–3,3 %) з інтенсивним обміном речовин чутливі навіть до незначних порушень умов годівлі та утримання, реагуючи на це більш вираженими метаболічними порушеннями, ніж корови середньої продуктивності (5-6 тис. кг молока за лактацію), що негативно впливає на їх імунобіологічний статус. Інтенсивна селекція молочної худоби, спрямована на підвищення надоїв, також призвела до того, що генетичний потенціал продуктивності в ранній лактаційний період перевищує здатність тварин споживати достатню кількість корму, внаслідок чого формується негативний енергетичний баланс (Artunduaga et al., 2018; Ovsyenko, 2019; Shchepetil'nikov et al., 2020; Horst, 2021).

Як відомо, найбільш критичним періодом часу, який визначає здоров'я та продуктивність корів під час лактації, є так званий транзитний період (transition period (TP), перехідний період), який включає 3 тижні до отелення та 2-3 тижні після отелення. Три тижні до отелення - короткий, але найважливіший період у житті корови, від якого залежить здоров'я і продуктивність у наступній лактації, збереження стада в цілому. З наближенням отелення концентрація естрогену в крові залишається високою або навіть зростає. Високий рівень естрогенів у крові є провідним фактором зниження апетиту, а в останні 3 тижні тільності спостерігається підвищене споживання поживних речовин для росту плода, збільшення плаценти та молочних залоз, та апетит у корів перед отеленням фізіологічно знижений (Van Saun R. J., 2016; Wankhade et al., 2017; Kalyuzhnyj et al., 2019; Caixeta & Gheller et al., 2023).

В результаті корова не отримує достатньо енергії з кормом, її організм починає використовувати жири із запасів свого організму, а печінка перетворює ці жири на легкодоступне джерело енергії — глюкозу. Це спричинене невідповідністю кількості спожитого корму фактичній молочній продуктивності за рахунок активного використання резервів організму. За рахунок мобілізації енергетичних депо зменшується запас глікогену в печінці за рахунок зниження глікогенезу, що призводить до подальшого відкладення жиру. У клінічно здоровому стані вміст жиру в печінці також збільшується під час отелення, але це не призводить до погіршення здоров'я. Під час отелення змінюється і склад жиру в печінці, як і при синдромі ліпомобілізації. Якщо організм високопродуктивних корів використовує велику кількість жиру (через гостру нестачу енергії печінка не здатна повністю металізувати ліпіди які потрапляють до неї в наслідок мобілізації з жирової

тканин організму, тому вони відкладаються в клітинах печінки), порушуються основні функції печінки: утворення жовчі та жовчовиділення, синтез білка, синтез сечовини та глікогену, детоксикація токсинів та ін. (Shmarov, 2007; Vlizlo et al., 2014; Elenshleger et al. 2018; Vlizlo et al., 2021; **Yefimov, 2023**).

Дані доказової медицини свідчать, що ідеального гепатотропного препарату не існує. Кожен із відомих гепатопротекторів має свої переваги і недоліки. Найбільш затребуваними у клінічній практиці є препарати силімарину, фосфатидилхоліну, урсодезоксихолієвої кислоти, природних амінокислот, тіолових сполук (Degtjar'ova et al., 2004; Osyodlo et al., 2016).

Мета роботи. Огляд наукових досліджень ефективності терапевтичних засобів для лікування високопродуктивних корів за жирової дистрофії печінки.

Матеріал і методи досліджень. Матеріалами дослідження були електронні ресурси ScienceDirect Scopus, PubMed, ResearchGate, тощо Методи дослідження - аналіз та узагальнення. Досліджувались наукові публікації за період від 1990 року до теперішнього часу.

Результати досліджень та їх обговорення. Частота виникнення жирової дистрофії печінки тісно пов'язана з частотою інших метаболічних порушень, особливо кетозу та зміщення сичуга, оскільки спільним для цих метаболічних порушень є перебування корова в тяжкому негативному енергетичному балансі. Накопичення ліпідів у печінці у корів також пов'язане зі збільшенням тривалості та тяжкості маститу і метриту (табл. 1) (Bobe, G., et al., 2014).

Таблиця 1.

Association of fatty liver with health status in dairy cows (Bobe, G., et al., 2014)

Disorder	Association¹
Displaced abomasum	+++
Impaired immunoreactivity	++
Ketosis	+++
Laminitis	+
Mastitis	++
Metritis	++
Milk fever	+
Retained placenta	+

Примітка: + легкий, ++ помірний або ++ сильний взаємозв'язок жирової печінки з різними патологіями.

Ожиріння печінки поділяють на легке, помірне та важке – жирову дистрофію печінки; в останній розрізняють неенцефалопатичний важкий жировий гепатоз і печінкову енцефалопатію. Патологія легкої та помірної жирової дистрофії печінки менш вивчена ніж патологія важкої жирової дистрофії печінки (Bobe et al., 2004).

Лікування дійних корів за жирової дистрофії печінки в першу чергу має бути спрямовано проти основної хвороби та причини, що спричинила ліпідоз печінки. У зв'язку з тим, що етіологія жирової дистрофії печінки має широкий перелік причин, факторів та умов їх виникнення, лікування має бути комплексним і включати: дієтичний режим годівлі, патогенетичну та симптоматичну терапію з використанням відповідних лікарських засобів (Levchenko et al., 2012; Mann et al., 2018).

Гепатопротектори (Hepatic protectant) – неоднорідні група лікарських засобів (від 500 до 700, за різними джерелами), з особливими механізмами дії, спрямованими на нормалізацію функціональної активності печінки, потенціювання репаративно-регенеративних процесів, відновлення гомеостазу і підвищення стійкості печінки до дії патогенних факторів (Скрупник, 2004).

Згідно з прийнятою ВООЗ класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system) (<https://compendium.com.ua/uk/atc/>), до препаратів з

гепатопротекторними властивостями (А05В – препарати, що використовуються при захворюваннях печінки) відносять наступні лікарські засоби:

- препарати біофлавоноїдної природи (на основі розторопші плямистої: легалон, карсил, гепарсил, дарсил, гепабене, гепатофальк планта, силібор; куркуми довгої: фебіхол; артишоку польового: хофітол; гороху посівного: піфламін; вільхи клейкої: альтан та ін.);
- препарати фосфатидилхоліну (ессенціале Н, ессел форте, ліпін, ліолів, лецитин, ліволін);
- препарати-донатори тіолових сполук (адеметіонін-гептрал);
- препарати, що містять природні амінокислоти (цитраргінін, глутаргін, орніцетил, гепа-мерц);
- препарати урсодезоксихолевої кислоти(урсосан, урсофальк, урсохол);
- синтетичні гепатопротектори (антраль, тіотриазолін, тіоктацид);
- препарати тваринного походження (сірепар, вітогепат);
- препарати з опосередкованим гепатопротекторним ефектом (лактолоза, вітаміни);
- гомеопатичні засоби (галстена);
- гомотоксикологічні засоби (хепель, гепаркомполітум, коензим комполітум) (Skрупnyk, 2004).

Більшість гепатопротекторів є комплексними препаратами (містять не одну речовину) та є похідними рослин, що значно збільшує кількість механізмів дії, однак часто всі клітинні механізми – реалізатори ефекту засобу невідомі, а ефективність препарату перевірена чи доведена лише емпірично в клініці. Зазначається, що гепатопротектори добре комбінуються з іншими лікарськими засобами (Drohovoz, 2010; Zhuravleva, 2013; Avdosieva, et al., 2018).

Існує досить багато публікацій вітчизняних і зарубіжних дослідників, присвячених лікуванню і профілактиці гепатозу тварин, але, на сьогодні у ветеринарній практиці практично відсутні обґрунтовані рекомендації і протоколи лікування цієї хвороби.

Науці і практиці, відома досить велика кількість гепатопротекторів, з відомими властивостями, у багатьох роботах наводиться інформація про ефективність різних гепатопротекторів, проте проводяться дослідження по створенню ін'єкційних форм препаратів для лікування та профілактики гепатодистрофії корів (Gorzheyev, 2013; Deshchenko, 2023).

Більшість гепатопротекторів, які представлені на ринку України, у якості основного компоненту містять карнітин, сорбітол, магнію сульфат, вітаміни групи В, екстракти рослин (артишок, розмарин, больдо) та амінокислоти – метіонін, лізин (рис. 1) (Avdosieva, et al., 2018).

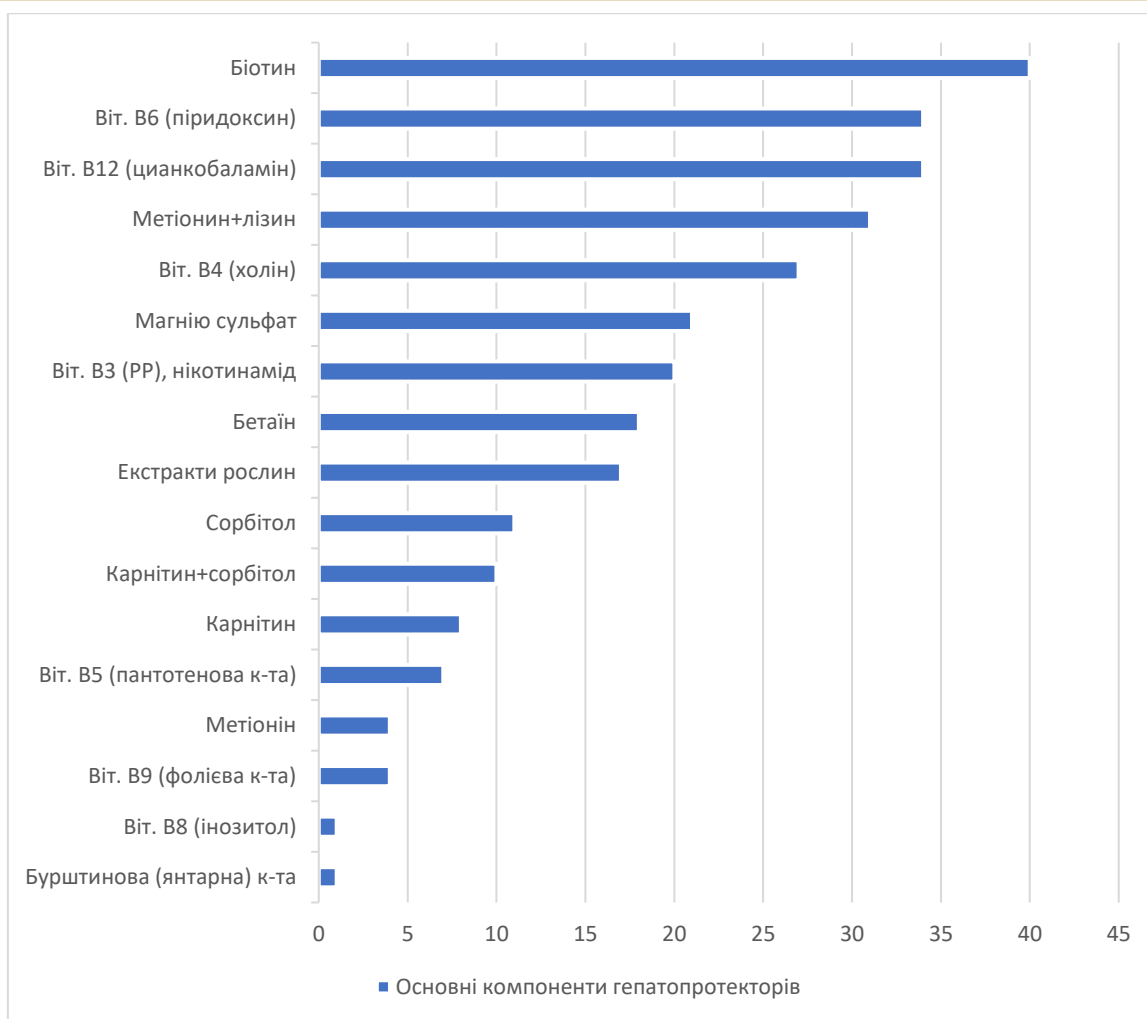


Рисунок 1. Основні компоненти гепатопротекторів (Avdosieva et al., 2018).

Поки що доведено тільки те, що гепатопротектори безпечні, але механізм дії цих речовин та клінічний ефект на організм людини і тварин залишаються під питанням. Ці речовини не внесені в міжнародні рекомендації або протоколи лікування захворювань печінки, тому гепатопротектори скоріше можна віднести до біологічно активних добавок, а не до лікарських препаратів (Derkach, 2022).

Основним завданням медикаментозного лікування патологій печінки є нормалізація її функцій та відновлення її структури. Існує думка, що вибір гепатопротектора для лікування ураження печінки залежить від діагнозу (жирова гепатодистрофія, гострий гепатит, хронічний гепатит, цироз печінки тощо) чи за синдромальним принципом (холестаза, цитоліз, печінкова недостатність, фіброз) принципами. Застосування гепатопротекторів з кормом або водою може бути неефективним через особливості травлення жуйних тварин, рубцева мікрофлора може використовувати компоненти гепатопротекторів для власних потреб або перетворювати ці препарати в інші речовини, ця проблема дискусійна і потребує подальших досліджень.

Стандартним і найбільш ефективним лікуванням ожиріння печінки і кетозу є пероральне введення пропіленгліколю (Kondrakhin, 2006; McArt et al., 2011; Duffield, 2021). Пропіленгліколь стає попередником глюкози, оскільки він всмоктується через стінку рубця в печінку, де бере участь у циклі трикарбонових кислот. Внутрішнє застосування розчину глюкози дозволяє компенсувати енергетичний дефіцит за короткий час. Після надходження глюкози в кров її концентрація швидко зростає, що призводить до її виведення з організму з сечею (Nielsen & Ingvarstsen, 2004; Jeong, 2018; Vlizlo et al., 2021).

Але є повідомлення дослідників, що значна кількість корів не реагує на інфузію глюкози, що дає змогу припустити, що введення глюкози або не індукували секрецію

інсуліну підшлунковою залозою, або в корів розвинулася резистентність до інсуліну (Ohtsuka et al., 2001). Замість глюкози застосовували внутрішньовенне введення 250 г вуглеводів, таких як фруктоза, суміші глюкози й фруктози та ксиліт. Встановлено, що ксиліт є найбільш багатообіцяючим вуглеводом для успішного лікування, оскільки він більше збільшує концентрацію інсуліну та знижує концентрацію кетонів у плазмі більше, ніж глюкоза (Sakai et al., 1996).

Опубліковані результати дослідження впливу додаткової годівлі молочних корів на початку лактації гліцерином (GLY) або пропіленгліколем (PG) на метаболічний статус, фізичний стан і надой молока. Було досліджено загалом 673 новотільних корови з 12 комерційних молочних ферм Швеції. Коровам дослідних груп щоденно задавали 450 г гліцерину, іншим 300 г пропіленгліколю, контрольні тварини добавки не отримували. Добавки давали з концентратами, двічі на день з 0 до 21 дня лактації (DIM). Встановлено, що корови, які отримували GLY, мали вищий удій протягом перших 90 днів. Корови в групі PG мали тенденцію давати більше молока за той самий період. Відмінностей у захворюваності між групами не спостерігалось (Lomander et al., 2012).

У більшості публікацій зазначається, що пропіленгліколь ефективніший при лікуванні кетозу, ніж пропіонат натрію або гліцерин. Недоліком пропіленгліколю, гліцерину та пропіонату натрію є те, що вони знижують концентрацію ЛЖК у рубці, зокрема концентрації ацетату та бутирату. Крім того, повідомляється, що пропіонат знижує споживання корму (Oba & Allen, 2003; Stocks & Allen, 2014).

За результатами дослідження впливу кормової добавки «Нормотел™» (виготовлена ТзОВ НВФ «Бровафарма») на активність цитолітичних та холестатичних ензимів за кетозу молочних корів з порушеннями порушення функціонального стану печінки, встановлено, що задання хворим тваринам з лікувальною метою кормової добавки «Нормотел™» сприяє покращенню загального стану, достовірному зниженню вмісту β-оксималярної кислоти в крові та відновленню функціонального стану та структури печінки (Luchuk, 2016).

Відомі також методи лікування захворювання великої рогатої худоби, зокрема застосування вітамінних препаратів (аскорбінової кислоти, піридоксину гідрохлориду та тривітаміну, що містить вітаміни А, D₃, Е), у поєднанні з внутрішньовенним введенням глюкози з одночасним підшкірним введенням інсуліну (Vlizlo et al., 2000; Yuskiv, 2014; Nuber et al., 2016; Chen et al., 2019).

Prystupa, (2012) у своїх дослідженнях лікували корів із гепатодистрофією препаратом «Гепален», який вводили внутрішньом'язово тричі з інтервалом 48 годин у дозі 0,04 та 0,06 мл/кг маси тіла відповідно. Препарат «Гепален» розроблено в Інституті біології тварин НААН. Випускається у формі ліпосомної емульсії. Містить водний екстракт з подрібнених плодів розторопші, олію насіння розторопші, ацетат альфа-токоферолу (вітамін Е), сквален (отриманий з рослини амарант), твін-80, лецитин. У публікації доведено, що лікування корів, хворих на гепатодистрофію, препаратом «Гепален» сприяє покращенню білсинтезуючої та сечовиноутворюючої функції печінки та стабілізації структури клітин печінки, що підтверджується зниженням активності АсАТ, АЛАТ та ГЛДГ.

Проведені дослідження впливу силімарину на стан дійних корів голштинської породи. Силімарин є природним гепатопротектором (Mark, 2016; Martini-Johnson, 2021), що використовується для лікування захворювань печінки в людей, був протестований на дійних коровах у післяпологовому періоді, схильних до субклінічного ожиріння печінки. У першій частині дослідження силімарин (20 г/голову/день) додавали в раціони молочної худоби в останній 21-й день (перинатальний період) вагітності. У другій частині дослідження силімарин додавали в раціони молочних корів протягом трьох тижнів після отелення. Усього дослідження проведено на 40 молочних коровах по 2-ї лактації з живою масою 550-600 кг і середнім балом вгодованості 3,5. Було встановлено, що лікування значно збільшило надой молока, але знизило молочний білок. Післяпологова втрата маси тіла була значно меншою, ніж у контрольній групі, якій не давали силімарин. Також прискорювались

процеси метаболічної адаптації дійних корів на початку лактації. Зазначається, що додавання силімарину до раціону не мало побічних ефектів. Показники крові та молока не вказують на будь-які негативні наслідки згодовування коровам цієї природної сполуки. Було запропоновано використовувати силімарин у перехідний період молочної худоби (Tedesco et al., 2004; Ulger et al., 2017; Jiang et al., 2020).

Протягом останнього десятиліття серйозну увагу науковців привернуло додавання холіну, захищеного від рубцевого травлення (RPC). Захищений холін, на відміну від звичайного, має ліпідну оболонку, яка оберігає молекулу холіну від руйнувань мікроорганізмами рубця. Захищений ліпідною оболонкою холін не розпадається в рубці, а благополучно досягає сичуга і кишківника, де ця оболонка розчиняється від шлункових соків, і холін всмоктується в кров. Застосування звичайного, незахищеного, холіну не дасть бажаних результатів, оскільки зруйнується ще в рубці. Додавання RPC лактуючим молочним коровам показало позитивний вплив на споживання сухої речовини корму, що збільшувало надої молока. Однак додавання RPC не покращувало метаболічний статус корів. Оскільки з реакцією на RPC можуть бути пов'язані кілька чинників, необхідні подальші дослідження для вивчення точних механізмів дії RPC у лактуючих корів, особливо щодо поліпшення споживання корму і пов'язаного з ним метаболічного потенціалу, що сприяє зміцненню здоров'я у лактуючих корів (Humer et al., 2019).

У подальших дослідженнях впливу добавок захищеного холіну (RPC) на надої молока, ліпідний обмін і статус вітаміну Е у молочних корів на силосному раціоні також було встановлено його ефективність. Показано, що додавання 20 г/день хлориду холіну за 14 днів до передбачуваного отелення і впродовж 30 днів після отелення значно збільшувало вироблення молока протягом першого місяця лактації, а також концентрацію (і загальну секрецію) холіну в молоці, але не впливало на концентрацію жирів або білків у молоці, а також на рівні глюкози, бета-гідроксибутирату, холестерину та інших речовин у плазмі (не етерифіковані жирні кислоти – НЕЖК). Зазначається, що добавки холіну поліпшують ліпідний метаболізм, також підвищують концентрацію альфа-токоферолу в плазмі, що вказує на його ефективність для молочних корів (Pinotti, 2003).

Дослідженнями, проведеними в США та Нідерландах, неодноразово було доведено, що додавання захищеного холіну до раціону корів суттєво знижує накопичення жиру в печінці, що важливо в транзитний період, а особливо під час роздою. Проведено низку дослідів, у яких перед отеленням раціон корів складався із сінажу, кукурудзяного силосу і пшеничної соломи, і концентратів було збільшено з 0 до 1 кг на день за три тижні до отелення. Після отелення раціон змінили схожим, де концентрація зросла з 1 до 9 кг. Також у корми додали 60 грамів захищеного холіну за 3 тижні до отелення і 6 тижнів після. Корови, в раціоні яких був захищений холін, споживали на 1,6 кг більше сухої речовини на день і швидше досягли позитивного енергетичного балансу. Показник молочного протеїну зріс на 0,14 кг на добу. Надої збільшилися на 1,2 кг на день. Концентрацію жиру в печінці вимірювали протягом 9 тижнів - 3 тижні до отелення та 6 тижнів після нього. Концентрація жиру в печінці була несуттєвою в період перед отеленням, потім значно збільшилася під час отелення і залишилася високою в період ранньої лактації та негативного енергетичного балансу. Нарешті, коли енергетичний баланс почав вирівнюватися, концентрація жиру в печінці зменшилася на шостому тижні після отелення. Додавання захищеного холіну знижує концентрацію жиру в печінці вже через 3 тижні після отелення, що позитивно впливає на лактацію та подальшу життєдіяльність корови (Humer et al 2022).

Багатообіцяючою альтернативою наявним нині засобам лікування і профілактики ожиріння печінки є введення з кормом монензину і попередників глюкози, таких як гліцерин і пропіонатні солі. Встановлено, що пероральне введення монензину сухостійним коровам за 4 тижні до отелення знижує ризик кетозу та ліпідозу печінки на початку лактації, особливо у корів із ожирінням і старих корів. Відповідний механізм дії, мабуть, полягає в модуляції бродіння в рубці і збільшенні синтезу пропіонату (Duffield, 2000; Sakhniuk, 2001; Duffield et al., 2003).

Слід зазначити, що монензин не схвалений для застосування у лактуючих молочних корів у США, але схвалений у низці інших країн. Основний механізм дії монензину полягає в тому, що у корів він покращує постачання глюкози шляхом зміни ферментації в рубці та виробництва ЛЖК на користь пропіонату (Duffield et al., 2003). Також було встановлено, що додавання монензину запобігло бактеріальним інфекціям у нежуйних тварин (Butaye et al., 2003), але менш корисне для жуйних тварин. Крім того, монензин у м'ясної худоби, яка отримує раціон із високим умістом зерна, запобігає підгострому ацидозу рубця; однак аналогічні позитивні ефекти монензину не могли бути послідовно підтверджені у молочних корів (Mutsvangwa et al., 2002). Введення з кормом монензину і попередників глюкози, таких як гліцерин, солі пропіонату і пропіленгліколь, є ефективнішим за часом і витратами, ніж щоденні пероральні вливання пропіленгліколя і внутрішньом'язові ін'єкції глюкокортикоїдів, а тому потребують подальшого вивчення.

Досліджено також ін'єкції інсуліну та глюкагону для профілактики жирової гепатодистрофії, які мають антиліполітичну дію, тобто зменшують мобілізацію ліпідів із жирової тканини. Одноразова внутрішньом'язова доза 100 МО 24-годинного інсуліну тривалої дії відразу після отелення може бути профілактичною. Вищі дози можуть спричинити важку гіпоглікемію, тому їх не слід застосовувати без одночасного введення глюкози. Глюкагон стимулює глікогеноліз, глюконеогенез і продукцію інсуліну. На відміну від цього у моногастричних тварин ліполітичний ефект глюкагону у жуйних незначний. Глюкагон (10 мг/добу внутрішньовенно протягом 14 днів) ефективно знижує рівень тригліцеридів у печінці. У більшості країн інсулін і глюкагон не дозволені для використання сільськогосподарськими тваринами (Nafikov et al., 2006).

Глюкагон у дозі 7,5 або 15 мг/добу або фізіологічний розчин (контроль) вводили підшкірно 3 рази на добу протягом 14 днів, починаючи з 2-ї доби після пологів. Глюкагон у дозі 15 мг на добу запобігав накопиченню триацилгліцеролів у печінці післяродових дійних корів. Глюкагон у дозі 7,5 мг/день продемонстрував потенціал запобігання жировій дистрофії печінки. Глюкагон підвищував концентрацію глюкози та інсуліну в плазмі і знижував концентрацію неестерифікованих жирних кислот у плазмі (Nafikov et al., 2006).

Глюкагон не впливав ні на споживання корму, ні на виробництво молока. Крім того, глюкагон не змінював складу молока. Концентрації азоту сечовини в молоці зменшувалися, а концентрації азоту сечовини в плазмі мали тенденцію до зниження при введенні глюкагону, що вказує на те, що глюкагон може покращити використання білка. Глюкагон не впливав на концентрацію глікогену в печінці. Протягом усього дослідження істотних відмінностей в оцінках стану тварин не виявлено. Ці результати показують, що підшкірні ін'єкції глюкагону можуть запобігти жировому гепатозу у молочних корів у перехідний період, не викликаючи серйозних порушень продуктивності та метаболізму (Vobe et al., 2003; Nafikov et al., 2006).

Також проведені дослідження тривалого впливу щоденних підшкірних ін'єкцій 15 мг глюкагону впродовж перших 14 днів після пологів з одночасним пероральним введенням 400 мл чистого гліцерину або без нього на метаболіти і гормони крові, а також стан печінки голштинських молочних корів на початку лактації. Було встановлено, що у молочних корів голштинської породи, разова щоденна доза гліцерину впродовж перших 14 днів після отелення може посилювати дію глюкагону в перші дні лікування, полегшуючи деякі симптоми синдрому жирової дистрофії печінки, такі як збільшення вмісту неестерифікованих жирних кислот у плазмі та зниження рівня глюкози в плазмі та інсулін (Osman et al., 2010).

Підсумовуючи, можна виділити основні моменти:

- основними підходами до запобігання ожирінню печінки є протидія окиснювальному або цитотоксичному ушкодженню печінки, бактеріальній ендотоксемії та рубцевому ацидозу і, що найвагомніше, поліпшення метаболічного стану корів у транзиторийний період шляхом призначення додаткового джерела глюкози в крові та зниження мобілізації НЕЖК із жирової тканини.

- профілактика жирової дистрофії печінки має бути спрямована на покращення годівлі та утримання корів у сухостійний період. Важливими факторами ризику є перегодовування під час посушливого сезону та фактори, які негативно впливають на споживання корму в останні тижні вагітності (раптова зміна раціону, обмежений простір для годування, тепловий стрес і кульгавість). Корів з підвищеним ризиком необхідно виявляти для подальшого індивідуального профілактичного лікування, для чого використовують велику кількість різноманітних препаратів, як пероральних, так і ін'єкційних. Для групової профілактики доцільніше використовувати пероральні препарати, для індивідуальної ін'єкційні (Levchenko, 2001; Vlizlo et al, 2021).

Препарати, що використовуються для лікування та профілактики жирової дистрофії печінки, абсолютно різні за складом і діючими речовинами, найчастіше застосовуються препарати на основі пропіленгліколю, а також на основі мікроелементів, антибіотиків, продуктів бджільництва, гормонів і вітаміновмісних препаратів.

Висновки

1. На даний момент асортимент гепатопротекторних препаратів постійно розширюється, і перед ветеринаром постає проблема пошуку найбільш ефективного гепатопротектора, що діє при певних захворюваннях печінки.

2. Застосування гепатопротекторів з кормом або водою може бути неефективним через особливості травлення жуйних тварин, рубцева мікрофлора може використовувати компоненти гепатопротекторів для власних потреб або перетворювати ці препарати в інші речовини, проблема дискусійна і потребує подальших досліджень.

3. Перспективним напрямком лікування та профілактики гепатодистрофії корів є розробка ін'єкційних гепатопротекторів для великої рогатої худоби.

4. Ефективність засобів для лікування уражень печінки залежить від специфічних чинників, які характерні для кожного препарату. Тому вибір цих медикаментів залежить від конкретних умов годівлі і утримання корів. Найбільша група ризику - це корови з високою ймовірністю розвитку жирової дистрофії печінки в ранньому післяпологовому періоді, наприклад, корови з ожирінням або худі, тварини які мають проблеми з отеленням, а також які мають метаболічні чи інфекційні захворювання.

References

1. Artunduaga, M. A. T., Lima, J. A. M., Azevedo, R. A., Lana, Â. M. Q., Fortes, R. V. S., Faria, B. N., & Coelho, S. G. (2018). Diferentes fontes energéticas durante o período de transição de vacas primíparas e os seus efeitos sobre metabólitos sanguíneos e hormônios. *Pesqui. Veterinária Bras*, 38, 1691–1695. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5059>.
2. Avdosieva, I. K., Temnenko, S. M., Rehenchuk, V. V., Kalynovska, L. V., & Popel I. P. (2018). Rol hepatoprotektora heparenol u kompleksnii obrobtsi ptytsi pry asotsiiovanomu histomonozi ta heterakozi *Nauk. tekhn. biul. Derzh. n.-d. kontrol. in-tu vet. preparativ ta korm. dobavok i In-tu biolohii tvaryn*, 19(1), 185-195. <https://www.scivp.lviv.ua/wp-content/uploads/2021/09/33-2.pdf>.
3. Bobe, G., Ametaj, B. N., Young, J. W., & Beitz, D. C. (2003). Potential treatment of fatty liver with 14-day subcutaneous injections of glucagon. *Journal of dairy science*. 86(10). 3138–3147. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73915-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73915-0).
4. Bobe, G., Young, J. W. & Beitz, D. C. (2004). Invited Review: Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 87(10). 3105–3124. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(04\)73446-3](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(04)73446-3).
5. Butaye, P., Devriese, L. A., & Haesebrouck, F. (2003). Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well-known antibiotics on gram-positive bacteria. *Clinical microbiology reviews*. 16(2), 175–188. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.2.175-188.2003>.

6. Caixeta, L. S., & Omontese, B. O. (2021). Monitoring and improving the metabolic health of dairy cows during the transition period. *Animals*, 11(2), 352-352. <https://doi.org/10.3390/ani11020352>.
7. Chen, J., Yang, Z., & Dong, G. (2019). Niacin nutrition and rumen-protected niacin supplementation in dairy cows: an updated review. *The British journal of nutrition*, 122(10), 1103–1112. <https://doi.org/10.1017/S0007114519002216>.
8. Degtjar'ova I. I, Kozachok M. M, Kuc T. V., & Osyodlo G. V. (2004). Hepatoprotective therapy of chronic liver diseases. *Liky Ukrainy*, (11), 100-103. (in Ukrainian).
9. Derkach, R. (2022). *Chyefektyvni hepatoprotektory? INgenius*. 28 Dec. 2023. <https://ingeniusua.org/articles/chy-efektyvni-hepatoprotektory>.
10. Deshchenko, O. (2023). Nove slovo v likuvanni patolohii pechinky *AgroTimes*. 28. 12. 2023. <https://agrotimes.ua/article/nove-slovo-v-likuvanni-patologij-pechinky/>.
11. Drohovor, S. M. (2010). Hepatoprotektory. *Farmatsevychna entsyklopediia*. Published September 13. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3264/gepatoprotektori#list>.
12. Duffield, T. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 16(2), 231–353. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30103-1](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30103-1).
13. Duffield, T. (2021). *Ketosis in Cattle*. Merck Veterinary Manual. 28 Dec. 2023. <https://www.merckvetmanual.com/metabolic-disorders/ketosis-in-cattle/ketosis-in-cattle>.
14. Duffield, T. F., LeBlanc, S., Bagg, R., Leslie, K., Ten Hag, J., & Dick, P. (2003). Effect of a monensin controlled release capsule on metabolic parameters in transition dairy cows. *Journal of dairy science*, 86(4), 1171–1176. Available at: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73700-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73700-X).
15. Elenshleger, A. A., & Trebuhov, A. V. (2018). Interrelation of changes in some blood biochemical indices and hepatic dystrophy in case of metabolic disorder in cows. *Innovations and Food Safety*, 1, 92-96.
16. Gheller, L.S., Martins, M.M., Silva, T.H., Freu, G., Salles, M. S. V., Júnior, L. C. R., Soares, W. V. B., & Netto, A. S. (2023). The Performance and Metabolism of Dairy Cows Receiving an Ultra-Diluted Complex in the Diet during the Transition Period and Early Lactation. *Animals*, 13(20), 3261. <https://doi.org/10.3390/ani13203261>.
17. Gorzheyev, V. (2013). The problem of ensuring the well-being of veterinary livestock in stock-raising. *Veterinary Medicine. Bulletin BNAU*, 107(12), 16-17.
18. Horst, E. A., Kvidera, S. K. & Baumgard, L. H. (2021). Invited Review: The influence of immune activation on transition cow health and performance—a critical evaluation of traditional dogmas. *Journal of Dairy Science*, 104, 8380–8410. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-20330>.
19. Hrumer, R. & Verner, A., (2024). Kak sokratyt proiavlenye ozhyreniya pecheny u doinykh korov v tranzitnyy peryod. *Milkua.info* 5 Jan. 2024 <http://milkua.info/ru/post/kak-sokratit-proavlenie-ozhyreniya-pecheni-u-dojnyh-korov-v-tranzitnyj-period>.
20. Humer, E., Bruggeman, G. & Qendrim Zebeli (2019). A Meta-Analysis on the Impact of the Supplementation of Rumen-Protected Choline on the Metabolic Health and Performance of Dairy Cattle. *Animals*, [online], 9(8), 566–566. Available at: <https://doi.org/10.3390/ani9080566>.
21. Jeong, J.-K., Choi, I., Moon, S., Lee, S.-C., Kang, H., Jung, Y.-H., Park, S.-B. & Kim, I.-H. (2018). Effect of two treatment protocols for ketosis on the resolution, postpartum health, milk yield, and reproductive outcomes of dairy cows. *Theriogenology*, 106, 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.09.030>.
22. Jiang, X., Lin, S., Lin, Y., Fang, Z., Xu, S., Feng, B., Zhuo, Y., Li, J., Che, L., Jiang, X., & Wu, D. (2020). Effects of silymarin supplementation during transition and lactation on reproductive performance, milk composition and haematological parameters in sows. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 104(6), 1896–1903. <https://doi.org/10.1111/jpn.13425>.

23. Kalyuzhnyj I. I., Stepanov I. S., Shimanova A. A., & Markova D. S. (2019). Hepatosis in high-yielding cows of Holstein breed. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 7, 9-14. [doi: 10.17582/journal.aavs/2019/7.s1.9.14](https://doi.org/10.17582/journal.aavs/2019/7.s1.9.14).
24. Kondrakhin, I. P. (2006). Etiolohichniy ta patohenetychniy zviazok mnozhynnoi patolohii, osoblyvosti likuvannya i profilaktyky. *Vet. medytsyna Ukrainy*, 2, 9-10.
25. Levchenko, V. I., & Sakhniuk, V. V. (2001). Etiolohiia, patohenez ta diahnozyka vnutrishnikh khvorob u vysokoproduktyvnykh koriv. *Visnyk ahrarnoi nauky*, 10, 28-32.
26. Levchenko, V. I., Kondrakhin, I. P., & Vlizlo, V. V. (2012). Vnutrishni khvoroby tvaryn. *Bila Tserkva*, 1, 528. (in Ukrainian).
27. Lomander, H., Frössling, J., Ingvarsen, K. L., Gustafsson, H., & Svensson, C. (2012). Supplemental feeding with glycerol or propylene glycol of dairy cows in early lactation-effects on metabolic status, body condition, and milk yield. *Journal of dairy science*, 95(5), 2397–2408. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4535>
28. Lychuk, M. H., Slivinska, L. H., Paska, M. Z., & Berezovskyi, A. V. (2016). Vplyv kormovoi dobavky «Normotelm» na aktyvnist tsytolitychnykh ta kholestatychnykh enzymiv za ketozu molochnykh koriv. *Visnyk Sumskoho natsionalnoho ahrarnoho universytetu: naukovyi zhurnal. Ser. «Veterynarna medytsyna»*, 11(39), 226-233.
29. Mann, S., Leal Yepes F. A., Wakshlag, J. J., Behling-Kelly, E. & McArt J. A. A. (2018). The effect of different treatments for early-lactation hyperketonemia on liver triglycerides, glycogen, and expression of key metabolic enzymes in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 101(2), 1626–1637. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13360>.
30. Mark, G. Papich, P. (2016). *Saunders Handbook of Veterinary Drugs*. <https://www.sciencedirect.com/book/9780323244855/saunders-handbook-of-veterinary-drugs#book-description>
31. Martini-Johnson, L. (2021). *Applied Pharmacology for Veterinary Technicians*. <https://www.us.elsevierhealth.com/applied-pharmacology-for-veterinary-technicians-9780323680684.html>.
32. McArt, J. A. A., Nydam, D. V., Ospina, P. & Oetzel, G. R. (2011). A field trial on the effect of propylene glycol on milk yield and resolution of ketosis in fresh cows diagnosed with subclinical ketosis. *Journal of Dairy Science*, 94(12), 6011–6020. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4463>.
33. Mutsvangwa, T., Walton, J. P., Plaizier, J. C., Duffield, T. F., Bagg, R., Dick, P., Vessie, G., & McBride, B. W. (2002). Effects of a monensin controlled-release capsule or premix on attenuation of subacute ruminal acidosis in dairy cows. *Journal of dairy science*, 85(12), 3454–3461. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74433-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74433-0).
34. Nafikov, R. A., Ametaj, B. N., Bobe, G., Koehler, K. J., Young, J. W., & Beitz, D. C. (2006). Prevention of fatty liver in transition dairy cows by subcutaneous injections of glucagon. *Journal of dairy science*, 89(5), 1533–1545. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72221-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72221-4).
35. Nielsen, N. I. & Ingvarsen, K. L. (2004). Propylen glycol for dairy cows. *Animal Feed Science and Technology*, 115(3), 191-213. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2004.03.008>.
36. Nuber, U., van Dorland, H. A., & Bruckmaier, R. M. (2016). Effects of butafosfan with or without cyanocobalamin on the metabolism of early lactating cows with subclinical ketosis. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 100(1), 146–155. <https://doi.org/10.1111/jpn.12332>.
37. Oba, M., & Allen, M. S. (2003). Effects of intraruminal infusion of sodium, potassium, and ammonium on hypophagia from propionate in lactating dairy cows. *Journal of dairy science*, 86(4), 1398–1404. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73723-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73723-0).
38. Ohtsuka, H., Koiwa, M., Hatsugaya, A., Kudo, K., Hoshi, F., Itoh, N., Yokota, H., Okada, H., & Kawamura, S. (2001). Relationship between serum TNF activity and insulin resistance in dairy cows affected with naturally occurring fatty liver. *The Journal of veterinary medical science*, 63(9), 1021–1025. <https://doi.org/10.1292/jvms.63.1021>.

39. Osman, M. A., Allen, P. S., Bobe, G., Coetzee, J. F., Abuzaid, A., Koehler, K., & Beitz, D. C. (2010). Chronic metabolic responses of postpartal dairy cows to subcutaneous glucagon injections, oral glycerol, or both. *Journal of dairy science*, 93(8), 3505–3512. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2712>.
40. Osyodlo G.V, & Fedorova O.O., (2016). Combined liver protection is the basis of modern hepatoprotection. *Ratsionalnaya farmakoterapiya*. 39. 45-52. (in Ukrainian).
41. Ovsyenko S. M. (2019). High-yielding cows metabolism disorders and a biological way to prevent ketosis. *Agrarian Science and Food Technologies*. 3 Jan. 2024. <http://techfood.vsau.org/en/particles/high-yielding-cows-metabolism-disorders-and-a-biological-way-to-prevent-ketosis>.
42. Pinotti, L., Baldi, A., Politis, I., Rebucci, R., Sangalli, L., & Dell'Orto, V. (2003). Rumen-protected choline administration to transition cows: effects on milk production and vitamin E status. *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine*, 50(1), 18–21. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2003.00502.x>.
43. Prystupa, O. I., Petrukh, I. M., Simonov, M. R., Levchenko, V. I., & Vlizlo, V. V. (2012). Funktsionalnyi stan pechinky u koriv za dii preparatu "Hepalen". *Bioloheia tvaryn*, 14(1-2), 436-439.
44. Radchenko O. M., (2023). Vybir hepatoprotektora dlia likuvannia urazhen pechinky. *Health-ua.com*. 28 Dec. 2023. <https://health-ua.com/article/45875-vibr-gepatoprotektora-dlyalukuvannya-urazhen-pechnki>.
45. Sakai, T., Hamakawa, M., & Kubo, S. (1996). Glucose and xylitol tolerance tests for ketotic and healthy dairy cows. *Journal of dairy science*, 79(3), 372-377. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(96\)76374-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(96)76374-9).
46. Sakhniuk, V. V. (2001). Informatsiini koahuliatsiinykh reaktsii dlia diahnostryky khvorob pechinky u vysokoproduktyvnykh koriv. *Visnyk Bilotserkivskoho derzhavnoho ahrarnoho universytetu*, 18, 124–131.
47. Sakhniuk, V. V., Levchenko, V. I., Ivchenko, V. M., Petrenko, O. F., Chub, O. V., Tyshkivskiy, M. Ya., & Burlachenko, O. Ya. (2017). Hepatodystrofiia vysokoproduktyvnykh koriv. *Naukovyi visnyk veterynarnoi medytsyny*, 1, 82-89.
48. Shmarov, A. T. (2007). Problema vyisokoproduktivnogo molochnoyu skota. *RatsVet-Inform*, 2, 32-33.
49. Skrypnyk, I. M. (2004) Hepatoprotektory: suchasni pidkhody do pryznachennia i taktyka yikh vyboru pry khronichnykh dyfuznykh zakhvoriuvanniakh pechinky. http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/9167/1/gepat_pidh_do_prizn.pdf.
50. Stocks, S. E., & Allen, M. S. (2014). Effects of lipid and propionic acid infusions on feed intake of lactating dairy cows. *Journal of dairy science*, 97(4), 2297–2304. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7066>.
51. Tedesco, D., Tava, A., Galletti, S., M. Tamani, Varisco, G., Costa, A. & Steidler, S. (2004). Effects of Silymarin, a Natural Hepatoprotector, in Periparturient Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 87(7), 2239–2247. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(04\)70044-2](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(04)70044-2).
52. Ulger O. I. & Ayaşan T. (2017). Effects of silymarin (*Silybum marianum*) supplementation on milk and blood parameters of dairy cattle. *South African Journal of Animal Science*. <https://journals.co.za/doi/epdf/10.4314/sajas.v47i6.3>.
53. Van Saun R. J. (2016). Indicators of dairy cow transition risks: Metabolic profiling revisited. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere*, 44(2), 118–127. <https://doi.org/10.15653/TPG-150947>.
54. Vlizlo V. V., Simonov M. R., & Hultiaieva O. V. (2014). Lipomobilizatsiinyi syndrom u molochnykh koriv. *Veterynarna medytsyna Ukrainy*. 225(11). 23–26. <http://base.dnsgb.com.ua/files/journal/Veterinarna-medicina-Ukrainy/VMU-2014-11/JRN/PDF/8.pdf>.

55. Vlizlo, V. V., Utechenko, M. V., Tyshkivskiy, M. Ya., & Lihomina, I. P. (2000). Efektyvnist likuvannia velykoi rohatoi khudoby pislia eksperymentalno zmodelovanoi toksychnoi hepatodystrofii. *Visnyk Bilotserkivskoho derzhavnoho ahrarnoho universytetu*, 13(2), 36-41.
56. Vlizlo, V. V., Prystupa, O. I., Slivinska, L. G., Lukashchuk, B. O., Shan Hu, Gutyj, B. V., Maksymovych, I. A., Shcherbatyy, A. R., Lychuk, M. G., Chernushkin, B. O., Leno, M. I., Rusyn, V. I., Drach, M. P., Fedorovych, V. L., Zinko, H. O., & Yaremchuk V. Y. (2021). Functional state of the liver in cows with fatty liver disease. *Ukrainian Journal of Ecology*, 11(3), 167-173. [doi: 10.15421/2021_159](https://doi.org/10.15421/2021_159) .
57. Wankhade, P. R., Manimaran, A., Kumaresan, A., Jeyakumar, S., Ramesha, K. P., Sejian, V., Rajendran, D., & Varghese, M. R. (2017). Metabolic and immunological changes in transition dairy cows: A review. *Veterinary world*, 10(11), 1367–1377. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.1367-1377>.
58. Yefimov, V., Mishyna, I., & Masiuk, D., (2023) Diahnostyka metabolichnykh porushen v koriv tranzynnoho periodu. *Moloko i ferma*, 1. <http://milkua.info/uk/post/diagnostika-metabolicnih-porushen-v-koriv-tranzitnogo-periodu>.
59. Yuskiv, L. L., & Vlizlo, V. V. (2014). Vitamin D Provision in High-Yield Dairy Cows during Winter Housing Period. *Agricultural Science and Practice*, 1(1), 42–46.
60. Zhuravleva L. V., Kryvrnosova E.M. (2013). Sravnytelnaia kharakterystyka hepatoprotektornukh sredstv: kliuch k ratsyonalnomu pryumenenyiu. *Suchasna haastroenterolohiia*, 4(72), 93–101. <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/3745>
61. Shchepetil'nikov, Y. O., Maslak, Y. V., Matsenko, O. V., Pasichnyk, V. A., & Mohil'ovs'kyi, V. M. (2020). Bilkovyy ta vuhlevodno-lipidnyy obmin u koriv pry pryv"yaznomu utrymanni za rezul'tatamy dyspanseryzatsiyi. *Veterynariya, tekhnolohiyi tvarynnytstva ta pryrodokorystuvannya*, 118-122. <https://doi.org/10.31890/vtpp.2020.06.21>.