



УДК 363.2:577.115.16:546.41.18

Л.Л. ЮСЬКІВ, канд. вет. наук, ст. наук. співробітник
В.В. ВЛІЗЛО, докт. вет. наук, професор, академік НААН, директор
Інститут біології тварин НААН України, Львів

ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ – ЕФЕКТИВНИЙ ЗАСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯРОДОВОЇ ГІПОКАЛЬЦІЄМІЇ

Наведено дані щодо вмісту 25-гідроксихолекальциферолу (25-ОНD₃), парати-реοїдного гормону (ПТГ) та кальцитоніну (КТ), а також загального, протеїн-зв'язаного та ультрафільтрованого кальцію, неорганічного фосфору, магнію, неетерифікованих жирних кислот (НЕЖК), глюкози, загального білка й активності лужної фосфатази (ЛФ) у крові в останні дні тільності здорових і хворих на післяродову гіпокальціємію корів.

Встановлено, що в крові корів, які після отелення хворіли на післяродову гіпокальціємію, вже в останні дні перед отеленням відзначали зниження вмісту 25-ОНD₃, загального й ультрафільтрованого кальцію, неорганічного фосфору, магнію, загального білка і КТ та підвищення вмісту ПТГ, НЕЖК і активності ЛФ. Парентеральне введення коровам холекальциферолу в дозі 7,5 млн МО сприяло скороченню кількості випадків виникнення післяродової гіпокальціємії, позитивно впливало на гомеостаз кальцію, фосфору і магнію в крові тварин.

У післяродовий період у молочних корів часто реєструють метаболічні захворювання. Зокрема значних економічних збитків завдає післяродова гіпокальціємія (післяродовий парез, родовий парез, кома молочних корів) – хвороба з гострим перебігом, яка характеризується зниженням кальцію в крові й тканинах, супроводжується парезом і коматозним станом [2, 7, 12], є причиною зниження молочної продуктивності, розвитку вторинних захворювань у корів, а також призводить до вимушеного забою й смерті тварин у разі невчасного й неефективного лікування [2, 3, 6, 7, 12].

За захворювання корів на післяродову гіпокальціємію діагностують у післяотельний період, однак більшість авторів [2, 3, 6, 16] вважають, що передумовами виникнення патології є порушення метаболічних процесів перед родами. Основні фактори, які сприяють виникненню післяродової гіпокальціємії в корів, – нестача вітаміну D, порушення функції ендокринних залоз, а також недотримання технологічних норм при утриманні й годівлі тварин під час сухостійного періоду [2, 3, 6, 7, 11, 12].

Щодо профілактики післяродової гіпокальціємії, то більшість авторів вказують на необхідність зниження спожи-

вання кальцію під час сухостійного періоду, оскільки високий вміст його в раціоні корів спричиняє перенапруження прищитоподібних залоз, які беруть основну участь у підтриманні кальцієвого гомеостазу [4]. Один з ефективних засобів – застосування коровам перед отеленням високих доз вітаміну D чи його активних метаболітів [3, 4, 6, 9, 11, 12], що веде до посилення всмоктування в кишечнику кальцію й підтримання його гомеостазу на початку лактації.

На сьогодні в країнах з розвинутим молочним скотарством для профілактики післяродової гіпокальціємії широко застосовують гідроксильовані похідні вітаміну D, які виявляють вищу біологічну дію, ніж сам холекальциферол [8, 12, 15]. Проте їх слід застосовувати в дуже короткий період до фактичної дати отелення, яку не завжди вдається точно встановити. Використання гідроксильованих похідних вітаміну D у більш віддалений період перед отеленням знижує його профілактичний ефект і може спричинити важку форму післяродового парезу. Крім того, в деяких корів екзогенне застосування 1,25-(ОН)₂D₃ викликає тривале інгібування ендогенного виробництва цього вітаміну [8, 15]. Застосування коровам холекальциферолу є більш практичним,

оскільки його можна вводити у довші строки перед датою отелення.

Отже, для профілактики післяродової гіпокальціємії актуальними залишаються питання щодо дози й періоду введення вітаміну D. Більшість авторів вважають, що слід застосовувати масивні дози вітаміну D (2–20 млн МО на тварину) приблизно за два тижні до очікуваної дати отелення [2, 4, 6, 7, 9, 12]. Однак слід бути дуже обережним при даванні високих доз вітаміну D коровам перед родами – при концентрації 25-ОНD₃, вищій від 300 нг/мл, може настати інтоксикація організму тварини [13].

Мета роботи – дослідити ефективність застосування холекальциферолу в профілактиці післяродової гіпокальціємії, а також його вплив на показники мінерального й енергетичного обміну, вміст 25-ОНD₃ і кальцій-регулюючих гормонів в організмі здорових і хворих корів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводили в зимово-весняний період на коровах української чорно-рябої молочної породи, аналогах за віком, масою, молочною продуктивністю й фізіологічним станом. Усіх тварин утримували в однакових умовах. Сухостійний період тривав 45–50 діб.

На початку сухостійного періоду корів розділили на три групи – контрольну й дві дослідні. 1-ша група (контрольна) – клінічно здорові тварини, в яких за попередні лактації не діагностували клінічних випадків післяродової гіпокальціємії (післяродового парезу). Для дослідних груп було відібрано корів, у яких у попередні роки реєстрували клінічні випадки післяродової гіпокальціємії. Коровам 2-ї групи з метою профілактики післяродової гіпокальціємії вводили внутрішньом'язово холекаль-



циферол в одноразовій дозі 7 500 000 МО за тиждень до передбачуваної дати отелення (в 1 мл містилося 50 000 МО холекальциферолу). Тваринам 3-ї та 1-ї групи холекальциферол перед отеленням не вводили.

Через три доби після введення препарату в корів до ранкової годівлі брали кров з яремної вени для дослідження. Вивчали перебіг їх родів і спостерігали за клінічним станом після отелення.

Методом імуноферментного аналізу визначали в крові вміст активного метаболіту вітаміну D₃ – 25-гідроксихолекальциферолу (25-OHD₃), паратиреоїдного гормону (ПТГ) та кальцитоніну (КТ) [5]. Для встановлення вмісту загального, протейн'язаного та ультрафільтрованого кальцію, неорганічного фосфору і магнію використовували біотест-набори фірми «Pliva Lachema» (Чехія). Активність лужної фосфатази (ЛФ) визначали гідролізом з п-нітрофенол фосфатом, вміст загального білка – біуретовим методом, глюкози – глюкозооксидазним, НЕЖК – спектрофотометрично в реакції з 1,5-дифенілкарбазидом [5].

Результати досліджень обробляли за допомогою комп'ютерної програми Statistica.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перед отеленням (3–5 діб) показники крові корів дослідної групи, в яких у попередні роки було зареєстровано клінічні випадки післяродової гіпокальціємії, відрізнялися від значень контрольної групи (рис. 1). Так, вміст загального кальцію в сироватці крові корів 3-ї дослідної групи за 3–5 діб до очікуваного отелення був нижчим на 17 % (P<0,05), ніж у тих, які не хворіли. Це зниження відбувалося переважно за рахунок ультрафільтрованого кальцію, концентрація якого становила 1,38±0,05 ммоль/л (P<0,001) порівняно з 1,79±0,05 ммоль/л у контрольних тварин.

На особливу увагу заслуговує зниження вмісту неорганічного фосфору на 35 % (P<0,001) у сироватці крові корів, у яких відзначали важку форму після-

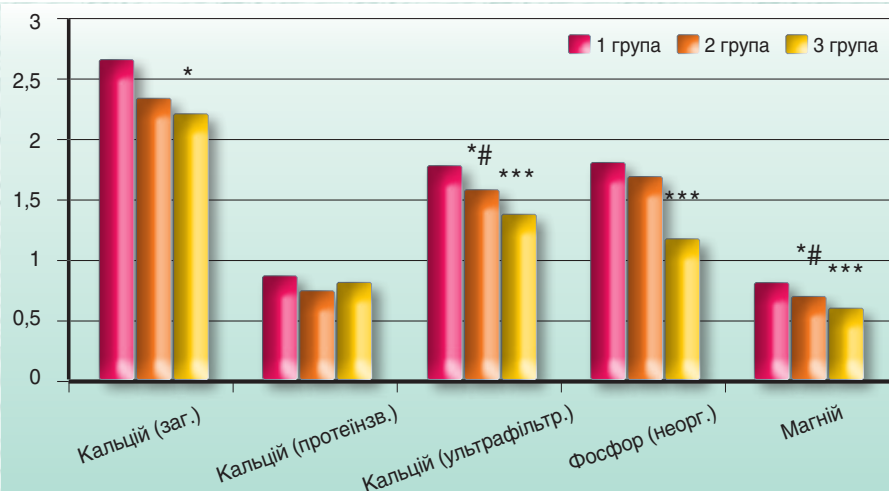


Рис. 1. Вміст мінеральних елементів у крові здорових і хворих на післяродову гіпокальціємію корів (M±m; ммоль/л)

Примітка: 1) на цьому й наступних рисунках, а також у таблиці позначено вірогідні різниці: *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 між показниками 2-ї та 3-ї груп порівняно з 1-ю; 2) *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 – вірогідні різниці між показниками 2-ї групи порівняно з 3-ю

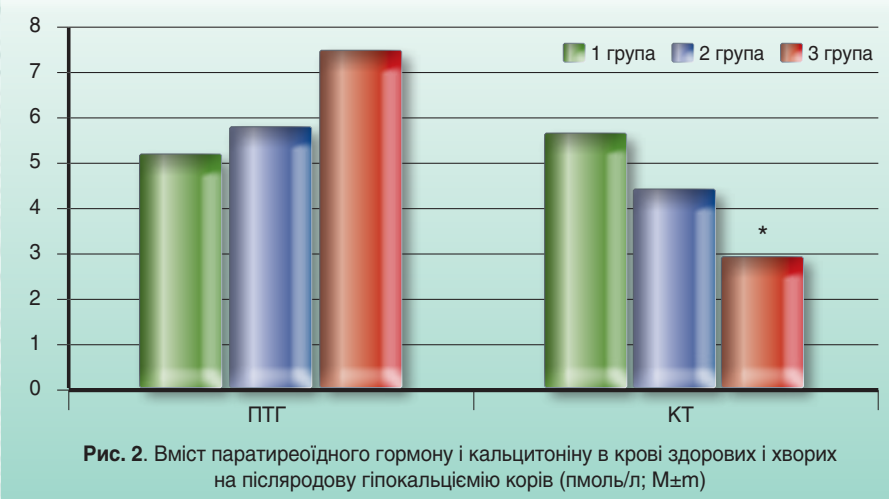


Рис. 2. Вміст паратиреоїдного гормону і кальцитоніну в крові здорових і хворих на післяродову гіпокальціємію корів (pmol/l; M±m)

ляродової гіпокальціємії, порівняно зі здоровими. Зниження цього показника, очевидно, зумовлене підвищенням екскреції неорганічного фосфору нирками під впливом ПТГ. Водночас у сироватці крові хворих корів 3-ї дослідної групи порівняно з клінічно здоровими також високовірогідно (P<0,001) знижувалась концентрація магнію (рис. 1). Вочевидь, низька концентрація магнію в крові корів спричиняє зниження кальцію за рахунок пригнічення його мобілізації з кісткової тканини. Це припущення підтверджують дослідження інших авторів, які вказують, що хронічна гіпомagneмія негативно впливає на гомеостаз кальцію [9].

Зміни показників мінерального обміну в крові корів в останні дні тільнос-

ті супроводжувалися порушенням синтезу гормонів (рис. 2). У сироватці крові хворих корів вміст КТ був удвічі нижчим (P<0,05), ніж у крові клінічно здорових. При цьому вміст ПТГ був дещо вищим, ніж у контрольних тварин.

Секреція кальцитоніну в крові хворих корів 3-ї групи, очевидно, інгібувалась низьким рівнем іонізованого кальцію, про що свідчить встановлене нами зниження в їхній крові рівня ультрафільтрованого кальцію, 85 % якого становить іонізований. Водночас у здорових корів контрольної групи відзначали підвищення рівня кальцитоніну, активне виділення якого щитоподібною залозою в останні дні перед отеленням може бути пов'язане з посиленням депонуванням

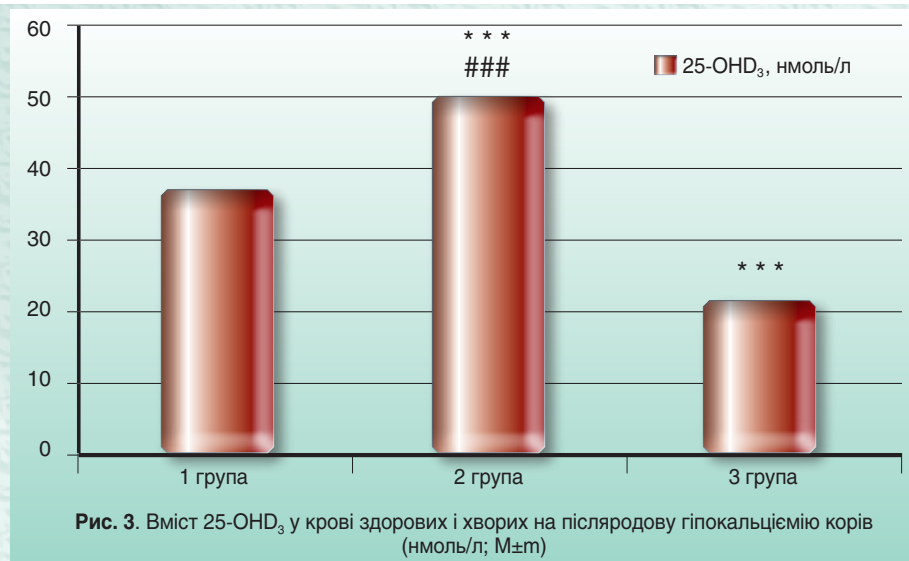


Рис. 3. Вміст 25-OHD₃ у крові здорових і хворих на післяродову гіпокальціємію корів (нмоль/л; M±m)

кальцію, необхідного для утворення молока в майбутньому.

Ми встановили, що вміст 25-гідроксихолекальциферолу в сироватці крові здорових корів контрольної групи був у 1,7 разу вищим (P<0,001), ніж у хворих тварин 3-ї дослідної групи (рис. 3).

Під час аналізу крові корів, у яких були зареєстровані випадки післяродової гіпокальціємії в попередні роки, за 3–5 діб до отелення встановлено вірогідне зниження загального білка (P<0,05) й підвищення вмісту неетерифікованих жирних кислот (P<0,05) порівняно з клінічно здоровими коровами контрольної групи (див. таблицю).

Встановлене нами підвищення рівня НЕЖК у крові хворих тварин перед отеленням (3–5 діб) може свідчити про порушення функції печінки внаслідок активізації ліпомобілізації та розвитку жирової інфільтрації печінки [1]. Отже, захворювання корів на післяродову гіпокальціємію тісно пов'язане з розвитком дородових і післяродових патологій.

Дія вітаміну D у профілактиці післяродової гіпокальціємії полягала переважно в здатності підсилювати всмоктування кальцію, фосфору та магнію в кишечнику й підтримувати їх гомеостаз у період настання лактації. Це пояснюється підвищенням вмісту його активних метаболітів. Зокрема вміст 25-OHD₃ у крові корів 2-ї дослідної групи був у 2,3 разу (P<0,001) вищим, ніж у тварин 3-ї групи, яким не вво-

дили з профілактичною метою холекальциферол перед отеленням і які на 1–2-гу добу після родів хворіли на післяродову гіпокальціємію (рис. 3). При цьому в сироватці крові корів 2-ї групи вірогідно зростав уміст ультрафільтрованого кальцію, магнію та знижувалась активність лужної фосфатази порівняно з показниками крові 3-ї групи. Крім того, парентеральне введення з профілактичною метою холекальциферолу коровам, які вже неодноразово хворіли на післяродовий парез, супроводжувалось вірогідним зростанням вмісту загального білка та зниженням НЕЖК (див. таблицю) порівняно з хворими коровами 3-ї групи.

Спостерігаючи за перебігом родів і клінічним станом корів, ми встановили, що завдяки парентеральному введенню їм холекальциферолу в останні дні перед отеленням знижувалась кількість випадків виникнення післяродової гіпокальціємії. Так, у чотирьох із шести корів 3-ї групи, яким не вводили холекальциферолу, після отелення реєстрували клінічні симптоми післяродової гіпокальціємії (лежаче поло-

ження – корови не хотіли підводитися, зниження температури тіла, анорексія, відсутні рефлекси на зовнішні подразники, чітко виражений S-подібний вигин шиї, коматозний стан).

У 2-й дослідній групі корів, яким для профілактики післяродової гіпокальціємії внутрішньом'язово вводили холекальциферол в одноразовій масивній дозі (7,5 млн МО), тільки в однієї з шести тварин на четверту добу після отелення відзначали ознаки типової форми післяродової гіпокальціємії. Однак зауважимо, що в цієї корови роди настали на 10 діб пізніше передбачуваної дати.

Виникнення післяродової гіпокальціємії в корови, якій вводили холекальциферол, може бути зумовлене багатьма факторами (вік, супутні захворювання, метаболічний алкалоз, пошкодження взаємодії гормон+рецептор тощо). Очевидно, в тварини значно підвищувався рівень 25-OHD₃ і 1,25-(OH)₂D₃ перед отеленням, що пригнічувало секрецію ПТТ і синтез ендогенного 1,25-(OH)₂D₃ у нирках. У цих корів наставала гіпокальціємія, тоді як з організму виводився екзогенний вітамін D, який підтримував абсорбцію кальцію в кишечнику. Крім того, в деякого з них відбувається пригнічення ендогенного виробництва 1,25-(OH)₂D₃ упродовж тижня після отелення, в результаті післяродова гіпокальціємія може настати через 1–2 тижні після родів [14].

Отже, біологічна дія вітаміну D за внутрішньом'язового введення масивних доз з метою профілактики післяродової гіпокальціємії характеризується підвищенням його активних метаболітів. Однак рівень 25-OHD₃ через три доби після введення незначно зростав, що може бути обумовлено як високою концентрацією у крові самого

Таблиця – Вміст НЕЖК, загального білка, глюкози та активності лужної фосфатази в крові здорових і хворих на післяродову гіпокальціємію корів (M±m, n=5)

Показники	Групи тварин		
	1-ша	2-га	3-тя
НЕЖК, мкмоль/л	324,8±23,68	344,4±19,75 [#]	448,2±37,92 [*]
Загальний білок, г/л	71,1±3,0	69,9±2,53	61,0±2,33 [*]
Глюкоза, ммоль/л	3,16±0,12	3,22±0,11	3,32±0,36
Лужна фосфатаза, МО/л	43,0±2,20	46,7±1,84 [#]	55,3±2,10 ^{**}



холекальциферолу (а це призводить до інгібування 25-гідроксилази печінки), так і частковим депонуванням його в місці введення та повільним вивільненням для подальшого перетворення. Наші дослідження узгоджуються з дослідженнями В.В. Hollis et al. [10], якими встановлено, що застосування масивних доз вітаміну D і 25-OHD₃ скорочувало частоту випадків післяродової гіпокальціємії шляхом довготривалого перетворення їх у активні метаболіти.

ВИСНОВКИ

1. Зниження вмісту загального й ультрафільтрованого кальцію, неорганічного фосфору, магнію, загального білка, 25-OHD₃ і кальцитоніну та підвищення концентрації НЕЖК і активності лужної фосфатази в останні дні перед отеленням свідчить про порушення метаболічних і регуляторних процесів в організмі та є передумовою до розвитку післяродових ускладнень, зокрема післяродової гіпокальціємії.

2. Ефективність застосування вітаміну D для профілактики післяродової гіпокальціємії залежить від часу настання родів, зокрема термін уведення препарату не має перевищувати 7 діб до фактичної дати отелення.

3. Одноразове внутрішньом'язове введення коровам холекальциферолу в дозі 7,5 млн МО за тиждень до передбачуваної дати родів запобігає післяродовій гіпокальціємії.

СПИСОК

ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Влізло В.В.** Жировий гепатоз у високопродуктивних корів: автореф. дис. ... докт. вет. наук: спец. 16.00.01 «Діагностика і терапія тварин». – К., 1998. – 34 с.
2. **Внутрішні хвороби тварин / В.І. Левченко, І.П. Кондрахін, В.В. Влізло та ін.; за ред. В.І. Левченка.** – Біла Церква, 2001. – Ч. 2. – 544 с.
3. **Кондрахін І.П.** Послеродова гіпокальціємія корів / І.П. Кондрахін // *Вет. медицина України.* – 2010. – № 1. – С. 17–19.
4. **Кондрахін І.П.** Эндокринные, аллергические и аутоимунные болезни животных: Справочник. – М.: КолосС, 2007. – 251 с.

5. **Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: Довідник / В.В. Влізло, Р.С. Федорук, І.Б. Ратич [та ін.]; за ред. В.В. Влізла.** – Львів: Сполом, 2012. – 764 с.
6. **Левченко В.І.** Післяродова гіпокальціємія і гіпофосфатемія високопродуктивних корів / В.І. Левченко, І.П. Кондрахін, В.В. Сахнюк [та ін.] // *Вет. медицина України.* – 2011. – № 12. – С. 8–12.
7. **Яблонський В.А.** Нові підходи до діагностики, лікування та профілактики післяродового парезу в корів / В.А. Яблонський // *Вет. медицина України.* – 2009. – № 5. – С. 20–21.
8. **Goff J.P.** Effect of subcutaneously released 24F-1,25-dihydroxyvitamin D3 on incidence of parturient paresis in dairy cows / J.P. Goff, R.L. Horst // *J. Dairy Sci.* – 1990. – Vol. 73. – P. 406.
9. **Goff J.P.** The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows / J.P. Goff // *The Veterinary Journal.* – 2008. – Vol. 176. – P. 50–57.
10. **Holis B.W.** Changes in plasma 25-Hydroxycholecalciferol and selected blood parameters after injection of massive doses of cholecalciferol or 25-Hydroxycholecalciferol in non-lactating dairy cows / B.W. Holis, H.C. Russel, J. Hibbs // *The J. of Nutrition.* – 2009. – P. 606–613.
11. **Horst R.L.** Calcium and vitamin D metabolism in the dairy cow / R.L. Horst, J.P. Goff, T.A. Reinhardt // *J. Dairy Sci.* – 1994. – Vol. 77. – P. 1931–1951.
12. **Horst R.L.** Vitamin D metabolism in ruminants and its relevance to the periparturient cow / R.L. Horst, T.A. Reinhardt // *J. Dairy Sci.* – 1983. – Vol. 66. – P. 661–678.
13. **Jones G.** Pharmacokinetics of vitamin D toxicity / G. Jones // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 88. – P. 582–586.
14. **Littledike E.T.** Problems with vitamin D injections for prevention of milk fever: toxicity of large doses and increased incidence of small doses / E.T. Littledike, R.L. Horst // *J. Dairy Sci.* – 1980. – Vol. 63. – P. 89.
15. **Littledike E.T.** Squential sampling and analysis of renal 25-hydroxyvitamin D3, 1 α -, 24-, and 23-hydroxylase activities of dairy cows and calves injected with 1 α -hydroxyvitamin D3 / E.T. Littledike, G.W. Engstrom, M. Sachs // *J. Dairy Sci.* – 1986. – Vol. 69. – P. 990–997.
16. **Shin O.** Decreases in serum apolipoprotein B-100 and A-1 concentrations in cows with milk

fever and downer cows / O. Shin, K. Norio // *Can. J. of Vet. Research.* – 2002. – Vol. 66. – P. 31–34.

Одержано 29.10.2013

Холекальциферол – эффективное средство профилактики послеродовой гипокальциемии. Л.Л. Юськів, В.В. Влізло

Приведены данные по содержанию 25-гидроксихолекальциферолу (25-OHD₃), паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальцитонина (КТ), а также концентрации общего, протеинсвязанного, ультрафильтруемого кальция, неорганического фосфора, магния, незтерифицированных жирных кислот (НЭЖК), глюкозы и общего белка, активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в последние дни стельности в крови здоровых и больных послеродовой гипокальциемией коров.

Установлено, что в крови коров, которые в период отела болели послеродовой гипокальциемией, уже в последние дни перед родами отмечали снижение содержания 25-OHD₃, общего и ультрафильтруемого кальция, неорганического фосфора, магния, общего белка и КТ и повышение содержания ПТГ, НЭЖК и активности ЩФ. Парентеральное введение животным в передродовой период холекальциферолу в дозе 7,5 млн МЕ сокращает частоту случаев возникновения послеродовой гипокальциемии, положительно влияет на гомеостаз кальция, фосфора и магния в крови животных.

Cholecalciferol – an effective means of preventing postpartum hypocalcemia. L.L. Yuskiv, V.V. Vlizlo

The article presents data on the content of 25-hydroxycholecalciferol (25-OHD₃), parathyroid hormone (PTH) and calcitonin (CT), and concentration of total calcium, calcium bounded with protein, ultrafiltrated calcium, inorganic phosphorus, magnesium, activity of alkaline phosphatase (ALP), glucose and total protein in the blood at the last days of gestation of healthy and sick at postpartum hypocalcemia cows.

It was found that in blood of cows after calving had clinical signs of postpartum hypocalcemia, was marked decreasment of 25-OHD₃ content, total calcium, inorganic phosphorus, magnesium, total protein and CT and elevated levels of PTH, NEFA and activity of ALP in the last days before calving. Parenteral injection of 7,5 million IU of cholecalciferol was reduced the incidence of cases of postpartum hypocalcemia, showed positive effects on homeostasis of calcium, phosphorus and magnesium in prepartum period. ◉