

Обзор гепатопротекторов в промышленном животноводстве

Сегодня на рынке Беларуси присутствует множество различных ветеринарных гепатопротекторов, которые используются как для лечения заболеваний печени, так и для профилактики. Но все ли они действительно эффективны? Многие добавки, присутствующие на рынке, безусловно, являются неплохими средствами для повышения продуктивности животных и нормализации обмена веществ, но обладают весьма слабыми гепатопротекторными свойствами. Изучив большое число научных трудов (библиотека NBСI) по эффективности использования ряда таких добавок в лечебных и профилактических целях, мы пришли к выводу, что нет достаточно четких доказательств, подтверждающих заявленные свойства этих добавок. Многие исследования носят маркетинговый характер и заказаны компаниями-производителями. Поэтому сегодня мы еще раз остановимся на составе, действии компонентов и эффективности истинных гепатопротекторов. А за основу возьмем исследования гуманной медицины, ведь зарегистрированные медицинские препараты, в отличие от биологически активных добавок, имеют серьезную доказательную базу и проходят множество клинических испытаний.

Артем Финогенов,
кандидат ветеринарных наук, доцент,
Николай Купчинский,
ООО «Лабфарма»,
Михаил Мистейко,
кандидат ветеринарных наук, доцент,
РУП «Институт мяско-молочной промышленности»

Далее приведем несколько примеров из практики, которые обусловлены некорректной работой печени.

1. Яркий пример — выявленный в ходе биохимических исследований сыворотки крови коров дефицит белка. При этом коровы получают сбалансированный рацион и белковые добавки. Причина недостатка белка — снижение интенсивности протекания процессов синтеза белка в печени.

2. Иногда на практике встречается и такая ситуация: коровы получают премиксы с микроэлементами, но клинически у животных наблюдается микроэлементная недостаточность. Такие микроэлементы, как марганец, кобальт, цинк и медь, участвуют в обмене веществ в составе белков-переносчиков. В здоровой печени образуются биологически доступные безопасные соединения «белок — микроэлемент». Например, ионы Ca^{2+} соединяются с белком клеток эпителия слизистой оболочки кишечника (4 иона Ca^{2+} на 1 молекулу белка), железо включается в состав белка апоферритина, а транспортируется кровью в составе белка трансферрина. 95 % меди крови находятся в составе белка церулоплазмينا. Если печень не работает, этих связей не образуется и дорогие компоненты премикса проходят транзитом.

3. В сыворотке крови отмечается недостаток глюкозы. При этом рацион сбалансирован по энергии, животные получают энергетические добавки. И снова обращаемся к печени, где в норме должен происходить синтез гликогена. Это энергетический резерв, который может быстро мобилизоваться при необходимости восполнить внезапный недостаток глюкозы. И только гликоген, запасенный в клетках печени (гепатоциты), может быть переработан в глюкозу для питания всего организма. Поэтому, если нет энергии, не стоит рассчитывать на высокую молочную продуктивность.

4. Проблема — очень длительный вывод антибиотиков из молока. В норме, попадая в печень, антибиотики воспринимаются организмом животного как токсины, которые

Экономические потери при болезнях печени

Как часто вы сталкивались с ситуацией, когда на предприятии не удается в полной мере реализовать генетический потенциал животных? В теории от коровы можно получать 10 т молока за лактацию, а фактическая цифра несколько лет не двигается с отметки в 6 т. Ключевое правило молочных рек: заложенный генетикой потенциал могут реализовать только здоровые животные (см. табл.).

Влияние состояния печени на молочную продуктивность

Попадая в ЖКТ, корма под действием микрофлоры и ферментов расщепляются на более мелкие соединения (белки — до пептидов и аминокислот, сложные углеводы — до глюкозы и лактозы, жиры — до жирных кислот и глицерина и т. д.). Они поступают в кровь и вместе с ней в печень. Здесь происходит их обратная «сборка» — из расщепленных в ЖКТ компонентов синтезируются белки тела животного.

Если печень не справляется с работой (дисфункция печени), эта «сборка» не происходит. Можно обеспечить очень хорошо сбалансированный питательный рацион, но корма пройдут транзитом.

Влияние перенесенных заболеваний на молочную продуктивность

| Заболевание | Последствия | Влияние на молочную продуктивность |
|--|---|------------------------------------|
| Болезни ЖКТ в первые дни жизни теленка | В ЖКТ происходят необратимые изменения, препятствующие всасыванию питательных веществ | —500 л за лактацию |
| Ацидоз рубца (дисбактериоз) | Уменьшается переваримость компонентов корма, часть кормов, макро- и микроэлементов проходит транзитом | —30 % продуктивности |
| Хромота (в том числе скрытая) | Корова реже подходит к кормовому столу, шанс удачного осеменения снижается в 16 раз | —1 000 л |
| Заболевание печени | В печени не синтезируются предшественники молока (аминокислоты, оксимасляная кислота и др.) | —25 % продуктивности |
| Мастит | В вымени происходит поражение клеток, отвечающих за синтез молока. Восстановление этих клеток может длиться на протяжении всей лактации | —10–25 % продуктивности |

разрушаются в печени с образованием водорастворимых метаболитов и выводятся из организма с желчью и мочой. Этот механизм вывода антибиотиков обеспечивается за счет ферментов клеток печени — монооксигеназы, редуктазы, цитохрома. При поражении клеток печени мы сталкиваемся сразу с несколькими проблемами: во-первых, скорость разрушения антибиотиков снижается, во-вторых, снижается скорость их выведения через желчевыводящую систему. Исследованиями доказано: при снижении интенсивности вывода препарата печенью с 95 до 90 % концентрация антибиотика в плазме крови увеличивается в два раза.

5. Еще один случай: в хозяйстве выявлены клостридиозы КРС. По сути, клостридии относятся к условно-патогенной микрофлоре ЖКТ. В норме печенью выделяется достаточное количество желчи, которое подавляет чрезмерное развитие болезнетворных бактерий в кишечнике. При застое желчи этого не происходит, бактерии (в том числе клостридии) по желчевыводящим путям проникают в печень и разносятся по всему организму, вызывая заболевания.

6. Один из наиболее актуальных вопросов животноводческих комплексов — воспроизводство. Почему могут возникать проблемы с осеменением коров? У здорового животного печень утилизирует избыток эстрогенов из крови с помощью желчи и переводит эстрадиол в менее активные формы. При повышенном уровне эстрогенов у коров могут наблюдаться проблемы с осеменением, приходится прибегать к гормональной стимуляции.

Диагностика состояния печени

Объективно оценить состояние функции печени можно с помощью биохимического анализа крови.

Индикаторы поражения печени:

• **Ферменты аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ)** содержатся в клетках печени и высвобождаются в кровь при повреждении ткани печени. Для выхода в кровь АЛТ достаточно незначительного повреждения печени, а АСТ появляется в крови лишь при сильных повреждениях клеток печени. Причем на последних стадиях поражения печени (цирроз) оба этих показателя могут быть в норме.

• **Общий билирубин.** Клиническая желтуха у КРС развивается, когда уровень билирубина в сыворотке превышает 51 мкмоль/л. Повышение билирубина указывает на значительное поражение печени.

• **Ферменты гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) и щелочная фосфатаза** находятся в клетках желчевыводящих путей (желчные каналы и протоки, желчный пузырь) и при их повреждении попадают в кровь.

• **Общий белок.** Нередко при патологии печени в сыворотке крови отмечается снижение общего количества белка, при этом в рационе нет дефицита по протеину. Как мы говорили выше, при поражении печени нарушается синтез белков.

• **Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП).** Понижение уровня ЛПНП также характерно при застое желчи. Снижение ЛПНП приводит к тому, что жиры не могут своевременно выводиться из печени, вызывая жировые отложения в печени (жирная печень).

Печень обладает способностью регенерировать после воздействия токсических факторов и даже после частичного хирургического удаления или химического повреждения печени. Для восстановления органа до полного размера требуется всего 51 % от первоначальной массы печени. Регенерация длится 1–6 месяцев, динамику восстановления печени на фоне применения гепатопротекторов следует наблюдать не ранее чем через 1–3 месяца.

Основные группы средств, позиционирующихся в качестве гепатопротекторов в животноводстве:

- препараты на основе лекарственных растений;
- эссенциальные фосфолипиды (лецитин);
- желчные кислоты;
- витамины, микроэлементы, аминокислоты;
- синтетические средства.

Рекомендации специалистов «Лабфарма»: если стоит задача повысить молочную продуктивность животных, первоочередными мероприятиями должны быть профилактика хронического ацидоза (нормализация микрофлоры рубца) и восстановление функции печени. Без этого использование кормовых добавок и премиксов будет малоэффективным и затратным.

• **Средства на основе лекарственных растений.** Их действующими веществами являются флавоноиды. Это естественные антиоксиданты — природные соединения, которые блокируют проникновение свободных радикалов в клетки. По нашему мнению, такие средства могут быть актуальны в медицине, а также для профилактики болезней мелких домашних животных, которые лишены постоянного источника растительной пищи, не подвергшейся термообработке. Дойные коровы получают 40–50 кг растительного корма в сутки, а вместе с ним большое количество биофлавоноидов.

• **Эссенциальные фосфолипиды (лецитин).** Фосфолипиды — группа сложных жиров, в состав которых входит фосфорная кислота. Эссенциальные фосфолипиды представляют собой высокоочищенный экстракт из бобов сои, где основным компонентом является лецитин (около 73 % от общего количества фосфатидилхолинов в составе эссенциальных фосфолипидов). Фосфолипиды входят в состав клеточных мембран. Из недостатков фосфолипидов — они не обладают термостойкостью и быстро разрушаются при нагревании.

Эссенциальные фосфолипиды часто применяются в клинической практике в России и Беларуси, но в США и ЕС их не используют, т. к. рандомизированные плацебо-контролируемые испытания (в том числе Veterans Affairs cooperative study, которое было проведено в 2003 году и включало 789 больных гепатитами) показали, что эссенциальные фосфолипиды оказывают не больше положительного действия на функцию печени, чем плацебо. Также установлено, что эссенциальные фосфолипиды противопоказаны при острых и хронических вирусных гепатитах, поскольку могут приводить к усилению застоя желчи и увеличению цитолиза. Опубликованные научные работы, подтверждающие эффективность эссенциальных фосфолипидов, отсутствуют.

Но даже если пренебречь научной базой, то определенный эффект от применения эссенциальных фосфолипидов обеспечивается лишь при внутривенном введении препарата. Это связано с тем, что д. в. подвергается гидролизу в ЖКТ. Как вариант — капсулированные препараты (норма приема — 3 капсулы в день), но это приемлемо для человека и мелких домашних животных, тогда как на крупных производственных площадках МТК этот способ неприменим. Кроме того, фосфолипиды содержатся в компонентах корма: в составе жмыха (30–42 %) и шрота (до 1,5 %), в зерне (0,5 %). В целом животное вместе с кормами получает не менее 50 г фосфолипидов ежедневно. Для сравнения: дозировка в лечебных целях — 5–10 мг на килограмм живой массы, или примерно 3–6 г на корову.

Заключение специалистов ООО «Лабфарма»: лецитин обладает отличными эмульгирующими свойствами, повышает питательность рациона, это неплохой энергетик. Но рассматривать его в качестве гепатопротектора путем введения в корма для сельскохозяйственных животных не стоит, а внутривенное введение нетехнологично и очень затратно.

• **Витамины, микроэлементы, аминокислоты.** Холин — вещество, ранее относившееся к витаминам группы В (В₄), но впоследствии его «разжаловали» и он перестал быть витамином. Главное отличие холина от витаминов в том, что живые организмы могут производить его самостоятельно. В рубце коровы под действием микрофлоры холин разрушается на 90 %. Поэтому часто используется так называемый

защищенный холин. Холин хлорид находится в защитной оболочке из пальмового масла, что предотвращает его от разрушения в рубце жвачных животных. Он достигает кишечника, где капсула разрушается и холин становится доступным для всасывания. Кроме того, холин может образовываться в печени из аминокислоты метионин, поэтому дефицит холина крайне редко встречается в кормлении коров. Если у коров в рационе достаточно фосфолипидов (а если они получают комбикорм и шрот, то достаточно), то в большинстве случаев ткани и органы не испытывают в нем недостатка.

Роль холина заключается в защите клеточных мембран от разрушения, в снижении уровня холестерина в крови, в ноотропном и успокаивающем воздействии. Благодаря холину улучшается обмен веществ в нервных тканях, это вещество препятствует образованию камней в желчном пузыре, под его действием нормализуются масса тела и жировой обмен в организме. При дефиците холина невозможна нормальная работа нервной системы. Он влияет на обмен жиров, способствуя их утилизации. Когда холина в организме недостаточно, увеличивается масса тела, развивается гепатоз (ожирение печени), повышается уровень холестерина в крови.

В животноводстве холин, как правило, используется в составе премиксов. Некоторые компании позиционируют его в качестве гепатопротектора. На наш взгляд, в данном случае происходит подмена понятий. Холин принимает участие в жировом обмене, способствуя повышению молочной продуктивности, как, впрочем, десятки других веществ. Но участвовать в обмене веществ и защищать клетки печени — разный функционал. Достаточно задаться вопросом: сколько лекарственных гепатопротекторных препаратов на основе холина зарегистрировано в медицине? Ни одного.

Карнитин — витаминоподобное соединение, производное лизина и метионина, содержится почти во всех клетках организма. L-карнитин (активная форма карнитина) — кофактор многих биохимических реакций в организме животных. Карнитин играет важную роль в производстве энергии, переносит

токсичные соединения, вырабатываемые митохондриями. В организме большинства животных вырабатывается достаточное количество карнитина под потребность организма.

Биодоступность карнитина оценивается на уровне 5–18 %, значительная доля вещества разлагается бактериями в кишечнике. Тем не менее ВОЗ так и не подтвердила терапевтическое действие карнитина. В гуманной медицине не зарегистрировано ни одного гепатопротектора с карнитином. В то же время есть большое количество БАД с совершенно различным функционалом — от коррекции веса до стимуляции и восстановления работы печени.

Карнитин, безусловно, участвует в важных биохимических процессах в организме в качестве промежуточного продукта. Но таких промежуточных продуктов биохимических превращений тысячи. При патологических состояниях организма количество этих промежуточных продуктов может колебаться в сторону как увеличения, так и уменьшения. В современной медицине лекарственными средствами воздействуют сразу на комплекс биохимических процессов, запуская одновременно ряд восстановительных механизмов.

Главные **витамины и витаминоподобные вещества** для печени — В₁ (тиамин), В₂ (рибофлавин), В₄ (холин), В₆ (пиридоксин), В₈ (инозит), А (ретинол), С, Е (токоферол), К, N (липоевая кислота).

Для полноценного поддержания здорового состояния печени требуются магний, медь, цинк и селен.

Основные «гепатопротекторные» **аминокислоты** — метионин, адеметионин, орнитин. Метионин оказывает некоторое липотропное действие, повышает синтез холина, лецитина и других фосфолипидов, в некоторой степени способствует снижению содержания холестерина в крови и улучшению соотношения фосфолипиды/холестерин, уменьшению отложения нейтрального жира в печени.

Опять же, витамины, минералы, аминокислоты необходимы организму, но это скорее средства профилактики заболеваний. В случае, когда в результатах биохимических

Результаты производственного опыта применения желчных солей (гепатопротектор «Рунеон-Био») на базе СХФ ОАО «Слуцкий сыродельный комбинат»

Эффективность применения гепатопротектора «Рунеон-Био» (ООО «Лабфарма») оценивалась на основании анализа состояния обмена веществ коров исходя из результатов биохимического исследования крови.

1. До опыта (май 2023 года) — протокол исследований сыворотки крови на базе НИИ прикладной ветеринарной медицины и биотехнологии.

2. После опыта (октябрь 2023 года) — протокол исследований сыворотки крови на базе РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского».

Проводилось исследование крови от коров следующих групп: 0–20 дней лактации, до 200 дней лактации, сухостойных. Исследования проводили на комплексах МТК «Беличи», МТК «Знамя», МТК «Ваньковщина», МТК «Селище».

Анализ состояния обмена веществ у коров. При первом биохимическом исследовании крови коров в мае 2023 года у животных всех продуктивных групп на четырех комплексах были выявлены аналогичные нарушения. Например, нарушение функции печени разной интенсивности с преобладанием патологии желчевыведения и белоксинтезирующей функции печени.

Наибольший процент нарушений отмечен на МТК «Беличи», где структурное поражение печени (разрушение печеночных клеток), проявляющееся увеличением АЛТ, наблюдалось у 80–100 % коров во всех группах, нарушение желчевыведения, проявляющееся увеличением ГГТ, — у 20–60 % коров. Также зафиксировано повышение билирубина. Значительное снижение общего белка отмечено у 40–100 % животных, что говорит о неспособности печени синтезировать белок.

На остальных комплексах ситуация схожая. Структурное поражение печени наблюдалось у 20–60 % обследованных животных, нарушение желчевыведения — у 20–100 %, белоксинтезирующей функции печени — у 60–100 % коров во всех или отдельных группах.

У всех животных наблюдалось повышение лактата в крови, что является признаком ацидоза.

Второе биохимическое исследование крови коров проводили в октябре 2023 года. Кровь отбирали от животных из этих же групп. По результатам повторных исследований, состояние печени коров значительно улучшилось. Так, на МТК «Беличи», где наблюдалось наиболее сильное поражение печени, только у единичных животных отдельных групп (не более 20 % коров) остался повышенный билирубин. На остальных комплексах состояние печени коров также улучшилось. Нарушение печеночных показателей наблюдалось не во всех группах и только у единичных животных.

Подводя итог результатам опытов, отметим, что осуществленные с августа по октябрь мероприятия по улучшению состояния печени коров на МТК «Беличи», МТК «Знамя», МТК «Ваньковщина», МТК «Селище» привели к значительному улучшению состояния животных: количество коров со структурными поражениями печени уменьшилось в 4 раза — с 80 до 20 %; желчевыводящая и белоксинтезирующая функции печени восстановились у всех животных.

исследований крови обнаруживается нарушение работы печеночных ферментов (билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза), а при вскрытии печень «расползается» в руках, надо применять более эффективные препараты. Витаминные комплексы не альтернатива медикаментозному лечению, а дополнение к нему. Основной принцип их применения: не вместо гепатопротекторов, а вместе с гепатопротекторами.

• **Желчные кислоты.** Препараты на основе желчных кислот (холевая, дезоксихолевая, хенодезоксихолевая, урсодезоксихолевая кислоты) давно нашли применение в медицине («Аллохол», «Холензим», «Урдокса» и др.) и неплохо зарекомендовали себя в ветеринарии («Рунеон»). Желчные кислоты защищают клетки печени и восстанавливают структуру клеток, улучшают выработку и отток желчи, оказывают иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. Встраиваясь в мембраны клеток печени, они повышают ее устойчивость к неблагоприятному воздействию внешних и внутренних факторов (в том числе микотоксинов из кормов, эндотоксинов бактерий).

Урсодезоксихолевая кислота — единственный препарат, показавший эффективность при тяжелых холестатических заболеваниях печени (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит).

Желчные кислоты всасываются в кишечнике и попадают в печень, выводят токсины (в том числе антибиотики и микотоксины). При этом снижается токсическая нагрузка на печень и желчный пузырь, ускоряются процессы восстановления гепатоцитов (клеток печени).

Сами желчные кислоты обратно всасываются в кишечнике в кровь, через воротную вену с кровью вновь попадают в печень. Поэтому 85–90 % всего количества желчных кислот, попавших в печень, ранее уже «проходили» через кишечник.

В программе лечения печени важно, чтобы препарат не только обладал гепатопротекторным действием (защищал

клетки печени при токсических гепатитах, зернистой и жировой дистрофии печени и т. д.), но и стимулировал выработку и отток желчи, а также поступление желчных кислот из гепатоцитов в желчевыводящую систему. Это снижает токсическое воздействие желчи на мембраны клеток и предотвращает еще большее поражение печени. Нормальный отток и вывод желчи необходимы для здорового функционирования всего ЖКТ.

По нашему мнению, применение препаратов на основе желчных кислот («Рунеон-Био») — оптимальный выбор, т. к. в практике лечения желчные кислоты оказывают комплексное воздействие на работу печени, усиливая секрецию и отток желчи, и восстанавливают поврежденные клетки печени. Желчные кислоты являются сильными эмульгаторами, поэтому за счет лучшего использования жиров корма и нормализации жирового обмена повышается молочная продуктивность.

Выводы

Гепатопротекторы должны применяться во всех клинических ситуациях, сопровождающихся признаками повреждения печени (изменения в биохимии крови, несвоевременное выведение антибиотиков и т. д.).

При выборе гепатопротекторов следует учитывать доказательную базу их эффективности, проводить биохимические исследования крови до их использования и через 1–3 месяца после начала их применения.

В качестве препаратов выбора мы рекомендуем в первую очередь рассматривать средства с гепатопротекторным и желчегонным эффектом. Наиболее полно отвечают этим требованиям препараты на основе желчных кислот («Рунеон-Био»).

Рунеон ЛФ



ссылка на инструкцию

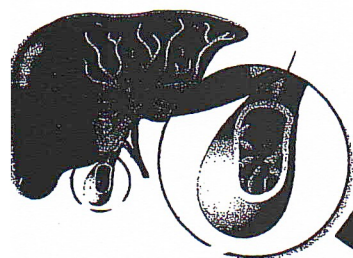
0,7-1,0 кг/т
комбикорма

0,5-0,7 кг/т
комбикорма

1,0-1,2 кг/т
комбикорма

0,5-0,7 кг/т
комбикорма

Скорая помощь для печени



Состав:

желчные кислоты массовой долей 9%:

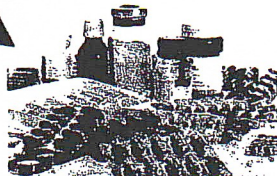
- холевая кислота
- дезоксихолевая кислота
- хенодезоксихолевая кислота

наполнитель (крошка диатомитовая)



ускоряет выведение антибиотиков, микотоксинов, ингибиторов

восстанавливает клетки печени, нормализует выведение желчи



Применение: путем добавления в комбикорм, премикс и кормосмесь.