

# ВЕТЕРИНАРИЯ И ЗООТЕХНИЯ

УДК 619:616.36-003.826:636.2  
DOI: 10.53083/1996-4277-2026-259-5-35-39

А.В. Требухов  
A.V. Trebukhov

## СТАДИЙНОСТЬ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ У КОРОВ: ОТ НАЧАЛЬНОЙ КОМПЕНСАЦИИ ДО ДЕКОМПЕНСАЦИИ

### STAGING THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL LIVER CHANGES IN METABOLIC DYSFUNCTION IN COWS: FROM INITIAL COMPENSATION TO DECOMPENSATION

**Ключевые слова:** кетоз, жировая дистрофия печени, коровы, диагностика, стадии развития.

Кетоз (ацетонемия) одно из широко распространенных метаболических заболеваний коров, наносящих значительный экономический ущерб из-за снижения продуктивности и преждевременной выбраковки животных. Ключевым звеном патогенеза выступает жировая дистрофия печени, развивающаяся вследствие энергетического дисбаланса и нарушения утилизации жирных кислот. Несмотря на изученность проблемы, взаимосвязь между фракциями кетоновых тел и конкретными стадиями морфологических изменений паренхимы печени остается недостаточно раскрытой. Цель исследования – анализ зависимости между концентрацией кетоновых тел в периферической крови и морфологическими изменениями в ткани печени у коров, больных кетозом. В ходе гистологических и биохимических исследований установлена стадийность декомпенсации функций печени при кетозе. На начальной (функциональной) стадии при сохранной структуре органа зафиксированы пиковые значения общего количества кетоновых тел (ОКТ) до 3,8 ммоль/л и бета-оксибутирата (ВНВ) до 2,95 ммоль/л при коэффициенте ВНВ/АсАс 3,3-4,4. При переходе к структурным изменениям (центролобулярная дистрофия) наблюдается крупнокапельное ожирение в центре долек. В стадии тотальной дистрофии происходят массовое разрушение ядер гепатоцитов и разрастание соединительной ткани. При этом уровень ОКТ и соотношение ВНВ/АсАс закономерно снижаются до 2,02 ммоль/л и до 1,3 соответственно, а концентрация ацетоуксусной кислоты (АсАс) достигает максимума – 1,15 ммоль/л. Выявлен метаболический парадокс: рост показателей глюкозы и щелочного резерва при

глубокой деструкции органа до физиологического уровня. Тяжесть кетоза и стадия жировой дистрофии печени находятся в обратной зависимости от уровня кетонемии. Снижение концентрации ОКТ на фоне критического роста ацетоуксусной кислоты является неблагоприятным прогностическим признаком, указывающим на утрату паренхимой органа своей метаболической активности и наступление стадии декомпенсации.

**Keywords:** ketosis, fatty liver, cows, diagnosis, stages of development.

Ketosis (acetonemia) is one of the widespread metabolic diseases in cows causing significant economic damage due to reduced productivity and premature culling of animals. Fatty liver disease which develops as a result of energy imbalance and impaired utilization of fatty acids is a key link in the pathogenesis. Despite the sufficient study of the problem, the relationship between the fractions of ketone bodies and specific stages of morphological changes in the liver parenchyma remains understudied. The research goal was to analyze the relationship between the concentration of ketone bodies in peripheral blood and morphological changes in liver tissue in cows with ketosis. Histological and biochemical studies revealed the stages of decompensation of liver function in ketosis. At the initial (functional) stage with the preserved structure of the organ, the peak values of the total number of ketone bodies were recorded up to 3.8 mmol L and beta-hydroxybutyrate (BHB) up to 2.95 mmol L with a coefficient of BHB/AcAs of 3.3-4.4. During the transition to structural changes (centrolobular dystrophy), large-drop liposis is observed in the center of the lobules. At the stage of total dystrophy, multiple destruction of hepatocyte nuclei and proliferation of con-

nective tissue occur. At the same time, the total number of ketone bodies level and the BHB/AcAs ratio naturally decrease to 2.02 mmol L and 1.3, respectively, and the concentration of acetoacetic acid (AcAc) reaches its maximum of 1.15 mmol L. A metabolic paradox was revealed: increase of glucose and alkali reserve levels to a physiological level at deep organ destruction. The se-

verity of ketosis and the stage of fatty liver disease are inversely related to the level of ketonemia. Decrease of the total number of ketone bodies against the background of a critical increase of acetoacetic acid is an unfavorable prognostic sign indicative of the loss of metabolic activity by the parenchyma of the organ and the onset of decompensation.

**Требухов Алексей Владимирович**, д.в.н., доцент, зав. кафедрой терапии и фармакологии, ФГБОУ ВО Алтайский ГАУ, г. Барнаул, Российская Федерация, e-mail: aleks\_tav@mail.ru.

**Trebukhov Aleksey Vladimirovich**, Dr. Vet. Sci., Assoc. Prof., Altai State Agricultural University, Barnaul, Russian Federation, e-mail: aleks\_tav@mail.ru.

### Введение

Одним из широко распространённых метаболических заболеваний, которое наносит значительный экономический ущерб животноводческим хозяйствам, является кетоз (ацетонемия). Основной ущерб складывается из-за снижения продуктивности, репродуктивной функции и преждевременной выбраковки животных [1, 2]. Особую актуальность проблема приобретает в зимне-стойловый период, когда дисбаланс энергии в рационе и недостаток легкоусвояемых углеводов провоцируют развитие негативных метаболических изменений [3, 4].

При этом ключевым патогенетическим звеном кетоза выступает жировая дистрофия печени, которая развивается вследствие избыточного поступления жирных кислот в орган и нарушения их утилизации [5-7]. Следует отметить, что у высокопродуктивных коров даже субклинические формы кетоза могут приводить к серьёзным морфофункциональным изменениям в печени, снижая её детоксикационную и метаболическую функции [8].

Несмотря на многочисленные исследования, взаимосвязь между концентрацией отдельных фракций кетоновых тел в крови (бета-оксимасляной кислоты (BHB), ацетона и ацетоксусной кислоты (AcAc)) и степенью морфологических изменений в печени остаётся недостаточно изученной. В частности, не до конца выяснено, как изменение соотношения фракций кетоновых тел (BHB/AcAc) коррелирует с развитием крупнокапельной или мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов [9]. Уточнение этих закономерностей позволит совершенствовать диагностику и мониторинг кетоза, а также разрабатывать более эффективные стратегии профилактики и лечения [10].

Зарубежные исследования последних лет подтверждают, что ранняя диагностика кетоза

на основе биохимических маркеров может существенно повысить эффективность прогнозирования кетоза в молочном скотоводстве. Так, в исследованиях Smith et al. (2021) показано, что мониторинг уровня BHB и неэтерифицированных жирных кислот (NEFA) позволяет выявить животных с риском развития кетоза ещё до появления клинических признаков [2]. По данным Müller et al. (2020), отмечается прямая зависимость между уровнем AcAc в крови и степенью липидной инфильтрации гепатоцитов [11].

**Целью** исследования является анализ зависимости между концентрацией кетоновых тел в периферической крови и морфологическими изменениями в ткани печени у коров, больных кетозом.

### Материалы и методы исследования

Экспериментальная часть работы выполнялась на базе племенного хозяйства г. Барнаула в завершающий период зимне-стойлового содержания животных. Исследование проводилось на коровах черно-пестрой породы (возрастная группа 4-7 лет, живая масса 435-530 кг). Группы формировались по принципу аналогов из числа коров с подтвержденным диагнозом – кетоз (ацетонемия). Первичный отбор коров осуществляли путем экспресс-анализа мочи на наличие кетоновых тел с применением индикаторных полосок Кетоглюк. В дальнейшем диагноз верифицировали в лабораторных условиях с помощью йодометрического определения концентрации кетоновых тел в сыворотке крови. Гистологический материал (образцы печени размером 1x1 см) извлекали непосредственно после убоя и обескровливания животных. Для фиксации тканей применяли 10%-ный нейтральный раствор формалина. Изготовление парафиновых срезов толщиной 5-10 мкм производилось на микротоме МПС-2. В качестве основного ме-

тогда окрашивания использовали гематоксилин и эозин. Морфологический анализ препаратов выполняли на триокулярном микроскопе Micros (Австрия), оснащенном системой видеозахвата MC-200. Комплексное обследование животных перед убоем включало оценку клинического статуса (общее состояние, термометрия, ЧСС, ЧДД, моторика рубца), а также биохимический профиль крови (глюкоза, щелочной резерв, фракционный состав кетоновых тел). Первичный массив данных обрабатывали в модуле «Анализ данных» пакета Microsoft Excel, используя функции параметрической статистики. Сравнительный анализ средних величин проводили по методу Стьюдента для зависимых совокупностей, считая различия доказанными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследований

Критериями патологии служили уровень общих кетоновых тел (ОКТ) свыше 1,033 ммоль/л, а также смещение соотношения фракций (бета-оксибутирата к сумме ацетона и ацетоуксусной кислоты) ниже показателя 6:1. Микроскопический анализ тканей печени у коров с диагностированным кетозом выявил неоднородную гистологическую структуру. При световой микроскопии образцов было установлено, что у ряда животных дольчатое строение органа сохранено, однако интенсивность окрашивания варьируется: центральные зоны долек выглядят светлее периферических. В краевых участках долек балочная (трабекулярная) структура не нарушена. В то же время в центре визуализируются признаки крупнокапельного ожирения, тогда как на

периферии клетки сохраняют свою целостность, проявляя лишь очаговую мелкокапельную липидную инфильтрацию. Гепатоциты, перегруженные жиром, увеличены в размере, а их ядра смещены к оболочке.

У отдельных исследованных коров зафиксированы деформация и сморщивание клеточных ядер. Цитоплазма в таких клетках сохраняется лишь в виде тонкого слоя вдоль мембраны. В наиболее тяжелых случаях липиды полностью замещают внутреннее содержимое клетки, что ведет к деструкции как ядра, так и протоплазмы.

Следует отметить, что встречались случаи тотального распространения жировых включений, охватывающего как центральные, так и периферические сегменты долек. В этих случаях наблюдались дезорганизация трабекулярного строения и разрастание элементов соединительной ткани. Несмотря на выраженную инфильтрацию, структуры печеночных триад (междольковый аппарат) оставались без патологических изменений. В то же время у части больных коров явные признаки жирового перерождения при световой микроскопии не обнаруживались. Результаты морфологического исследования и классификации состояния печени у коров при кетозе представлены в таблице.

Анализ корреляций подтвердил наличие прямой связи между тяжестью морфологических изменений в печени и биохимическими показателями крови: чем выше уровень ОКТ и ниже щелочной резерв в крови, тем более выражены деструктивные процессы в паренхиме печени, а именно переход от I ко II группе (таб.).

Таблица

**Морфологическая классификация состояния печени у коров при кетозе (по результатам световой микроскопии)**

Группа животных	Характер гистологических изменений	Особенности структуры гепатоцитов	Состояние долек и стромы
I группа (центролобулярная дистрофия)	Крупнокапельная жировая инфильтрация преимущественно в центре долек	Гепатоциты увеличены, ядра смещены к периферии. На периферии – мелкокапельная дистрофия	Трабекулярное (балочное) строение на периферии сохранено. Окраска долек неравномерная
II группа (тотальная дистрофия)	Сочетание крупнокапельной центролобулярной и диффузной (тотальной) дистрофии	Массовое разрушение ядер и цитоплазмы. Жир полностью заполняет объем клеток	Нарушение трабекулярного строения. Разрастание соединительной ткани. Триады без изменений
III группа (без видимых изменений)	Выраженная жировая инфильтрация при световой микроскопии не обнаруживается	Структура клеток визуально сохранена в пределах нормы	Анатомическое строение долек соответствует физиологической норме

Сопоставляя данные биохимического исследования, выявили обратную зависимость между тяжестью поражения печени и уровнем кетонемии. Пиковые значения ОКТ (до 3,8 ммоль/л) и ВНВ (до 2,95 ммоль/л) при высоком коэффициенте ВНВ/АсАс (3,3-4,4) характерны для коров без видимых признаков дистрофии.

С углублением патологии (центролобулярная, а затем тотальная дистрофия) концентрация ОКТ и соотношение ВНВ/АсАс закономерно снижаются (до 2,02 ммоль/л и 0,9-1,3 соответственно), в то время как уровень АсАс достигает максимума относительно всех групп (1,02-1,15). Рост ацетоуксусной кислоты и ацетона, свидетельствует о глубоком сбое метаболических циклов в паренхиме.

Показатели глюкозы и щелочного резерва имели минимальные значения ( $1,68 \pm 0,3$  и  $13,66 \pm 1,05$  ммоль/л) у животных с сохранной структурой печени. Их парадоксальный рост при тотальном жировом перерождении объясняется резким снижением окислительно-восстановительной активности органа и замедлением поступления недоокисленных продуктов в системный кровоток.

Указанные изменения в гистологической структуре печени и биохимических показателях крови объясняются патогеническими процессами, развивающимися при кетозе и отражающими стадийность декомпенсации функций печени.

Первая стадия (функциональная): высокие уровни ОКТ и ВНВ при сохранной структуре органа свидетельствуют об активном кетогенезе, как адаптивном ответе на энергетический дефицит. Печень еще сохраняет способность к переработке метаболитов.

Вторая стадия (структурная): снижение концентрации ОКТ и ВНВ на фоне роста АсАс, при развитии жировой инфильтрации указывает на блокировку ферментативных путей превращения ацетоуксусной кислоты. Накопление АсАс становится маркером тяжелого повреждения митохондрий гепатоцитов.

Третья стадия (метаболический парадокс): характеризуется относительно низким уровнем ОКТ (около 2,5 ммоль/л) и коэффициентом ВНВ/АсАс (около 1,1) и наибольшей концентрацией АсАс из всех стадий. При этом более высокий уровень глюкозы и щелочного резерва, соответствующий обычно физиологическим пределам (соответственно 2,2-3,3 и 19-27 ммоль/л), по сравнению с 1-й и 2-й стадиями, при тоталь-

ном жировом перерождении не является благоприятным признаком. Напротив, это следствие значительного повреждения печени, в результате которого происходит снижение её окислительно-восстановительного потенциала, снижение способности эффективно захватывать промежуточные продукты обмена из крови.

Таким образом, снижение уровня кетонемии на поздних стадиях гепатоза является прогностически неблагоприятным признаком, указывающим на утрату паренхимой органа своей метаболической активности.

### Заключение

Исследование показало, что тяжесть кетоза и стадия жировой дистрофии печени находятся в обратной зависимости от уровня кетонемии: максимальное содержание ОКТ и ВНВ характерно для начальных стадий при сохранной структуре органа, в то время как диффузный стеатоз печени (тотальная жировая дистрофия) сопровождается снижением этих показателей при критическом росте ацетоуксусной кислоты (до 1,15 ммоль/л). Парадоксальное повышение уровней глюкозы и щелочного резерва на фоне глубокой деструкции печени свидетельствует о метаболическом коллапсе и утрате органом способности к утилизации продуктов обмена, что делает снижение ацетонемии при выраженном гепатозе неблагоприятным прогностическим признаком.

### Библиографический список

1. Донник, И. М. Диагностика и профилактика кетоза у коров / И. М. Донник, О. Г. Лоретц. – Текст: непосредственный // Аграрный вестник Урала. – 2017. – № 12. – С. 34-38.
2. Smith, J. R., Davis L. M., Wilson K. P. (2021). Early detection of subclinical ketosis in dairy cows: biomarkers and economic impact. *Journal of Dairy Science*. 104 (5): 5678–5689.
3. Требухов, А. В. Некоторые показатели обмена веществ в околооотельном периоде у молочных коров при ацетонемии / А. В. Требухов. – DOI 10.31677/2311-0651-2022-36-2-66-71. – Текст: непосредственный // Инновации и продовольственная безопасность. – 2022. – № 2 (36). – С. 66-71.
4. Васильев, А. А. Биохимические маркеры кетоза у крупного рогатого скота / А. А. Васильев, И. И. Калюжный. – Текст: непосредственный // Ветеринарный врач. – 2020. – № 2. – С. 22-27.

5. Баженова, Н. Б. Метаболические нарушения у высокопродуктивных коров в переходный период / Н. Б. Баженова. – Текст: непосредственный // Сельскохозяйственная биология. – 2019. – Т. 54, № 3. – С. 512-520.

6. Кетоз коров и телят: учебное пособие / А. В. Требухов, А. А. Эленшлегер, С. П. Ковалев [и др.]. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 132 с. – Текст: непосредственный.

7. Требухов, А. В. Нарушение липидного обмена у коров до и после отела / А. В. Требухов. – DOI 10.31677/2311-0651-2019-23-1-67-70. – Текст: непосредственный // Инновации и продовольственная безопасность. – 2019. – № 1 (23). – С. 67-70.

8. Шушлебин, В. И. Субклинический кетоз у коров: диагностика и лечение / В. И. Шушлебин. – Текст: непосредственный // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2018. – № 4. – С. 18-23.

9. Грачёва, О. А. Показатели печёночных маркеров сыворотки крови при кетозе коров / О. А. Грачёва, Д. М. Мухутдинова, Д. Р. Армиров. – Текст: непосредственный // Учёные записки Казанской академии ветеринарной медицины. – 2017. – № 2 (230). – С. 67-71.

10. Личук, Н. Г. Функциональное состояние печени молочных коров при кетозе после применения кормовой добавки «Нормотел» / Н. Г. Личук, Л. Г. Сливинская, А. В. Березовский. – Текст: непосредственный // Учёные записки Витебской ордена «Знак Почёта» государственной академии ветеринарной медицины. – 2016. – № 3 (52). – С. 57-62.

11. Müller, H., Weber S., Fischer T. (2020). Metabolic profiling in dairy cattle: linking ketone bodies to liver function. *Animal*. 14 (8): 1675–1683.

## References

1. Donnik, I. M. Diagnostika i profilaktika ketoza u korov / I. M. Donnik, O. G. Lorets // Agrarnyy vestnik Urala. – 2017. – No. 12. – S. 34–38.

2. Smith, J. R., Davis L. M., Wilson K. P. (2021). Early detection of subclinical ketosis in dairy

cows: biomarkers and economic impact. *Journal of Dairy Science*. 104 (5): 5678–5689.

3. Trebukhov, A. V. Nekotorye pokazateli obmena veshchestv v okolootelnom periode u molochnykh korov pri atsetonemii / A. V. Trebukhov // Innovatsii i prodovolstvennaya bezopasnost. – 2022. – No. 2 (36). – S. 66-71. – DOI 10.31677/2311-0651-2022-36-2-66-71.

4. Vasilev, A. A. Biokhimicheskie markery ketoza u krupnogo rogatogo skota / A. A. Vasilev, I. I. Kalyuzhnyy // Veterinarnyy vrach. – 2020. – No. 2. – S. 22–27.

5. Bazhenova, N. B. Metabolicheskie narusheniya u vysokoproduktivnykh korov v perekhodnyy period / N. B. Bazhenova // Selskokhozyaystvennaya biologiya. – 2019. – Т. 54, No. 3. – С. 512–520.

6. Trebukhov, A.V. Ketoz korov i telyat: uchebnoe posobie / A. V. Trebukhov, A. A. Elenshleger, S. P. Kovalev [i dr.]. – Sankt-Peterburg: Lan, 2022. – 132 s.

7. Trebukhov, A. V. Narushenie lipidnogo obmena u korov do i posle otela / A. V. Trebukhov // Innovatsii i prodovolstvennaya bezopasnost. – 2019. – No. 1 (23). – S. 67-70. – DOI 10.31677/2311-0651-2019-23-1-67-70.

8. Shushlebin, V. I. Subklinicheskiy ketoz u korov: diagnostika i lechenie / V. I. Shushlebin // Veterinariya selskokhozyaystvennykh zhivotnykh. – 2018. – No. 4. – S. 18–23.

9. Gracheva, O. A. Pokazateli pechenochnykh markerov syvorotki krovi pri ketoze korov / O. A. Gracheva, D. M. Mukhutdinova, D. R. Armirov // Uchenye zapiski Kazanskoy akademii veterinarnoy meditsiny. – 2017. – No. 2 (230). – S. 67-71.

10. Lichuk, N. G. Funktsionalnoe sostoyanie pecheni molochnykh korov pri ketoze posle primeniya kormovoy dobavki “Normotel” / N. G. Lichuk, L. G. Slivinskaya, A. V. Berезovskiy // Uchenye zapiski Vitebskoy ordena “Znak Pocheta” gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny. – 2016. – No. 3 (52). – S. 57-62.

11. Müller, H., Weber S., Fischer T. (2020). Metabolic profiling in dairy cattle: linking ketone bodies to liver function. *Animal*. 14 (8): 1675–1683.

