

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ПАТОГЕНЕЗІ, ДІАГНОСТИЦІ ТА КОНТРОЛІ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ГЕПАТОПАТІЇ СОБАК

Д. В. Морозенко¹, О. П. Тимошенко^{2,3}

¹ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України»

²Луганський національний аграрний університет,

³Харківська державна зооветеринарна академія

У статті розглянуто питання патогенетичної та діагностичної ролі показників стану сполучної тканини за гепатопатії собак на основі визначення у сироватці крові вмісту глікопротеїнів, сіалових кислот, загальних хондроїтинсульфатів та фракцій глікозаміногліканів (хондроїтин-6-сульфат, хондроїтин-4-сульфат, гепарансульфат), а також рівня екскреції із сечею оксипроліну та уронових кислот. За гепатопатії в собак відбувається зростання вмісту в сироватці крові глікопротеїнів — на 80,6 %, сіалових кислот — на 62,7, хондроїтинсульфатів — на 97,9, загальних глікозаміногліканів — на 27,4 % за рахунок хондроїтин-6-сульфату, хондроїтин-4-сульфату і гепарансульфату. Рівень екскреції оксипроліну збільшується на 87,0, уронових кислот — на 39,2 %. З'ясовано, що зростання сполучнотканинних показників свідчить про розвиток фіброзу печінки у собак за гепатопатії, що підтверджується відсутністю повної нормалізації частини маркерів обміну колагену і протеогліканів після проведення лікування.

Ключові слова: БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ, СПОЛУЧНА ТКАНИНА, СОБАКИ, ГЕПАТОПАТІЯ, ФІБРОЗ ПЕЧІНКИ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ

Захворювання печінки значно розповсюджені серед дрібних домашніх тварин, що підтверджується результатами досліджень вітчизняних та іноземних авторів [1–4]. За даними літератури, у собак найчастіше діагностують наступні хвороби печінки: гострий і хронічний гепатит, множинні новоутворення [5–7] і фіброз печінки [8], гепатодистрофію [9, 10], медикаментозний гепатит та запальні ідіопатичні захворювання печінки [11]. Оскільки у ветеринарній медицині класифікація хвороб печінки в собак на сьогодні є до кінця з'ясованою, нами було прийнято рішення застосовувати синдромний підхід до діагностики патологій печінки. В основу цього підходу було покладено 4 клініко-біохімічні синдроми — цитолітичний, синдром холестази, гепатодепресивний та мезенхімально-запальний [12]. На нашу думку, найбільш обґрунтованим з точки зору практичної ветеринарної медицини для визначення патології печінки в собак є поняття *гепатопатія* — це токсико-запальне та дистрофічне ураження печінки, яке розвивається внаслідок дії ряду факторів, причому перебіг захворювання визначається тривалістю дії цих факторів на організм та клінічними симптомами хвороби [13]. Одним із провідних патологічних процесів за хронічних захворювань печінки у собак є фіброз, який виникає внаслідок дистрофії і запалення її паренхіми, причому він розвивається незалежно від етіології хвороби і характеризується збільшенням вмісту колагену, глікопротеїнів та протеогліканів в екстрацелюлярному матриксі тканини печінки [8, 14]. За результатами досліджень Б. Шулуток [15], фіброз печінки — процес, який супроводжує багато патологічних станів печінки, однак саме фіброз є головною характеристикою захворювання. Згодом фіброз закінчується проростанням сполучної тканини з утворенням септ, тобто, формується цироз. Таким чином, трансформація печінкових часточок закінчуються їх руйнуванням. Клініко-біохімічними індикаторами мезенхімально-запального синдрому, який призводить до фіброзу, є такі показники, як імінокислота оксипролін плазми крові та сечі і проколаген-III-пептид.

У ветеринарній медицині метаболізм та зміни сполучної тканини у печінці свійських тварин в нормі та за патології вивчено недостатньо. У працях Д. В. Кібкала [16–18] на основі експериментального моделювання гострого токсичного гепатиту та цирозу печінки у білих щурів та вивчення патогенезу спонтанної гепатодистрофії і цирозу печінки в корів було обґрунтовано доцільність використання біохімічних показників стану сполучної тканини (оксипроліну, тирозину, гексозамінів, гексуринових кислот та фракцій глікозаміногліканів у тканині печінки; глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів та фракцій ГАГ у сироватці крові) для діагностики захворювань печінки ВРХ. Було з'ясовано, що найвищий вміст оксипроліну у тканині печінки щурів і корів спостерігався за цирозу печінки і гепатодистрофії. На сьогодні майже відсутні наукові роботи, присвячені вивченню стану біополімерів сполучної тканини в собак та котів для діагностики захворювань печінки. У поодиноких наукових працях М. Juki et al. та А. [Mackiewicz](#) et al. [19, 20] розглянуто питання застосування в діагностиці захворювань печінки специфічного біохімічного маркера — α -1-кислого глікопротеїну. Було з'ясовано, що вміст цього компонента у сироватці крові собак із гострим перебігом гепатопатій значно зростає, тоді як за хронічного є помірним. Таким чином, сироватковий рівень α -1-кислого глікопротеїну може бути корисним діагностичним маркером запальних захворювань внутрішніх органів у собак, а також може слугувати диференціальним тестом хронічних і гострих стадій хвороби. Існує значна кількість робіт, присвячених патогенезу, діагностиці та лікуванню хронічного гепатиту в собак, морфологічною основою якого є фіброз та хронічне запалення. Разом з тим, не приведено жодного біохімічного маркера фіброзу печінки в собак та котів, який можна рекомендувати для діагностики хронічних гепатопатій. Таким чином, *метою* нашої роботи було встановлення змін біохімічних маркерів обміну сполучної тканини за гепатопатії собак та визначення їх ролі у патогенезі фіброзу печінки і контролі ефективності лікування тварин.

Матеріали і методи

Дослідження проводили на базі клініки ветеринарної медицини «Пес + Кіт» м. Харкова (ліцензія АВ 318945 від 09.07.2007 р.), відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» (свідоцтво про атестацію — 100–2890/2008 від 16.06.2008 р.). Хворим собакам різного віку і порід, які поступали до ветеринарної клініки, (n=20) було проведено клінічне дослідження, УЗД печінки та жовчних шляхів, загальноклінічне та біохімічне дослідження крові, загальноклінічне дослідження сечі, на основі чого було встановлено діагноз гепатопатія. Концентрацію у сироватці крові глікопротеїнів визначали за методом Штейнберга-Доценка, сіалових кислот — за Гессом, хондроїтинсульфатів — за методом Nemeth-Csoka в модифікації Л. І. Слуцького, вміст у сечі оксипроліну — за реакцією з хлораміном Б, уронових кислот — за реакцією з карбазолом [21]. Лікування тварин проводили за наступною схемою: гепави-кел (розчин для ін'єкцій) — по 1 мл на 10 кг маси тіла підшкірно 1 раз на добу — 7 днів; хофітол (капсули) — по 1 капсулі на 20 кг маси тіла 2 рази на добу — 21 день; тіопротектин (таблетки) — по 1 таблетці на 20 кг маси тіла тварин — 21 день; сілібор (таблетки 40 мг) — по 1 таблетці на 10 кг маси тіла 2 рази на добу — 30 днів, дієтотерапія — Royal Canin Hepatic — згідно з відповідним дозуванням — 30 днів. Контроль ефективності лікування здійснювали через 30 діб після початку проведення терапевтичних заходів.

Результати й обговорення

За гепатопатії собак було визначено зміну концентрації глікопротеїнів у сироватці крові від $0,62 \pm 0,02$ у здорових тварин до $1,12 \pm 0,06$ г/л, що на 80,6 % вище за здорових

собак ($p < 0,001$). Це може бути зумовлено підвищенням синтезу глікопротеїнів у печінці внаслідок розвитку гепатопатії. Зростання концентрації сіалових кислот на 62,7 % вказує на важкий ступінь запально-деструктивного процесу у печінці, адже їх концентрація корелює із ступенем важкості патологічного процесу в стромі печінки та визначає перебіг захворювання (табл. 1).

Порушення функціонального стану печінки та мезенхімально-запальний синдром за її ураження може характеризуватися також зміною метаболізму глікозаміногліканів, що зумовлено деградацією основної маси ГАГ у печінці [22–24]. Зростання концентрації хондроїтинсульфатів у сироватці крові собак за гепатопатії від $0,196 \pm 0,007$ до $0,380 \pm 0,021$ г/л ($p < 0,001$) зумовлюється порушенням катаболізму та накопиченням протеогліканів у печінці за розвитку запального процесу. Це підтверджувалося збільшенням вмісту загальних ГАГ на 27,4 % ($p < 0,001$) за рахунок всіх фракцій. Концентрація хондроїтин-6-сульфату збільшилася на 21,6 % ($p < 0,05$), хондроїтин-4-сульфату — 28,6 ($p < 0,05$), гепарансульфату — 54,5 % ($p < 0,01$). Такі зміни вмісту ГАГ у сироватці крові хворих на гепатопатію собак зумовлені активізацією механізмів фіброгенезу в екстрацелюлярному матриксі печінки. Тому визначення концентрації хондроїтинсульфатів та фракційного складу ГАГ за гепатопатії в собак є маркерами порушень стану сполучної тканини печінки і можуть мати важливе клініко-діагностичне та прогностичне значення. На нашу думку, ці біохімічні тести можуть слугувати важливими прогностичними і діагностичними критеріями за хвороб печінки різного генезу, особливо за важких запально-деструктивних патологій, які супроводжуються її фіброзом.

Важливе діагностичне значення за гепатопатій має порушення метаболізму колагену IV типу, який переважає у тканині печінки [25–27]. Оцінка ступеня катаболізму колагену в печінці людини і тварин проводять за концентрації у тканинах та біологічних рідинах його основного метаболіту — оксипроліну [28–30].

Таблиця 1

Біохімічні показники стану сполучної тканини у собак за гепатопатії

Показники	Біометричні показники	Клінічно здорові тварини, n=15	Хворі тварини, n=20
Глікопротеїни, г/л	Lim	0,40–0,72	0,77–2,03
	M±m	0,62±0,02	1,12±0,06 ***
Сіалові кислоти, ммоль/л	Lim	1,38–2,70	1,90–4,72
	M±m	2,09±0,11	3,40±0,15 ***
Хондроїтинсульфати, г/л	Lim	0,142–0,255	0,264–0,617
	M±m	0,196±0,007	0,380±0,021 ***
Загальні ГАГ, ум. од.	Lim	16,6–27,9	20,0–29,5
	M±m	20,1±0,70	25,6±0,64 ***
Хондроїтин-6-сульфат, ум. од.	Lim	9,5–17,8	10,9–17,4
	M±m	11,6±0,58	14,1±0,46 *
Хондроїтин-4-сульфат, ум. од.	Lim	5,0–7,6	5,4–11,8
	M±m	6,3±0,25	8,1±0,37 *
Гепарансульфат, ум. од.	Lim	1,0–3,9	2,2–4,0
	M±m	2,2±0,24	3,4±0,11 **
Оксипролін сечі, мг/л	Lim	13,0–66,0	39,0–89,0
	M±m	35,3±4,20	66,0±2,65 ***
Уронові кислоти сечі, мг/л	Lim	3,4–10,3	4,9–12,7
	M±m	7,4±0,64	10,3±0,44 *

Примітка: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ порівняно з клінічно здоровими

У собак за гепатопатії вміст оксипроліну в сечі становив $66,0 \pm 2,65$ мг/л, що на 87,0 % вище за показник у клінічно здорових тварин ($p < 0,001$). При цьому екскреція уронових кислот збільшувалася на 39,2 % порівняно з клінічно здоровими тваринами ($p < 0,05$). Зміни

екскреції оксипроліну свідчать про порушення катаболізму колагену в печінці собак за гепатопатії, що може слугувати критерієм фіброгенезу. Зростання концентрації в сечі уронових кислот, можливо, є як наслідком ендогенної інтоксикації за патології печінки, так і деструкції протеогліканів, оскільки уронові кислоти є кінцевими метаболітами ГАГ.

Вміст глікопротеїнів у сироватці крові тварин після курсу лікування зменшився на 37,5 % (від $1,12 \pm 0,06$ до $0,70 \pm 0,02$ г/л), концентрація сіалових кислот — на 38,8 % порівняно з показником до початку лікування ($p < 0,001$). Така динаміка даних показників свідчить про зменшення активності запального процесу в печінці собак під час лікування гепатопатії. Але слід відзначити, що рівень сироваткових глікопротеїнів у собак наприкінці місячного курсу лікування не досяг середнього показника у клінічно здорових тварин ($0,62 \pm 0,02$ г/л). Це підтверджує перехід гострого запального процесу в печінці за гепатопатії у хронічну форму. Однак нормалізація концентрації сіалових кислот (у здорових тварин — $2,09 \pm 0,11$ ммоль/л) говорить про відсутність важких патологічних змін у печінці та визначає сприятливий прогноз наприкінці лікування гепатопатії в собак. Вміст хондроїтинсульфатів у сироватці крові тварин після курсу лікування становив $0,236 \pm 0,007$ г/л, що на 37,9 % менше за показник до початку лікування — $0,380 \pm 0,021$ г/л ($p < 0,001$). Але слід відзначити, що концентрація хондроїтинсульфатів наприкінці лікування була більше ($p < 0,05$) за клінічно здорових тварин — $0,196 \pm 0,007$ г/л. При цьому зниження концентрації загальних ГАГ на 10,2 % відбувалося за рахунок хондроїтин-6-сульфату, а вміст хондроїтин-4-сульфату та гепарансульфату в сироватці крові тварин наприкінці лікування не змінився (табл. 2).

Таблиця 2

Біохімічні показники стану сполучної тканини за гепатопатії собак під час лікувальних заходів

Показники	Біометричні показники	Клінічно здорові, n=15	Протягом курсу лікування, n=20	
			до початку лікування	через 30 днів
Глікопротеїни, г/л	Lim	0,40–0,72	0,77–2,03	0,64–0,98
	M±m	$0,62 \pm 0,02$	$1,12 \pm 0,06$	$0,70 \pm 0,02$ ***
Сіалові кислоти, ммоль/л	Lim	1,38–2,70	1,90–4,72	1,50–2,42
	M±m	$2,09 \pm 0,11$	$3,40 \pm 0,15$	$2,08 \pm 0,10$ ***
Хондроїтинсульфати, г/л	Lim	0,142–0,255	0,264–0,617	0,180–0,270
	M±m	$0,196 \pm 0,007$	$0,380 \pm 0,021$	$0,236 \pm 0,007$ *** ◇
Загальні ГАГ, ум. од.	Lim	16,6–27,9	20,0–29,5	18,7–27,7
	M±m	$20,1 \pm 0,70$	$25,6 \pm 0,64$	$23,0 \pm 0,49$ *
Хондроїтин-6-сульфат, ум. од.	Lim	9,5–17,8	10,9–17,4	8,5–17,6
	M±m	$11,6 \pm 0,58$	$14,1 \pm 0,46$	$12,2 \pm 0,48$ *
Хондроїтин-4-сульфат, ум. од.	Lim	5,0–7,6	5,4–11,8	5,5–10,0
	M±m	$6,3 \pm 0,25$	$8,1 \pm 0,37$	$7,4 \pm 0,28$
Гепарансульфат, ум. од.	Lim	1,0–3,9	2,2–4,0	2,3–4,5
	M±m	$2,2 \pm 0,24$	$3,4 \pm 0,11$	$3,4 \pm 0,13$ ◇
Оксипролін сечі, мг/л	Lim	13,0–66,0	39,0–89,0	42,0–68,0
	M±m	$35,3 \pm 4,20$	$66,0 \pm 2,65$	$56,0 \pm 1,73$ * ◇◇
Уронові кислоти сечі, мг/л	Lim	3,4–10,3	4,9–12,7	5,3–10,4
	M±m	$7,4 \pm 0,64$	$10,3 \pm 0,44$	$8,2 \pm 0,27$ **

Примітка: * — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$ порівняно з показником до початку лікування;

◇ — $p < 0,05$; ◇◇ — $p < 0,01$ порівняно з показником клінічно здорових тварин

Відсутність зниження концентрації хондроїтин-4-сульфату можна пояснити компенсаторними механізмами у печінці: відомо, що саме хондроїтин-4-сульфат має антиоксидантні властивості, є інгібітором перекисного окиснення ліпідів та апоптозу за пошкоджень печінки [31]. Таким чином, відсутність зниження концентрації хондроїтин-4-сульфату наприкінці лікування собак за гепатопатії може бути зумовлена підвищенням його

синтезу в печінці для активації системи антиоксидантного захисту та блокування ядерного фактору NF- κ B і каспаз з метою зменшення активності запалення та руйнування гепатоцитів. Високий вміст гепарансульфату в сироватці крові наприкінці лікування зумовлений взаємодією гепарансульфатміських протеогліканів з колагеном IV типу. Він є важливим фактором нормалізації міжклітинної взаємодії за фіброгенезу в печінці [32], адже відомо, що гепарансульфат є нормальним компонентом базальних мембран паренхіматозних органів.

Головною ознакою ефективності лікувальних заходів за результатами визначення фракцій ГАГ є вірогідне зниження вмісту хондроїтин-4-сульфату. Екскреція продуктів катаболізму колагену і протеогліканів після проведення лікування зменшилася порівняно з показниками до початку лікування. Рівень екскреції наприкінці курсу лікування оксипроліну знизився на 15,2 %, уронових кислот — на 20,4 % ($p < 0,05$). Така динаміка показників стану сполучної тканини в сечі може свідчити про уповільнення процесів фібротизації печінки за гепатопатії в собак. При цьому слід відзначити, що, як і у випадку з хондроїтинсульфатами сироватки крові, рівень показників екскреції продуктів катаболізму колагену і ГАГ не досяг значень клінічно здорових тварин (оксипролін — $35,3 \pm 4,20$, уронові кислоти — $7,4 \pm 0,64$ мг/л).

Таким чином, проаналізувавши результати дослідження показників стану сполучної тканини в процесі лікування гепатопатії собак, можна зробити висновок про їх важливу діагностичну, патогенетичну та прогностичну роль у перебігу цієї патології. Зростання концентрації глікопротеїнів найбільш об'єктивно характеризує мезенхімально-запальний синдром за гепатопатії та свідчить про його зменшення наприкінці лікування. Вміст у сироватці крові сіалових кислот вказує на важкість патологічного процесу в печінці на початку лікування і визначає сприятливий прогноз по закінченню курсу терапевтичних заходів. Зміни вмісту хондроїтинсульфатів та фракційного складу ГАГ визначають характер фіброзних змін у тканині печінки та підтверджують хронізацію патологічного процесу.

При цьому біохімічні показники сполучної тканини мають дуже важливу роль, адже лише вони можуть достовірно віддзеркалювати ступінь запально-деструктивних та фібротичних змін у печінці хворих собак та котів. Значне зростання концентрації глікопротеїнів, сіалових кислот та ГАГ у сироватці крові, а також підвищений рівень екскреції оксипроліну та уронових кислот у сечі при первинному обстеженні тварин та протягом курсу лікування вказують на фіброгенез (рис. 1).

Фіброгенез супроводжується накопиченням протеогліканів та спотворенням синтезу колагену в печінці за її запалення внаслідок пригнічення активності ферменту лізілоксидази, який відповідає за нормальний синтез колагенових фібрил [15]. Зниження активності цього ферменту приводить до порушення стабільності колагену, який після цього стає нестійким до підвищеної деградації екстрацелюлярними протеазами. При цьому зростання екскреції оксипроліну та уронових кислот із сечею може відображувати посилення розпаду та зміни структури колагену сполучної тканини печінки.

Розвитку фіброзних змін у печінці тварин передують руйнування гепатоцитів та внутрішньопечінковий холестаза, а також порушення білкового та ліпідного обміну за хвороб печінки. Однак, розвиток та прогресування фіброзу печінки в собак має наступний патогенетичний механізм: за розвитку запалення в гепатобіліарній системі тварин відбувається активізація клітин — активних учасників запального процесу (макрофагоцитів, тромбоцитів, нейтрофілів), які за допомогою цитокінів спричиняють трансформацію клітин Іто в міофіброласти. Міофіброласти починають активно синтезувати у простір Дісе атипові компоненти сполучнотканинного матриксу — колагени I та III типів, протеоглікани та глікопротеїни, які в нормі відсутні в печінці. Внаслідок цього утворюється атиповий позаклітинний матрикс та розвивається фіброз печінки.

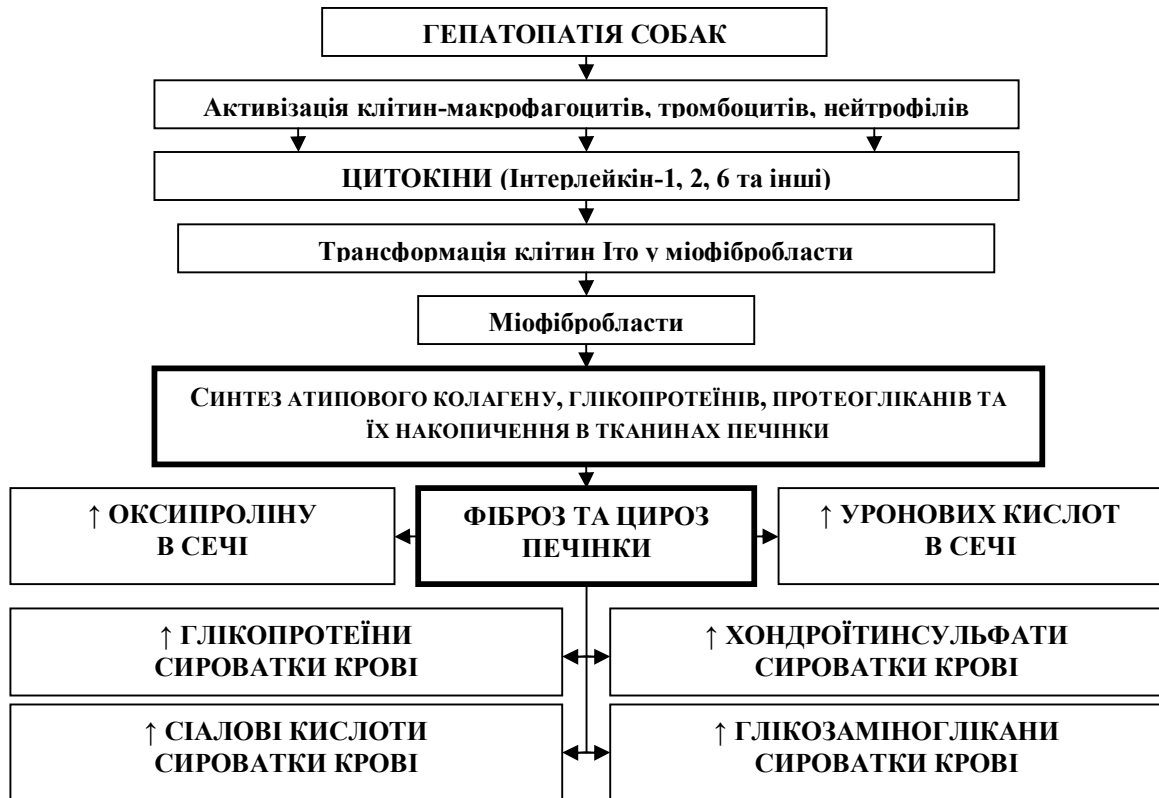


Рис. 1. Схема патогенезу гепатопатії у собак за участю біополімерів сполучної тканини

Висновки

1. За гепатопатії в собак відбувається зростання вмісту в сироватці крові глікопротеїнів — на 80,6 %, сіалових кислот — на 62,7, хондроїтинсульфатів — на 97,9, загальних ГАГ — на 27,4 % за рахунок хондроїтин-6-сульфату, хондроїтин-4-сульфату і гепарансульфату; рівень екскреції із сечею оксипроліну збільшується на 87,0 %, уронових кислот — на 39,2 %. Це зумовлено синтезом і накопиченням у паренхімі печінки атипосих форм колагену, глікопротеїнів і протеогліканів, що є провідною патогенетичною ланкою розвитку її фіброзу.

2. Відсутність повної нормалізації вмісту хондроїтинсульфатів і гепарансульфату у сироватці крові, оксипроліну у сечі після курсу лікування тварин вказує на незворотність фібротичних змін у печінці собак і має важливе діагностичне значення для оцінки важкості перебігу гепатопатії.

Перспективи подальших досліджень. Планується розробка алгоритмів діагностики гепатопатій у собак на основі комплексу клініко-біохімічних досліджень.

D. V. Morozenko, O. P. Timoshenko

BIOCHEMICAL INDICES OF CONNECTIVE TISSUE IN PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND CONTROL OF TREATMENT EFFICIENCY HEPATOPATHY OF DOGS

Summary

The questions of pathogenesis and diagnostic indicators of the role of connective tissue in dogs hepatopathy by determining the content of the serum glycoproteins, sialic acid, chondroitin sulfates, and total fractions of glycosaminoglycans (chondroitin-6-sulfate, chondroitin-4-sulfate, heparan sulfate), and the level of urinary excretion of hydroxyproline and uronic acids. When hepatopathy in dogs is an increase of serum glycoproteins — by 80,6 %, sialic acids — 62,7, chondroitin sulfate — is 97,9, GAG — by 27,4 % due to chondroitin-6-sulfate, chondroitin-4-sulfate and heparan sulfate. The level of excretion of hydroxyproline increased by 87,0, uronic acids — by 39,2 %. It was found that the increase in connective tissue parameters indicating the development of liver fibrosis in dogs with hepatopathy, as evidenced by the lack of complete normalization of the individual markers of collagen metabolism and proteoglycans after treatment.

Д. В. Морозенко, О. П. Тимошенко

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И КОНТРОЛЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОПАТИИ СОБАК

А н н о т а ц и я

В статье рассмотрены вопросы патогенетической и диагностической роли показателей состояния соединительной ткани при гепатопатии собак на основе определения в сыворотке крови содержания гликопротеинов, сиаловых кислот, общих хондроитинсульфатов и фракций гликозаминогликанов (хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, гепарансульфат), а также уровня экскреции с мочой оксипролина и уроновых кислот. При гепатопатии у собак происходит увеличение содержания в сыворотке крови гликопротеинов — на 80,6 %, сиаловых кислот — на 62,7, хондроитинсульфат — на 97,9, общих ГАГ — на 27,4 % за счет хондроитин-6-сульфата, хондроитин-4-сульфата и гепарансульфата. Уровень экскреции оксипролина увеличивается на 87,0, уроновых кислот — на 39,2 %. Выяснено, что увеличение соединительнотканых показателей свидетельствует о развитии фиброза печени у собак при гепатопатии, что подтверждается отсутствием полной нормализации отдельных маркеров обмена коллагена и протеогликанов после проведения лечения.

1. *Brown B.* Metabolic and hormonal alterations in cats with hepatic lipidosis / B. Brown, G. E. Mauldin, J. Armstrong // *J. Vet. Intern. Med.* — 2000. — N 14(1). — P. 20–26.
2. *Mayhew P. D.* Pathogenesis and outcome of extrahepatic biliary obstruction in cats / P. D. Mayhew, D. E. Holt, R. C. McLearn // *J. Small Anim. Pract.* — 2002. — N 43(6). — P. 247–253.
3. *Mandigers P. J.* Chronic hepatitis in Doberman pinschers / P. J. [Mandigers](#), T. S. [van den Ingh](#), B. [Spee](#) // *Vet. Q.* — 2004. — N 26 (3). — P. 98–106.
4. *Poldervaart J. N.* Primary hepatitis in dogs: a retrospective review (2002–2006) / J. N. [Poldervaart](#), R. P. [Favier](#), L. C. [Penning](#) // *J. Vet. Intern. Med.* — 2009. — N 23 (1). — P. 72–80.
5. *Сысуева А. В.* Морфофункциональные изменения эритроцитов при патологиях печени у мелких домашних животных : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. вет. наук: спец. 16.00.02 «Патология, онкология и морфология животных» / А. В. Сысуева. — Москва, 2009. — 23 с.
6. *Сысуева А. В.* Исследование морфофункциональных изменений эритроцитов крови при патологиях печени у мелких домашних животных / А. В. Сысуева, Б. В. Уша // *Ветеринарная клиника.* — Екатеринбург, 2008. — № 1 (68). — С. 12–14.

7. *Сысуева А. В.* Исследование системы эритрона у собак и кошек при патологиях печени / А. В. Сысуева // Российский ветеринарный журнал. — М., 2008. — № 4. — С. 7–9.
8. *Кирк Р.* Современный курс ветеринарной медицины Кирка / Р. Кирк, Д. Бонагура. — М. : ООО «Аквариум принт», 2005. — 1376 с.
9. *Дикий О. А.* Гепатодистрофія у собак службових порід (етіологія, патогенез, діагностика, лікування та профілактика) : автореферат дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: 16.00.01 «Діагностика і терапія тварин» / О. А. Дикий. — Біла Церква, 2000. — 17 с.
10. *Корчагина О. С.* Диагностика и лечение гепатоза у служебных собак : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. вет. наук: спец. 16.00.01 «Диагностика болезней и терапия животных» / О. С. Корчагина. — Воронеж, 2008. — 23 с.
11. *Йин С.* Полный справочник по ветеринарной медицине мелких домашних животных / С. Йин. — М. : Аквариум-принт, 2008. — 1024 с.
12. *Морозенко Д. В.* Біохімічні показники метаболізму сполучної тканини у діагностиці захворювань дрібних домашніх тварин : монографія / Д. В. Морозенко. — Харків, 2011. — 120 с.
13. *Белов А. Д.* Болезни собак / А. Д. Белов, Е. П. Данилов, И. И. Дукур и др. — М. : Колос, 1995. — 368 с.
14. *Favier R. P.* Idiopathic hepatitis and cirrhosis in dogs / R. P. [Favier](#) // Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract. — 2009. — N 39 (3). — P. 481–488.
15. *Шулутко Б. И.* Болезни печени и почек / Б. И. Шулутко. — СПб : Изд-во Санкт-Петербургского санитарно-гигиенического мединститута, 1993. — 480 с.
16. *Кібкало Д. В.* Апробація теоретично обґрунтованого, розширеного комплексу біохімічних показників при диспансеризації корів : Збірник наукових праць Харківської державної зооветеринарної академії / Д. В. Кібкало. — Харків, 2003. — Вип. 11, ч. 2. — С. 338–343.
17. *Тимошенко О. П.* Показники сполучної тканини при ушкодженнях печінки у щурів в експерименті та при захворюваннях печінки у корів / О. П. Тимошенко, Д. В. Кібкало, Т. І. Гуліда та ін. // Вісник Полтавської державної аграрної академії. — Полтава, 2003. — № 6. — С. 53–56.
18. *Тимошенко О. П.* Біохімічні показники сполучної тканини в диференційній діагностиці цирозу печінки та гепатодистрофії у корів / О. П. Тимошенко, Д. В. Кібкало, В. С. Бирка // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. — Біла Церква, 2004. — Вип. 28. — С. 227–233.
19. *Mackiewicz A.* Glycoforms of serum alpha 1-acid glycoprotein as markers of inflammation and cancer / A. Mackiewicz, K. Mackiewicz // Glycoconj. J. — 1995. — N 12 (3). — P. 241–247.
20. *Yuki M.* Serum alpha-1-acid glycoprotein concentration in clinically healthy puppies and adult dogs and in dogs with various diseases / M. Yuki, H. Itoh, K. Takase // Vet. Clin. Pathol. — 2010. — N 39 (1). — P. 65–71.
21. *Морозенко Д. В.* Біохімічні показники стану сполучної тканини у діагностиці хвороб собак і котів: методичні рекомендації / Д. В. Морозенко, В. І. Левченко, О. П. Тимошенко. — Біла Церква, 2012. — 42 с.
22. *Tao J.* Influence factors of serum fibrosis markers in liver fibrosis / J. Tao, H. Q. Peng, W. M. Cai // World J. Gastroenterol. — 2003. — N 9 (11). — P. 2497–2500.
23. *Olenina L. V.* Identification of glycosaminoglycan-binding sites within hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 / L. V. Olenina, T. I. Kuzmina, B. N. Sobolev // J. Viral. Hepat. — 2005. — 12 (6). — P. 584–593.
24. *Карташов М. І.* Ветеринарна клінічна біохімія / М. І. Карташов, О. П. Тимошенко, Д. В. Кібкало та ін. — Харків : Еспада, 2010. — 400 с.

25. *Kawamoto M.* Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastography and biochemical markers / M. Kawamoto, T. Mizuguchi, T. Katsuramaki // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — N 12 (27). — P. 4325–4330.
26. *Чуелов С. Б.* Сывороточные маркеры фиброза печени у детей: диагностическое и прогностическое значение / С. Б. Чуелов, А. Л. Россина, Т. В. Чередниченко // *Педиатрия. Журнал им Г. Н. Сперанского.* — 2008. — № 6. — С. 67–73.
27. *Чуелов С. Б.* Неинвазивные методы диагностики фиброза и цирроза печени при хронических гепатитах / С. Б. Чуелов, А. Л. Россина, Т. В. Чередниченко // *Детские инфекции.* — 2007. — № 1. — С. 46–51.
28. *Кібкало Д. В.* Інформативність біохімічних показників сполучної тканини в диференціальній діагностиці гепатодистрофії і цирозу печінки у корів : дис. ... канд. вет. наук: 16.00.01 / Д. В. Кібкало. — Харків, 2004. — 182 с.
29. *Саратиков А. С.* Эффективность гепатозащитных средств при экспериментальном хроническом гепатите / А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, Н. О. Батурина и др. // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* — 1995. — № 1. — С. 24–26.
30. *Косых А. А.* Влияние озона на соединительную ткань нормальной и патологически измененной печени / А. А. Косых, В. А. Кудрявцев, В. А. Козвонин и др. // *Фундаментальные исследования.* — 2006. — № 7. — С. 38–41.
31. *Campo G. M.* The antioxidant activity of chondroitin-4-sulphate, in carbon tetrachloride-induced acute hepatitis in mice, involves NF-kappaB and caspase activation / G. M. Campo, A. Avenoso, S. Campo // *Br. J. Pharmacol.* — 2008. — N 155 (6). — P. 945–956.
32. *Ozaki S.* Diffuse expression of heparan sulfate proteoglycan and connective tissue growth factor in fibrous septa with many mast cells relate to unresolving hepatic fibrosis of congenital hepatic fibrosis / S. Ozaki, Y. Sato, M. Yasoshima // *Liver Int.* — 2005. — N 25 (4). — P. 817–828.

Рецензент: кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры клінічної діагностики та клінічної біохімії Харківської державної зооветеринарної академії Кібкало Д. В.