

УДК 619:615.03:616.2:636.2

ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА ТЕЛЯТ В ПОСТТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПЕРИОД БРОНХОПНЕВМОНИИ

Жуков М.С., Алехин Ю.Н.

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт патологии, фармакологии и терапии»,
г. Воронеж, Российская Федерация

*Результаты исследования показали, что среди показателей системы гемостаза обеих групп переболевших животных наблюдались выраженные признаки гиперкоагуляции, проявляющиеся увеличением количества тромбоцитов, снижением общего времени свертывания, сочетаемые с присутствием продуктов деградации фибрина. Терапевтическое действие гепарина наблюдалось через 4 часа после подкожного введения и проявлялось увеличением общего времени свертывания на 20,3%, а через сутки после введения препарата исчезают продукты деградации фибрина. **Ключевые слова:** телята, бронхопневмония, гемостаз, посттерапевтический период, гепарин.*

THE EFFECT OF HEPARIN ON THE HEMOSTATIC SYSTEM OF CALVES IN THE POST-THERAPEUTIC PERIOD OF BRONCHOPNEUMONIA

Zhukov M.S., Alekhin Yu.N.

FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy»,
Voronezh, Russian Federation

*The results of the study showed that among the indicators of the hemostatic system of both groups, pronounced signs of hypercoagulation were observed, manifested by an increase in the number of platelets, a decrease in the total coagulation time, combined with the presence of fibrin degradation products. The therapeutic effect of heparin was observed 4 hours after subcutaneous administration and was manifested by an increase in the total coagulation time by 20,3%, and fibrin degradation products disappear a day after the medication was administered. **Keywords:** calves, bronchopneumonia, hemostasis, post-therapeutic period, heparin.*

Введение. Любое воздействие повреждающего фактора на организм сопровождается закономерным ответом изменения микроциркуляции крови. В ответ на повреждающий фактор активизируется функция гемостатического механизма, включающая в себя взаимодействие между стенкой сосуда, тромбоцитами, факторами свертываемости крови и фибринолитической системой, что и формирует систему гемостаза. К возникновению нарушений в системе гемостаза часто приводят инфекционно-воспалительные заболевания, из числа которых особое место отделяется болезням органов дыхания. Респираторные болезни наносят огромный экономический ущерб, а причины их возникновения самые разнообразные. По прогнозам ветеринарных специалистов болезни органов дыхания войдут в тройку лидеров по показателям гибели животных уже к 2020 году [8].

Как известно, при бронхопневмонии развиваются вентиляционно-перфузионные нарушения, оказывающие отрицательное влияние на систему гемостаза. Так, в медицинской литературе имеются данные о взаимосвязи между нарушением функции внешнего дыхания и состоянием системы гемостаза. Авторы указывают, что с ухудшением бронхиальной проходимости и гипервентиляцией наблюдается склонность к гиперкоагуляции [6]. Помимо этого, в процессе развития бронхопневмонии происходят деструктивные изменения в самой паренхиме легких, вследствие чего происходит синтез, выделение и привлечение многих прокоагулянтных веществ, активирующих внешний и внутренний каскады свертываемости крови, результатом которого является повышение свертываемости крови и затруднение кровотока, приводящие к перфузионным нарушениям. В процессе развития бронхопневмонии также образуется избыточное количество веществ со средней молекулярной массой, которые являются продуктами клеточной дезорганизации, неполного распада и неферментативного превращения белков крови и тканей, относящиеся к токсическим субстратам эндотоксикоза. Наличие повышенного уровня эндогенных токсинов индуцирует агрегацию тромбоцитов. Тем самым это выступает одним из факторов, способствующих гиперкоагуляции, микротромбообразованию и нарушению питания тканей [7]. Проведенные ранее исследования показали, что имеется корреляционная связь между состоянием функции нынешнего дыхания, эндогенной интоксикацией и повторным заболеванием респираторной патологией [5]. Также результаты собственных исследований показывают, что развитие пневмонии у телят сопровождается нарушением системы гемостаза с формированием гиперкоагуляционного профиля, приводящего у большинства животных к истощению коагуляционного потенциала и развитию синдрома ДВС в течение 13-18 дней посттерапевтического периода [2].

Поэтому целью данной работы явилось изучение целесообразности применения гепарина телятам в посттерапевтический период бронхопневмонии для коррекции нарушений системы гемостаза.

Материалы и методы исследований. Исследования проводились на базе хозяйства, специализирующегося на откорме молодняка крупного рогатого скота. В опыте были задействованы 15 телят, клинически здоровых и с диагнозом «острая катаральная пневмония средней тяжести течения». Из числа этих телят по принципу подбора аналогов были сформированы 3 группы. В группу №1 (n=6) вошли клинически здоровые животные, которым никаких фармакологических средств не назначали, а в №2 (n=4) и №3 (n=5) – больные бронхопневмонией, получающие в течение 7 дней антибактериальный препарат «Феникол» в соответствии с инструкцией по применению. Вместе с этим в первый и третий день лечения внутривенно вводили 10% раствор кальция хлористого в дозе 20 мл/гол и 40% раствор глюкозы в дозе 20 мл/гол, а также в первый день внутримышечно инъецировали препарат «Тетравитам» в дозе 0,2 мл на 10 кг массы тела, который повторяли на 5 день. На 2 и 4 день лечения проводили новокаиновую блокаду звездчатых симпатических узлов 0,25% раствором новокаина в дозе 20-30 мл. Через 24 часа после завершения курса лечения было проведено клиническое обследование животных, результаты которого показали, что у всех телят исчезли клинические признаки бронхопневмонии. В соответствии с этим у всех животных в этот же день был проведен отбор крови. Забор крови осуществлялся из яремной вены в пластиковую пробирку, содержащую 3,8% цитрата натрия в соотношении 9:1. В дальнейшем в полученной крови проводили определение количества тромбоцитов на гематологическом анализаторе ABX «Micros 60» и запись свертывания крови с определением времени свертывания крови (T_0), продолжительности ее первой (T_1) и второй (T_2) фаз на коагулографе n-334 методом дифференцированной электрокоагулографии [3]. Вместе с этим также проводился этаноловый тест, позволяющий нам судить о наличии продуктов деградации фибрина [1].

На основании полученных результатов в группе №2 и №3 выявлялись животные с признаками гиперкоагуляции, после чего животным из группы №3 вводили нефракционированный гепарин в дозе 60 МЕ/кг подкожно. В дальнейшем после этого в группе №2 и №3 проводился повторный отбор крови через 30 минут, 2 часа, 4 часа, 6 часов и 24 часа.

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Statistica v6.1, вычисляя среднее арифметическое значение (M), и среднеквадратическое отклонение (SD), и достоверность разницы (p) по критерию Стьюдента [4].

Результаты исследований. Проведенное исследование показало, что среди показателей системы гемостаза обеих групп переболевших животных наблюдались выраженные признаки гиперкоагуляции, проявляющиеся увеличением количества тромбоцитов, снижением общего времени свертывания, за счет сокращения ее первой и второй фазы, сочетаемого с присутствием продуктов деградации фибрина (таблица 1).

Дальнейшее наблюдение за животными из группы №2 в течение 24 часов показало, что у них наблюдается усиление выраженности нарушений системы гемостаза. Так, в сравнении с исходным уровнем, произошло усиление выраженности гиперкоагуляции, о чем свидетельствует увеличение количества тромбоцитов на 10,7% ($p < 0,001$) и снижение общего времени свертываемости крови на 8,9% ($p < 0,001$) за счет сокращения второй фазы свертывания на 16,1% ($p < 0,001$). Вместе с этим также отмечается увеличение количества продуктов деградации фибрина.

Таблица 1 – Состояние системы гемостаза телят после исчезновения клинических признаков бронхопневмонии ($M \pm SD$)

Показатель	Группа 1 (n=6)	Группа 2 (n=4)	Группа 3 (n=5)
PLT, 10^9 /л	390,5 \pm 13,25	1269,9 \pm 50,84*	1303,0 \pm 47,82*
T_1 , мин.	4,4 \pm 0,25	3,1 \pm 0,04*	2,8 \pm 0,07*
T_2 , мин.	3,3 \pm 0,07	2,5 \pm 0,04*	3,1 \pm 0,05*
T_0 , мин.	7,7 \pm 0,29	5,6 \pm 0,12*	5,9 \pm 0,16*
Этаноловый тест, +/-	-	+	+

Примечание. * - $p \leq 0,05$ разница статистически достоверна в сравнении с группой клинически здоровых животных (группа 1).

Анализ коагулограммы крови телят, которым ввели нефракционированный гепарин, показал, что через 30 минут после его введения произошло увеличение тромбоцитов на 7,7%, что отразилось также на первой фазе свертывания крови, увеличившейся на 10,7%, но общее время свертывания крови при этом снизилось на 8,5% за счет уменьшения времени второй фазы свертывания на 25,8%. Однако через 2 часа после введения данные показатели начинают восстанавливаться, а через 4 часа наблюдается резкое увеличение общего времени свертывания крови на 24,6% по отношению к предыдущим данным и на 20,3% – по сравнению с исходными. Увеличение общего времени свертывания происходит за счет повышения длительности первой фазы свертывания на 48,3%, а вторая фаза при этом достоверно не изменяется. Данные изме-

нения также сохраняются и через 2 часа после, но через сутки после введения препарата показатель общего времени свертывания крови вернулся к исходному значению, однако первая фаза свертывания была выше на 35,7% ($p < 0,001$). Также следует отметить, что в течение 24 часов после введения гепарина у большинства больных исчезают продукты деградации фибрина, в то время как у животных из группы №2 происходит их увеличение.

Таблица 2 – Влияние гепарина на систему гемостаза телят в посттерапевтический период бронхопневмонии (M±SD)

Показатель	Гр.	до	30 мин.	2 часа	4 часа	6 часов	24 часа
PLT, 10^9 /л	2	1269,9±50,8	1316,9±38,4	1341,0±55,6	1435,6±25,6*	1456,8±27,4	1405,4±48,2*
	3	1303,0±47,9	1402,7±75,0*	1343,5±29,6	1459,3±28,0*	1367,5±44,1*	1456,8±30,7*
T ₁ , мин.	2	3,1±0,04	3,0±0,06*	2,9±0,10	2,9±0,06	2,8±0,10	2,6±0,12*
	3	2,8±0,07	3,1±0,11*	2,9±0,06*	4,3±0,02*	4,1±0,11*	3,8±0,09*
T ₂ , мин.	2	2,5±0,04	2,3±0,08*	2,5±0,10*	2,4±0,10	2,3±0,10	2,5±0,14
	3	3,1±0,05	2,3±0,09*	2,8±0,09*	2,8±0,11	2,7±0,09	2,2±0,11*
T ₀ , мин.	2	5,6±0,12	5,3±0,16*	5,4±0,14	5,3±0,10	5,1±0,08*	5,1±0,18
	3	5,9±0,16	5,4±0,16*	5,7±0,20*	7,1±0,09*	6,8±0,11*	6,0±0,16*
Этаноловый тест, +/-	2	+	+	+	+	+	++
	3	+	+	+	+	+	-

Примечание. * - $p \leq 0,05$ разница статистически достоверна в сравнении с предыдущими результатами исследования.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у телят терапевтическое действие после подкожного введения нефракционированного гепарина наступало через 4 часа, при этом отмечалось выраженное действие на первую фазу свертывания крови. Данный эффект объясняется тем, что гепарин является антикоагулянтом прямого действия, основная противосвертывающая активность которого представлена тропностью к антитромбину III. При взаимодействии гепарина с антитромбином III активность последнего возрастает многократно, в результате чего возрастают его антикоагулянтные свойства, которые подавляют факторы свертывания IIa, VIIa, Xa, XIa и XIIa [11]. Именно на этом был основан выбор данного препарата для данного исследования, но следует отметить, что применение нефракционного гепарина в момент разгара бронхопневмонии не даст должного эффекта. Это связано с тем, что в момент разгара болезни активно образуются белки острой фазы, которые активно связывают молекулы гепарина и приводят к гепаринорезистентности [9]. Помимо этого, также имеются сообщения, что гепарин играет значительную роль в моделировании фенотипа эпителия альвеол, а также он способен стимулировать экспрессию гена SP, контролирующего синтез сурфактанта [10]. В соответствии с этим наиболее целесообразное и эффективное действие гепарина будет наблюдаться в посттерапевтический период, что необходимо для полноценной реабилитации переболевших бронхопневмонией животных.

Заключение. Подтверждено влияние гепарина на систему гемостаза и показано его нормализующее воздействие на нарушенные механизмы свертывания крови у телят в посттерапевтический период бронхопневмонией, что создает интерес для дальнейшего его изучения как перспективного средства для фармакологической реабилитации телят, переболевших бронхолегочными заболеваниями.

Литература. 1. Алехин, Ю. Н. Патология фибринолитической системы: клиническое проявление и диагностика (методические рекомендации) / Ю. Н. Алехин, С. В. Куркин. – Воронеж, 2007. – 23 с. 2. Алехин, Ю. Н. Состояние системы гемостаза при бронхопневмонии и в посттерапевтический период у телят / Ю. Н. Алехин, М. С. Жуков, Г. В. Никоненко // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2016. – № 9. – С. 12-18. 3. Воробьев, В. Б. Анализ состояния гемостаза с использованием новых возможностей дифференцированной электрокоагулографии / В. Б. Воробьев, Н. А. Бехтерева, Т. В. Ускова // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 5. – С. 19-21. 4. Гржибовский, А. М. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ STATISTICA и SPSS / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 1. – С. 7-23. 5. Жуков, М. С. Влияние интегральных показателей внешнего дыхания и эндогенной интоксикации на развитие рецидивов у телят, перенесших бронхопневмонию / М. С. Жуков // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2. – С. 849. 6. Заславская, Р. М. Легочные синдромы и проблема терапии (Бронхоспастический синдром, гемостаз, застойные легкие, временная организация) / Р. М. Заславская, Г. В. Векленко, С. А. Сейтмагамбетова. – Москва : ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2007. – 208 с. 7. Медведев, И. Н. Средние молекулы и тромбоцитарный гемостаз при диспепсии у новорожденных телят / И. Н. Медведев, М. М. Наумов, М. Н. Павлов // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 2. – С. 57. 8. Респираторные забо-

левания животных и птиц с учетом экологических особенностей территории / О. Г. Петрова [и др.]. - Екатеринбург, 2012. - 228 с. 9. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance / E. Young [et al.] // *Thromb Haemost.* - 1992. - Vol. 67. - P. 639-643. 10. Leiner, K. A. Heparin and fibroblast growth factor affect surfactant protein gene expression in type 2 cells / K. A. Leiner, D. Newman, C. M. Li // *Amer. J. Respir. Cells & Mol. Biol.* - 2006. - Vol. 35 (5). - P. 611-618. 11. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin / J. Hirsch [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2001. - Vol. 21. - P. 1094-1096.

Статья передана в печать 27.11.2019 г.

УДК 619.2:616.34-002

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОНЕЙРОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ ПРИ ГАСТРОЭНТЕРИТЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ ТЕЛЯТ

*Калинкина Ю.В., *Калюжный И.И., **Федорин А.А.

*ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова», г. Саратов, Российская Федерация

**ООО Научно-исследовательское предприятие «Ветеринарный лечебно-реабилитационный центр Поволжья «ЦИТО», г. Саратов, Российская Федерация

*Применение аппарата ДиаДЭНС-ДТ для лечения телят при гастроэнтерите, позволило добиться 90,5-93,4% терапевтической эффективности. Назначение ДЭНС в качестве средства патогенетической терапии снизило летальность среди телят молозивного периода с диспепсическим синдромом в 2,7 раза. **Ключевые слова:** гастроэнтерит телят, динамическая электронеуростимуляция (ДЭНС), «ДиаДЭНС-ДТ», эффективность терапии.*

EFFECTIVENESS OF ELECTRO NEURO THERAPEUTIC TECHNIQUE IN GASTROENTERITIS OF NEWBORN CALVES

*Kalinkina Y.V., *Kalyuzhniy I.I., **Fedorin A.A.

*«Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov.» Saratov, Russian Federation

**ООО «Veterinary Treatment and Rehabilitation Center of the Volga Region «ЦИТО», Saratov, Russian Federation

*The use of the apparatus DiaDENS-DT for the treatment of calves with gastroenteritis, allowed to achieve 90,5-93,4% therapeutic efficiency. The appointment of DENS as a means of pathogenetic therapy reduced mortality among calves of the colostrum period with dyspepsia syndrome by 2,7 times. **Keywords:** gastroenteritis of calves, dynamic electroneurostimulation (DENS), «DiaDENS-DT», effectiveness of therapy.*

Введение. Практика ведения продуктивного животноводства во всех странах мира имеет общие трудности, которые во многом связаны с болезнями молодняка сельскохозяйственных животных [1, 6, 7].

В Российской Федерации эта проблема затрагивает все животноводческие регионы. Наиболее распространены болезни молодняка крупного рогатого скота, с синдромом острого нарушения функции аппарата пищеварения у новорожденных, в частности диспепсия и гастроэнтерит. Данный вектор патологии наносит колоссальный экономический и натуральный урон хозяйствующим субъектам. Ущерб при этом складывается как из прямых издержек на организацию лечебно-профилактических мероприятий, непроизводительного выбытия и т.д., так и из косвенных, сопряженных с отдаленными последствиями в возможности реализации переболевшими животными генетического потенциала продуктивности, воспроизводительных способностей, влекущих преждевременную выбраковку.

Ввиду чрезвычайной значимости в патологии крупного рогатого скота [3, 5, 6], гастроэнтерит у телят остается актуальной темой для продолжения научных изысканий, аккумулирующих достижения в области смежных дисциплин и, в первую очередь, медицины. В ряду направлений в данной области, имеющих потенциал для совершенствования патогенетической терапии гастроэнтерита у новорожденных телят, перспективна технология динамической электронеуростимуляции. Этот метод немедикаментозного лечения получил широкое применение как ДЭНС-терапия в медицине, при различной функциональной патологии [12]. Существующая теория и практика применения метода электронеуростимуляции, на технологической базе современных физиотерапевтических аппаратов, аргументирует возможность совершенствования патогенетической терапии и в ветеринарии [1, 2, 10].

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности терапевтического применения аппарата типа «Двухдиапазонного ЭлектроНейроАдаптивного Стимулятора» - «ДЭНАС» при гастроэнтерите у телят.