

## **ВЫРАЖЕННОСТЬ АНТИАГРЕГАЦИОННЫХ ВЛИЯНИЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ НА ТРОМБОЦИТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ТЕЛЯТ С ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

**Глаголева Т. И., Медведев И. Н.**

*Курский институт социального образования (филиал) ФГБОУ ВПО «Российский государственный социальный университет», Курск, Россия (305029, г. Курск, ул.К. Маркса, 53), e-mail: ilmedv1@yandex.ru*

**Цель работы – установить антиагрегационную активность сосудистой стенки у новорожденных телят с дефицитом железа на фоне ферроглюкина и крезацина. В работе применены биохимические, гематологические и статистические методы. У новорожденных телят с дефицитом железа отмечено выраженное понижение сосудистого контроля над агрегационным процессом тромбоцитов. Выявлены возможности сочетания ферроглюкина и крезацина в плане коррекции антиагрегационной активности сосудистой у новорожденных телят с дефицитом железа и признаками анемии. Выяснено, что сочетанная коррекция через 3 суток после ее окончания способна в значительной мере ослаблять перекисное окисление липидов в плазме наблюдаемых животных, значительно усиливая антиагрегационный контроль сосудистой стенки над тромбоцитарной активностью.**

**Ключевые слова:** антиагрегационная активность, сосудистая стенка, новорожденные телята, дефицит железа, анемия.

## **ANTIAGGREGATIVE INFLUENCES THE SEVERITY OF THE VASCULAR WALL IN PLATELETS FROM NEWBORN CALVES WITH IRON DEFICIENCY WITH METABOLIC MEANINGFUL IMPACT**

**Glagoleva T. I., Medvedev I. N.**

*Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University), Kursk, Russia (305029, Kursk, street K. Marx, 53), e-mail: ilmedv1@yandex.ru*

**The aim of this study was to establish the antiaggregative activity of the vascular wall in newborn calves with iron deficiency with Ferroglucin and Krezacin. The applied biochemical, hematologic and statistical methods. The newborn calves with iron deficiency noted by decreasing vascular control of aggregative cionnym process of platelets. Identified the possibility of combining Ferroglucin and Krezacin in terms of antiaggregative vascular activity correction in newborn calves with iron deficiency and signs of anemia. Found that adjustments through 3 combined day after its completion could substantially weaken the peroxidation of lipids in plasma observed animals, significantly increasing the control of the vascular wall antiaggregative on platelet activity.**

**Key words:** antiaggregative activity, vascular wall, newborn calves, iron deficiency, anemia.

Фаза новорожденности – это начальный этап раннего онтогенеза, в котором происходит адаптация всех органов и систем продуктивных животных, в т.ч. крупного рогатого скота, к внеутробному существованию. Оптимальность ее протекания обеспечивает успешность развертывания генетической программы теленка с возможностью достижения им максимально выраженных продуктивных качеств [8].

Важным элементом гомеостаза растущего организма является состояние функциональной способности сосудистой стенки, от активности которой в фазе новорожденности во многом зависит становление многих функций организма в течение всего раннего онтогенеза. Пронизывая все органы и ткани, сосуды тесно связаны со всеми системами, органами, влияя на агрегатное состояние крови. В случае возникновения отклонений от физиологического состояния в эндотелиоцитах нередко нарушается

образование различных гемостатически значимых веществ, таких как оксид азота, простациклин и фактор Виллебранда [6–8].

Одним из нередко встречающихся состояний, нарушающих гомеостаз у новорожденных телят, является дефицит железа, способный приводить к возникновению у них анемии, задержки роста и развития животных, ослабления их резистентности и обеспечивающий условия для возникновения многих патологических процессов, ведущих нередко к гибели. Дефицит железа в организме новорожденных телят ведет не только к уменьшению у них в крови гемоглобина, но и ослаблению активности железосодержащих ферментов, в том числе сосудистой стенки, что неизбежно сказывается на ее функциях. В виду достаточно широкой распространенности дефицита железа у новорожденных телят в животноводческих хозяйствах он по-прежнему имеет большую практическую значимость для современного животноводства, и его можно рассматривать как модель нарушения гемостатической активности стенки сосудов в фазу новорожденности, позволяющая проводить поиск подхода по ее устранению [1,7].

В современной биологической науке большое значение придается изучению возрастных аспектов гемостаза [6,8] и предотвращению его нарушений, в т.ч. при железодефицитной анемии у новорожденных телят [7].

В условиях современности в качестве эффективных стимуляторов жизнедеятельности у телят все чаще применяются крезацин – производное ароксилалкилкарбоновых кислот, проявляет эффективное стимулирующее действие на живые организмы, повышает выживаемость в неблагоприятных и экстремальных условиях и нормализует жизненные процессы, весьма существенно стимулируя синтез гемоглобина у животных [2]. Однако ранее не проводилась оценка воздействия данного препарата на развивающуюся вазопатию и механизмы их реализации у новорожденных телят с дефицитом железа на фоне препарата железа.

Остаются не выяснены возможности данного сочетания препаратов в плане быстрой коррекции антиагрегационных возможностей сосудистой стенки новорожденных телят с дефицитом железа.

Цель работы – установить антиагрегационную активность сосудистой стенки у новорожденных телят с дефицитом железа на фоне ферроглюкина и крезацина.

**Материалы и методы.** В проведенном исследовании под непрерывным наблюдением находилось 38 новорожденных телят черно-пестрой породы с дефицитом железа и признаками анемии (сывороточное железо  $12,4 \pm 0,25$  мкмоль/л, сидероциты  $1,6 \pm 0,10$  %, количество гемоглобина  $82,4 \pm 0,19$  г/л, эритроциты  $4,0 \pm 0,12 \times 10^{12}$ /л). В группу контроля вошли 31 здоровый новорожденный теленок черно-пестрой породы.

Выраженность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме выясняли по уровню в ней тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов набором фирмы ООО „Агат-Мед” и ацилгидроперекисей (АГП) [5] с выяснением уровня антиоксидантной активности (АОА) жидкой части крови [4]. Антиагрегационные возможности стенки сосуда устанавливали по степени торможения агрегации тромбоцитов (АТ) со всеми испытанными индукторами [3] при временной венозной окклюзии с расчетом индекса антиагрегационной активности сосудистой стенки (ИААСС), получаемого в результате деления времени АТ после временной венозной окклюзии на время без нее. Подсчет числа тромбоцитов в крови осуществлялся в камере Горяева. АТ регистрировали визуальным микрометодом [9] с АДФ ( $0,5 \times 10^{-4}$  М.), коллагеном (разведение 1:2 основной суспензии), тромбином (0,125 ед/мл.), ристомицином (0,8 мг/мл.), адреналином ( $5 \times 10^{-6}$  М.), а также с сочетаниями: АДФ и адреналином, АДФ и коллагеном, адреналином и коллагеном. У всех животных коррекция дефицита железа и явлений анемии проводилась ферроглюкином по 150 мг (2 мл) внутримышечно, двоекратно с интервалом 4 суток и крезацином 5 мг/кг один раз в сутки в схеме выпаивания на четверо суток, начиная одновременно с первой инъекцией ферроглюкина. Все учитываемые лабораторные показатели определялись перед началом коррекции и через 3 суток после ее окончания. Статистическая обработка результатов проведена t-критерием Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При применении ферроглюкина и крезацина достигнута оптимизация учитываемых характеристик красной крови, однако по остальным выясняемым показателям выраженность коррекции была неполной.

У новорожденных телят, имеющих дефицит железа при включении в исследование, выявлено усиление ПОЛ плазмы (АГП  $3,41 \pm 0,15$  Д<sub>233</sub>/1 мл., ТБК-активные продукты  $5,59 \pm 0,09$  мкмоль/л, АОА  $21,5 \pm 0,19$  %). На фоне применения ферроглюкина и крезацина отмечено понижение процессов ПОЛ в плазме – АГП снизились до  $1,92 \pm 0,03$  Д<sub>233</sub>/1 мл., ТБК-активные продукты до  $4,11 \pm 0,07$  мкмоль/л, АОА составил  $29,4 \pm 0,17$  % (в контроле  $1,43 \pm 0,10$  Д<sub>233</sub>/1 мл,  $3,47 \pm 0,17$  мкмоль/л и  $34,1 \pm 0,29$  %, соответственно). Очевидно, ослабление ПОЛ в плазме у телят с дефицитом железа, получавших ферроглюкин и крезацин, улучшает метаболические процессы в сосудистом эндотелии, усиливая его гемостатические функции.

В исходном состоянии у телят с дефицитом железа выявлялась выраженная депрессия ИААСС в отношении всех оцениваемых агонистов и их сочетаний (табл.). Максимальное значение ИААСС принадлежало адреналину в виду наибольшего торможения АТ с этим агонистом в пробе с временной венозной окклюзией. В небольшой степени ему уступало значение ИААСС с ристомицином и АДФ. Еще ниже оказался ИААСС с тромбином –

1,20±0,04 (в контроле 1,49±0,11) и коллагеном – 1,19±0,06 (в контроле 1,60±0,07). Низкие величины ИААСС в случае одновременного применения двух индукторов свидетельствовали о значимом подавлении выработки сосудистой стенкой антиагрегантов в условиях, близких к реальным.

**Таблица. Индексы антиагрегационной активности стенки сосудов у новорожденных телят с дефицитом железа на фоне ферроглюкина и крезацина**

Показатель	Опытная группа, n=38, M±m		Контроль, n=31, M±m
	исход	После коррекции	
ИААСС с АДФ	1,26±0,08	1,49±0,10*	1,62±0,11
ИААСС с коллагеном	1,19±0,06	1,46±0,04*	1,60±0,07
ИААСС с тромбином	1,20±0,04	1,45±0,07*	1,49±0,11
ИААСС с ристомицином	1,29±0,10	1,44±0,05*	1,50±0,09
ИААСС с адреналином	1,33±0,06	1,48±0,08*	1,63±0,06
ИААСС с АДФ и адреналином	1,20±0,06	1,34±0,08*	1,41±0,07
ИААСС с АДФ и коллагеном	1,21±0,05	1,28±0,09*	1,32±0,06
ИААСС с адреналином и коллагеном	1,19±0,04	1,19±0,04	1,50±0,09

Условные обозначения: \* p<0,01.

Применение у телят с дефицитом железа ферроглюкина и крезацина сопровождалось увеличением ИААСС в отношении всех примененных индукторов и их сочетаний (табл.). Самым высоким при этом было значение ИААСС с АДФ, ему несколько уступали значения ИААСС с адреналином и коллагеном. Еще меньше оказались ИААСС с тромбином (1,45±0,07) и с ристомицином (1,44±0,05). Значения ИААСС при применении сразу двух индукторов также возрастали, однако не достигли уровня контроля. Повышение ИААСС у телят с дефицитом железа на фоне ферроглюкина и крезацина во многом обуславливалось позитивным влиянием проведенной коррекции на интенсивность ПОЛ, снижающей нарушения рецепторных и пострецепторных механизмов в сосудистой стенке. Нарастание ИААСС с ристомицином у телят с дефицитом железа, получавших оцениваемую коррекцию, указывало на ослабление до уровня близкого к контролю синтеза в ней фактора Виллебранда.

Таким образом, сочетание ферроглюкина и крезацина способно повышать у новорожденных телят с дефицитом железа антиагрегационную активность сосудистой стенки, приближая ее к контрольному уровню.

Будучи одним из важнейших этапов онтогенеза, фаза новорожденности во многом обуславливает адаптацию организма к условиям внешней среды. Именно в фазу новорожденности происходит становление всех органов и систем с адекватной активацией генетической программы живого существа под действием факторов внешней среды [7]. Важной системой, связующей воедино организм новорожденного животного, является сосудистая система. Она полифункциональна и через ряд механизмов связана с другими системами, органами, в свою очередь влияющими на агрегатное состояние крови. Активность стенки сосуда, в т.ч. у молодняка продуктивных животных, обуславливает уровень в крови факторов, поддерживающих оптимальную реологию крови и, тем самым, гомеостаз растущего организма [6].

Врожденная железодефицитная анемия сопровождается нарушениями функционирования многих органов и систем [1], в том числе стенки сосудов с формированием вазопатии. Депрессия антиоксидантной защиты плазмы новорожденных телят с анемией на фоне развивающейся у них гипоксии способствует активации ПОЛ в плазме, нарушая целостность эндотелия и повышая эндотелиоцитемию. При этом активация ПОЛ плазмы у новорожденных телят с дефицитом железа обуславливает также выраженное ослабление антиагрегационной способности стенки сосудов, видимо, за счет понижения активности синтеза в ней простаглицина и NO, что понижает должный уровень микроциркуляции в тканях, необходимый для потребностей организма в условиях начала внеутробного существования [7].

Так, на фоне временной ишемии венозной стенки у новорожденных телят с дефицитом железа отмечена недостаточность снижения адгезивной способности кровяных пластинок, что обеспечивалось слабостью, как минимум, двух механизмов. Первый – недостаточный контроль со стороны сосудистой стенки над плотностью коллагеновых рецепторов-гликопротеидов Ia – IIa и VI на мембране тромбоцитов, что косвенно установлено по невыраженности торможения АТ с коллагеном при временной венозной ишемии. Второй механизм депрессии контроля над адгезией тромбоцитов у анемизированных новорожденных телят связан со значительным увеличением выработки фактора Виллебранда структурами сосудов и его интенсивным связыванием с рецепторами к нему – (GPIIb/IIIa) на поверхности кровяных пластинок при недостаточной способности физиологических антиагрегантов, выделяемых стенкой сосуда, ограничить данный процесс.

Кроме того, в условиях низкого выхода из сосудов физиологических антиагрегантов обеспечивается избыточность фиксации сильных агонистов агрегации – коллагена и тромбина к рецепторам на мембране тромбоцитов, усиливая в них активность фосфолипазы C<sub>2</sub>, стимулируя фосфоинозитольный путь активации кровяных пластинок, вызывая

фосфолирование в них белков сократительной системы. В условиях недостатка образования в сосудах  $PGI_2$  и NO действие слабых индукторов агрегации – АДФ и адреналина – на рецепторы тромбоцитов также избыточно, что обуславливает высокую экспрессию фибриногеновых рецепторов (GPIIb-IIIa) и значительную активность фосфолипазы  $A_2$ , регулирующую выход из фосфолипидов арахидоновой кислоты [7].

Ослабление у новорожденных телят с анемией антиагрегационной активности сосудистой стенки подтверждалось и на модели с сочетанным применением индукторов агрегации, показав недостаточность выработки дезагрегирующих субстанций сосудов, в значительной мере моделируя реальные условия кровотока у животных, в котором одновременно присутствует ряд агонистов.

В результате применения у новорожденных телят с дефицитом железа ферроглюкина и крезацина достигнуто усиление сосудистого контроля над адгезивной способностью кровяных пластинок в результате активации исходно нарушенных механизмов. Можно говорить об усилении контроля со стороны сосудистой стенки над плотностью коллагеновых рецепторов-гликопротеидов Ia – IIa и VI на мембране тромбоцитов, выявляемое косвенно по выраженному торможению АТ с коллагеном при временной венозной ишемии. Кроме того, в результате коррекции была устранена депрессия контроля над адгезией тромбоцитов у анемизированных новорожденных телят в результате значительного ослабления выработки фактора Виллебранда структурами сосудов и ослаблением его связывания с рецепторами к нему – (GPIb) на поверхности кровяных пластинок при усилении способности физиологических антиагрегантов, выделяемых стенкой сосуда, ограничить данный процесс.

Приведенная коррекция стимулировала выход из сосудов физиологических антиагрегантов, ограничивающих фиксацию сильных агонистов агрегации – коллагена и тромбина к рецепторам на мембране тромбоцитов, ослабляя в них активность фосфолипазы C, тормозя фосфоинозитольный путь активации кровяных пластинок, вызывая дефосфолирование в них белков сократительной системы. Нарастание образования в сосудах  $PGI_2$  и NO действие слабых индукторов агрегации – АДФ и адреналина на рецепторы тромбоцитов также ограничивается, что обуславливает понижение экспрессии фибриногеновых рецепторов (GPIIb-IIIa) и понижение активности фосфолипазы  $A_2$ , регулирующую выход из фосфолипидов арахидоновой кислоты [7].

Усиление у новорожденных телят с анемией антиагрегационной активности сосудистой стенки подтверждалось и на модели с сочетанным применением индукторов агрегации, показав значимое увеличение выработки дезагрегирующих субстанций сосудов, в значительной мере моделируя реальные условия кровотока у животных.

**Заключение.** В случае развития дефицита железа и признаков анемии у новорожденных телят отмечается выраженное ослабление антиагрегационных возможностей сосудов. Сочетанное использование ферроглюкина и крезацина у новорожденных телят с дефицитом железа через 3 суток после завершения воздействия приближает к контрольному уровню антиагрегационные свойства сосудистой стенки.

### Список литературы

1. Абрамов С. С., Засинец С. В. Латентная железодефицитная анемия у телят // Ветеринария. – 2004. – № 6. – С.43-45.
2. Байматов В. Н., Латыпов М. М. Влияние крезацина на состояние птицы // Ветеринария. – 2006. – №11.– С. 49-51.
3. Балуда В. П., Лукьянова Т. И., Балуда М. В. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов человека // Лабораторное дело. – 1983. – № 6. – С.17-20.
4. Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск, 2000. –167 с.
5. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С.33-36.
6. Завалишина С. Ю. Гемостатическая активность сосудистой стенки у новорожденных телят // Доклады РАСХН. – 2012. – № 1. – С.37-39.
7. Завалишина С. Ю. Тромбоцитарная активность у новорожденных телят при железодефицитной анемии // Ветеринария. – 2012. – № 2. – С.51-52.
8. Медведев И. Н., Завалишина С. Ю. Активность тромбоцитарного гемостаза у здоровых новорожденных телят // Доклады РАСХН. – 2011. – № 5. – С.32-34.
9. Шитикова А. С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов // Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под редакцией Н. Н. Петрищева, Л. П. Папаян. – Санкт-Петербург, 1999. – 117 с.

### Рецензенты:

Грушкин Александр Георгиевич, доктор биологических наук, профессор кафедры ветеринарии и физиологии животных Калужского филиала РГАУ-МСХА им. К. А. Тимирязева, г. Калуга.

Смахтин Михаил Юрьевич, доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии Курского государственного медицинского университета, г. Курск.