

Разом з тим на 60-у добу після операції у останніх знову відмітили нову хвилю підвищення вмісту в сироватці крові ЗГ –  $1,35 \pm 0,07$  г/л ( $p < 0,001$ ),

ГП –  $1,1 \pm 0,09$  г/л ( $p < 0,001$ ) і ГАГ –  $0,34 \pm 0,04$  г/л, які у тварин дослідних груп знаходились на рівні клінічно здорових собак. У цей період відбувається ремоделювання кісткової тканини у місці зрощення. Тобто більш масивна кісткова мозоль зумовлює більш виражену реакцію сполучної тканини. Проте об'єм кісткової мозолі не є рівнозначним міцності зрощення.

Таким чином, за сукупністю гематологічних та біохімічних показників обміну сполучної тканини застосування транексамової кислоти та ацелізіну оптимізує репаративний остеогенез за інтрамедулярного остеосинтезу довгих трубчастих кісток у собак за рахунок швидкої нормалізації лейкоцитарної реакції та гемопоєзу, зменшення об'єму деструктивних процесів.

**Висновки.** 1. Встановлені закономірності реакції гострої фази та динаміки біомаркерів сполучної тканини за різних нозологічних форм кістково-суглобової патології в собак. При цьому найбільше діагностичне значення мають гаптоглобін і церулоплазмін.

2. Застосування транексамової кислоти та ацелізіну за остеосинтезу довгих трубчастих кісток у собак обмежує об'єм деструктивних процесів за репаративного остеогенезу, що супроводжується швидкоплинною лейкоцитарною реакцією та нормалізацією гемопоєзу.

**Перспектива подальших досліджень.** Патогенетичне обґрунтування комплексної фармакологічної корекції репаративного остеогенезу за остеосинтезу в тварин.

#### *Список літератури*

1. Пустовіт Р.В. Гемостаз та його корекція при переломах трубчастих кісток у собак [Текст] : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.05 / Р.В. Пустовіт. – Біла Церква, 2008. – 22 с.
2. Рубленко, С.В. Моніторинг ветеринарної допомоги і структура хірургічної патології серед дрібних домашніх тварин в умовах міської клініки [Текст] / С.В. Рубленко, О.В. Єрошенко // Вісн. Сумського НАУ. – Суми, 2012. – Вип. 1 (30). – С. 150–154.
3. Корж, Н.А. Репаративна регенерація кістки : современный взгляд на проблему. Методы тканевой терапии и генной инженерии (сообщение 6) [Текст] / Н.А. Корж, Н.В. Дедух, Н.А. Ашукина // Ортоп., травм. и протез. – 2006. – № 3. – С. 93–99.
4. Дорошук, В. Динаміка морфологічних та біохімічних показників крові в процесі загоєння переломів кісток у собак [Текст] / В. Дорошук // Вет. медицина України. – 2003. – № 9. – С. 36–38.
5. Рубленко, М.В. Патогенетична роль оксиду азоту в умовах запально-репаративного процесу при переломах трубчастих кісток у собак та його корекція імунотерапією оперированной конечности [Текст] / М.В. Рубленко, В.С. Шаганенко // Біологія тварин. – 2011. – Т. 13, № 1–2. – С. 340–346.
6. Сахно, Н.В. Влияние тимогена на реабилитацию оперированной конечности [Текст] / Н.В. Сахно, И.И. Логвинов // Проблемы и перспективы развития аграр. производства : материалы междунар. науч. конф. – Смоленск, 2007. – С. 326–327.
7. Сахно, Н.В. Применение сел-плекса после остеосинтеза трубчатых костей у собак [Текст] / Н.В. Сахно // Ветеринария. – 2006. – № 12. – С. 43–45.
8. Кількісне визначення фібриногену в плазмі крові людини [Текст] / В.О. Беліцер [та ін.] // Лаб. діагностика. – 1997. – № 2. – С. 53–55.
9. Неверов, Н.В. Фракционное определение содержания гекоз, связанных с белками, в сыворотке крови [Текст] / Н.В. Неверов, Н.И. Титorenko // Лаб. дело. – 1979. – № 6. – С. 323–325.
10. Acute phase reaction and acute phase proteins [Text] / E. Gruys [et al.] // J. Zhejiang. Univ. Sci. – 2005. – Vol. 6B (11). – P. 1045–1056.
11. Ільницький, М.Г. Показники обміну сполучної тканини в післяопераційний період за різних методів оваріоектомії у сук та свиней [Текст] / М.Г. Ільницький, О.В. Ємельяненко // Вісн. Полтав. держ. аграр. акад. – 2007. – Вип. 1. – С. 105–108.
12. Петренко, О.Ф. Рациональные методы остеосинтеза и стимуляция репаративного остеогенеза у тварин [Текст] : автореф. дис. ... д-ра вет. наук : 16.00.05 / О.Ф. Петренко. – Біла Церква, 2002. – 34 с.
13. Рубленко, М.В. Застосування транексамової кислоти і ацелізіну за остеосинтезу переломів трубчастих кісток у собак [Текст] / М.В. Рубленко, О.В. Єрошенко, В.М. Власенко // Вет. біотехнологія. – 2013. – № 22. – С. 496–505.
14. The Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Administration on Acute Phase Fracture-Healing: A Review [Text] / P.K. Andrew [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2012. – Vol. 94. – P. 815–823.

#### **HEMATOLOGIC AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF PHARMACOLOGICAL OPTIMIZATION OF REPARATIVE OSTEOGENESIS WITH TRANEXAMIC ACID AND ACELYSIN**

**Rublenko M.V., Yeroshenko O.V.**

*Bilotserkivsky National Agrarian University, Bila Tserkva*

*The features of the acute phase response and the state of connective tissue biomarkers in dogs with different clinical forms of osteo-articular pathology was proved. At the same time revealed the highest diagnostic value of haptoglobin and ceruloplasmin. There was justified application of tranexamic acid and acelysin of osteosintes of long bones in dogs.*

УДК 619:617-002.381:616-089:615.015.4

#### **СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ДОНАТОРІВ ОКСИДУ АЗОТУ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ**

**Рубленко М.В., Шаганенко В.С.**

*Білоцерківський національний аграрний університет, м. Біла Церква*

**Стегній Б.Т., Куцан О.Т.**

*Національний науковий центр «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», м. Харків*

Молекула оксиду азоту (NO), яка знайдена в усіх тканинах організму, відіграє важливу роль у функціонуванні серцево-судинної, імунної та нервової систем. Оксид азоту – універсальний регулятор фізіологічних і патологічних процесів в організмі [1, 3]. Він інгібує адгезію лейкоцитів до судинної стінки, агрегацію тромбоцитів, виступає в ролі антиоксиданту, зв'язуючи активні форми кисню та вільні радикали. У фізіологічних умовах NO залучений в процес адаптації серцево-судинної системи до підвищених фізичних навантажень.

Основні ефекти оксиду азоту у функціонуванні різних систем організму наведені в таблиці 1 [1, 8].

За недостатнього рівня продукції NO можуть розвиватися такі захворювання як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, атеросклероз тощо [6–8]. Однак і надмірна концентрація NO також шкідлива для організму й здатна зумовлювати стійку вазодилатацію та розвиток колапсу за різних септичних станів. У такому випадку порушується співвідношення між концентрацією оксиду азоту та активними формами кисню з перевагою останніх, що призводить до утворення надзвичайно токсичної сполуки – пероксинітриду, який здатний ушкоджувати тканини власного організму [1, 2, 8–10].

Таблиця 1 – Вплив NO на різні системи організму

Функціональні системи організму	Фізіологічні реакції
Серцево-судинна	Вазодилатація судин мозку, сітківки, серця, легень, нирок, кавернозних тіл, міокарду
Дихальна, травна та сечостатевої	Релаксація гладеньких м'язів трахеї, шлунку, кишечника, сечового міхура, матки
Нервова	Передача нервових імпульсів, сприйняття болю, формування довгострокової пам'яті
Ендокринна	Регуляція синтезу та секреції гормонів: інсуліну, пролактину, тиреоїдного та паратиреоїдного гормонів, гормонів наднирників
Гемостазу	Регуляція взаємодії лейкоцитів зі стінками судин. Регуляція агрегації та адгезії тромбоцитів
Імунна	Антипатогенні реакції, неспецифічна цитотоксичність, протипухлинний захист, реакції відторгнення трансплантата

У зв'язку з двома впливом оксиду азоту на організм, визначення концентрації його стійких метаболітів у сироватці крові та інших біологічних рідинах використовується гуманною медициною як діагностичний та прогностичний показник за ряду захворювань (бронхіальна астма, ревматоїдний артрит, сепсис тощо) [4]. Водночас у ветеринарній медицині такі дослідження носять спорадичний характер.

**Мета роботи.** Визначення діагностично-прогностичних критеріїв рівня NO за різноманітної патології у тварин і лікувальної ефективності його донаторів.

**Матеріали та методи досліджень.** У дослідження були включені велика рогата худоба (70 гол.) з вірусною діареєю, інфекційним ринотрахеїтом, мікоплазмозним артритом, із хронічним мікотоксикозом (10 гол.) та гнійно-некротичними ураженнями кінцівок (24 гол.), зумовлених різними асоціаціями *F. necrophorum* із *E. coli*, *Clostridium spp.*, *Diplococcus lanc.*, стафіло- та стрептококами, а також собаки (по 7 гол.) з діагнозами: гнійний дерматит, гострий панкреатит, перелом стегнової кістки, неоплазії кісток передпліччя та молочної залози, виворіт піхви та крупнопліддя із затримкою щеніння.

Рівень оксиду азоту в плазмі крові визначали методом Гріна у модифікації Голікова [2] за сукупністю його стійких метаболітів – нітратів ( $\text{NO}_3$ ) і нітритів ( $\text{NO}_2$ ) з допомогою спектрофотометра СФ-46 при довжині хвилі 540 нм. В якості відновника  $\text{NO}_3$  до  $\text{NO}_2$  використовували гранули металічного кадмію. Цей метод є чутливим, простим у виконанні, не потребує використання прекурсорів, хоча поряд з ним також використовуються й інші прями та непрямі методи визначення рівня оксиду азоту в біологічних рідинах.

До прямих методів визначення NO відносяться метод електронного парамагнітного резонансу, метод визначення NO за допомогою селективних NO-аналізаторів. До непрямих належать методи, що ґрунтуються на визначенні стабільних метаболітів NO, їх суть полягає у відновленні нітратів до нітритів, а концентрацію останніх визначають за допомогою реакції Гріса [1, 2]. Для відновлення  $\text{NO}_3$  до  $\text{NO}_2$ , окрім кадмію, найчастіше використовують цинковий пил, брусин або ж нітратредуктазу. Певне науково-практичне значення мають методи визначення стабільних метаболітів за допомогою високоефективної рідинної хроматографії та капілярного електрофорезу.

Поряд з цим проводили гематологічні дослідження – загально-прийнятими методами та визначали в плазмі крові кількість гострофазного білка фібриногену (Fg) [5] і десквамованих ендотеліальних клітин (ДЕК) [15].

**Результати дослідження та їх обговорення.** У таблиці 2 наведені результати досліджень рівня  $\text{NO}_x$  у крові молодняку великої рогатої худоби з вірусною діареєю (ВД), мікоплазмозним артритом (МА) і телиць парувального віку з різними формами інфекційного ринотрахеїту (ІРТ). З отриманих даних видно, що рівень  $\text{NO}_x$  у телят із ВД та МА становить  $92,3 \pm 22,78$  та  $91,4 \pm 20,54$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ), тоді як у дорослих тварин у випадку ІРТ концентрація  $\text{NO}_x$  досягає лише  $40,2 \pm 3,75$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). Це можна пояснити тим, що у телят гуморальна складова імунної системи лише формується, а основна роль у захисті організму належить клітинним механізмам захисту, одним із яких є продукція лейкоцитами NO та активних форм кисню. Окрім того, захворювання молодняку перебігають у важчій формі, ніж у дорослих тварин, що і відображає показник  $\text{NO}_x$ .

Таблиця 2 – Рівень  $\text{NO}_x$  за різної інфекційної патології у молодняку великої рогатої худоби

Патологія	$\text{NO}_x$ , мкмоль/л
молодняк ВРХ з ознаками артрити (n=10)	$92,3 \pm 22,78^{**}$
молодняк ВРХ з ознаками вірусної діареї (n=20)	$91,4 \pm 20,54^{**}$
телиці парувального віку з вираженою генітальною формою ІРТ (n=20)	$31,7 \pm 3,20^*$
телиці парувального віку з вираженою респіраторною формою ІРТ (n=20)	$40,2 \pm 3,75^{***}$
клінічно здорові тварини (n=20)	$24,6 \pm 1,45$

**Примітки:** Значення p: \* –  $< 0,05$ ; \*\* –  $< 0,01$ ; \*\*\* –  $< 0,001$ ; решта –  $> 0,05$  порівняно з показниками клінічно здорових корів

У випадку ІРТ у телиць парувального віку рівень  $\text{NO}_x$  чітко відображає ступінь розвитку патології. Відомо, що генітальна форма ІРТ перебігає легше, ніж респіраторна, що підтверджує концентрація  $\text{NO}_x$  –  $31,7 \pm 3,20$  ( $p < 0,05$ ) та  $40,2 \pm 3,75$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), а за субклінічного прояву генітальної форми ІРТ у телиць рівень  $\text{NO}_x$  ( $29,8 \pm 2,54$  мкмоль/л) вірогідно не відрізнявся від такого у здорових тварин.

За ортопедичної патології у великої рогатої худоби [11, 15] рівень метаболітів оксиду азоту чітко відображає інтенсивність запального процесу (табл. 3).

Так, за гострого його перебігу рівень  $\text{NO}_x$  збільшується до  $31,7 \pm 2,75$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), тоді як за хронічного – знижується до  $14,9 \pm 1,80$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Останнє зумовлене розвитком ендотеліальної дисфункції внаслідок тривалого впливу продуктів запалення на ендотелій судин. Аналогічна картина встановлена за хронічного мікотоксикозу, за якого ендотеліальна дисфункція зумовлена дією мікотоксинів.

Таблиця 3 – Рівень  $\text{NO}_x$  за хронічного мікотоксикозу та гнійно-некротичних уражень кінцівок у великої рогатої худоби

	Гнійно-некротичні ураження в ділянці пальців		Хронічний мікотоксикоз n=10	Клінічно здорові тварини n=20
	гострий перебіг, n=11	хронічний перебіг, n=13		
$\text{NO}_x$ , мкмоль/л	$31,7 \pm 2,75^*$	$14,9 \pm 1,80^{***}$	$16,3 \pm 3,70^*$	$24,6 \pm 1,45$

**Примітки:** Значення p: \* –  $< 0,05$ ; \*\* –  $< 0,01$ ; \*\*\* –  $< 0,001$ ; решта –  $> 0,05$  порівняно з показниками клінічно здорових корів

Надмірна ж концентрація NO, понад 100 мкмоль/л може чинити пошкоджуючу дію на тканини і може бути свідченням некротичних процесів у організмі. У таблиці 4 наведені рівні NO за різної хірургічної патології у собак. З неї видно, що рівень NO у тварин із гострим панкреатитом та мертвим плодом перевищує концентрацію в 100 мкмоль/л, тим самим зумовлюючи цитотоксичний ефект [1, 2, 8]. Так, за діагностичної лапароскопії у собак із гострим панкреатитом виявляли значні ділянки некрозу у підшлунковій залозі, а у сук із затримкою щеніння за кесаревого розтину – загибель плоду та його гнильне розкладання.

**Таблиця 4 – Рівень оксиду азоту за різноманітної патології у собак**

Патологія	NO, мкмоль/л
Гнійний дерматит	≥43,1
Перелом стегнової кістки	≥63,0
Остеосаркома кісток передпліччя	≥77,0
Пухлина молочної залози	≥82,0
Виворіт піхви	≥94,0
Кесарів розтин за крупнопліддя та смерті плоду	≥161,6
Гострий панкреатит	≥239,8
Здорові тварини	32,08±1,82

Отже, рівень метаболітів оксиду азоту є досить інформативним діагностичним та прогностичним показником не лише в гуманній медицині, але й у ветеринарній медицині, і який дозволяє не лише оцінити функціональний стан ендотелію, особливо за його дисфункції, а і характер та інтенсивність перебігу запального процесу.

Природним джерелом для синтезу оксиду азоту є амінокислота L-аргінін. NO утворюється в результаті окислення аргініну з одночасним утворенням цитруліну під впливом фермента NO-синтази (NOS). Фермент названий синтазою, а не синтетазою оскільки його робота не потребує витрат енергії АТФ. Наразі відомо три ізоферменти NO-синтази: ендотеліальний (eNOS), нейрональний (nNOS) та індукцибельний (iNOS), іноді окремо виділяють четвертий тип – тромбоцитарний. У нормі базовий низький рівень оксиду азоту синтезується ендотелієм судин з допомогою eNOS, однак при розвитку запальних процесів та активації лейкоцитів медіаторами запалення підвищується активність iNOS. Остання здатна продукувати значно більшу кількість NO, ніж ендотеліальна NOS. Між собою ці два ізоферменти знаходяться в конкурентних відносинах за субстрат для утворення NO – L-аргінін, тому при активації iNOS активність ендотеліального ізофермента знижується [1, 2, 9].

За розвитку системної запальної реакції, зокрема за сепсису, нерідко високий рівень оксиду азоту спричинює розвиток катехоламінрезистентної гіпотензії, що переходить у колапс. Протягом 90-х років XX сторіччя та на початку XXI сторіччя було здійснено безліч спроб застосування інгібіторів NOS з метою запобігання несприятливих впливів надлишку NO. Однак попри здатність інгібіторів NOS підвищувати артеріальний тиск та зменшувати дози симпатоміметиків, що можна розцінити як позитивний ефект, всі вони сприяли поглибленню мікроциркуляторних розладів, серцево-судинної дисфункції та погіршенню стану пацієнтів при сепсисі [2, 8, 13].

Дані закордонних авторів підтвердили також вітчизняні вчені (Хромов О.С., Іванова І.В., Стефанов О.В., 2005 р.), які в експерименті довели, що хоча застосування інгібіторів NOS і усуває системну гіпотензію, але в той же час сприяє розвитку гіпоксії тканин внаслідок конструкції судин мікроциркуляторного русла, що в свою чергу різко підвищує смертність дослідних тварин [14]. Вчені висловлюють спільну думку, що підвищений рівень оксиду азоту при запальних процесах носить компенсаторний характер, який спрямований на підтримання достатнього рівня мікроциркуляції в пошкоджених тканинах та нейтралізації чужорідних антигенів [1, 7, 16].

Окрім того в ділянці запалення підвищується активність ферменту аргінази, що розщеплює L-аргінін до орнітину. Останній входить у цикл синтезу проліну – однієї з головних амінокислот для синтезу колагену, необхідного для росту грануляційної тканини. В зв'язку з цим ендотеліальна NOS не отримує субстрат для синтезу оксиду азоту. Вітчизняні та закордонні дослідники [1, 3, 9] схилиються до думки, що в першу чергу при патології запального генезу слід застосовувати не інгібітори, а донатори оксиду азоту, зокрема L-аргінін та препарати на його основі, з метою відновлення активності ендотеліальної NOS. Іншим важливим моментом є використання антиоксидантів та мембраностабілізуючих препаратів з метою захисту ендотелію судинної стінки.

На жаль на даний час в Україні відсутнє виробництво препаратів аргініну для потреб ветеринарної медицини. Водночас їх застосування може бути надзвичайно перспективним, зважаючи на фармакологічні властивості аргініну [1, 4, 7, 8], який:

- володіє антитоксичною дією, оскільки здатний зв'язувати амонійні сполуки та аміак;
- за його метаболізму утворюється пролін – важливий компонент колагену, необхідного для репарації при загосні ран, переломів кісток та іншої патології сполучної тканини;
- стимулює продукцію соматотропного гормону в ссавців у ранньому віці, за його недостатності сповільнюється ріст та розвиток організму;
- посилює проліферацію Т-лімфоцитів (Т-хелперів) і продукцію протизапальних цитокінів;
- знижує ризик розвитку цукрового діабету II типу (зменшує резистентність тканин до інсуліну);
- зменшує ризик тромбозів та рівень холестерину в крові;
- є основним джерелом NO в організмі ссавців.

Про доцільність застосування препаратів аргініну у ветеринарній практиці свідчать результати проведених нами досліджень [15] за гнійного перитоніту в собак (n=15). Тварин розділили на дві дослідні та контрольну групи. Собакам першої дослідної групи лікування (лапаротомія чи релапаротомія, промивання органів черевної порожнини антисептичним розчином етакридину лактату 1:1000, дренажування черевної порожнини із внутрішньочеревним застосуванням мазі на гідрофільній основі «Левосин», антибіотикотерапія) доповнювали внутрішньовенним крапельним введенням 5 % розчину L-аргініну в дозі 300 мг/кг ваги, тваринам другої дослідної групи поряд з базисним лікуванням – 1 % розчин метиленового синього (інгібітор NO) на 50 мл фізіологічного розчину в дозі 0,1 мл/кг, а контрольної – 50 мл фізіологічного розчину та базисне лікування.

Як видно з даних таблиці 5, застосування 5 % розчину L-аргініну усувало ендотоксикоз і позитивно впливало на кістковий мозок, про що свідчать кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну, які вірогідно не відрізнялись від показника здорових тварин, починаючи з початку лікування. У тварин же контрольної та другої дослідної групи з першої доби лікування спостерігалася протягом усього лікування еритроцитопенія, що за використання інгібітора оксиду азоту додатково ускладнювалась олігохромемією.

Використання 5% розчину L-аргініну знижувало інтенсивність запальних процесів за перитоніту в собак. Так, кількість лейкоцитів та рівень фібриногену в тварин першої дослідної групи приходили до норми вже на третю добу лікування. Водночас у другій дослідній групі, при застосуванні інгібітора оксиду азоту, лейкоцитоз зникав лише на сьому добу лікування, тоді ж до норми знижувався і рівень фібриногену.

У собак, яким використовували донатор оксиду азоту, рівень метаболітів останнього у сироватці крові був вищим порівняно з таким у тварин, яким використовували його інгібітор. Меншим виявився і негативний вплив на ендотелій судин як у тварин за використання L-аргініну, так і метиленового синього, про що свідчила кількість десквамованих ендотеліоцитів.

Проте найбільш переконливими доказами позитивного ефекту від застосування донатора оксиду азоту – L-аргініну, за гнійного перитоніту в собак виявилися дані лапароскопічного дослідження на 10-у добу лікування, яке мало на меті контроль спайкоутворення в черевній порожнині хворих тварин. Так, у собак першої дослідної групи спайки були поодинокими у вигляді плівок між сальником та очеревиною в ділянці проведення лапаротомії. У тварин контрольної групи додатково були наявними множинні павутинно-плівчасті спайки між сальником та очеревиною, а у собак другої дослідної групи – тяжові спайки сальника та очеревини.

**Таблиця 5** – Гематологічні показники та стан ендотеліальної функції у собак за гнійного перитоніту

Доба після лапаротомії	Еритроцити, Т/л	Лейкоцити, Г/л	Тромбоцити, Г/л	Гемоглобін, г/л	Fg, г/л	NOx, мкмоль/л	ДЕК, X10 <sup>4</sup>
I дослідна група (5 % розчин L-аргініну), n=5							
1-а	5,9±0,96	11,4±0,74*	221,7±17,5*	155,0±24,05	4,3±0,34***	49,2±4,33**	42,3±5,54***
3-я	5,2±0,18	7,7±0,90*	295,0±51,07	150,2±4,15	2,3±0,56	46,0±2,44***	30,8±7,67
7-а	5,1±0,40	7,6±0,48	323,0±34,74*	128,5±10,09	1,7±0,32	37,9±1,84**	24,8±5,78
II дослідна група (1 % розчин метиленового синього), n=5							
1-а	3,8±0,19***	21,1±3,95*	221,6±32,99	119,4±15,77	7,7±1,52**	11,3±0,62***	28,0±7,49**
3-я	3,7±0,52*	14,0±2,16*	208,3±22,42*	111,7±7,61**	5,3±0,74***	12,0±0,41***	26,7±3,67*
7-а	3,8±0,21***	10,5±1,29	228,3±28,40	109,4±3,13***	3,1±0,16**	18,0±0,45***	29,7±5,58*
Контрольна група, n=5							
1-а	4,7±0,18*	13,9±0,26***	210,0±17,4*	133,9±5,10	3,8±0,33***	37,8±0,55**	77,5±3,17***
3-я	4,3±0,45*	11,3±1,20	225,0±14,5*	146,5±2,29	3,4±0,15***	34,0±1,45	39,5±8,37*
7-а	4,4±0,25**	9,0±0,33	220,0±5,0**	143,9±8,47	1,4±0,41	31,2±0,45	36,1±7,19*
Клін. здорові тварини, n=25	5,5±0,25	8,7±0,72	283,7±21,47	149,7±8,11	2,2±0,19	32,1±1,82	16,9±1,56

Примітка: значення р: 1) \* – <0,05; \*\* – <0,01; \*\*\*<0,001; решта →0,05 порівняно з показниками тварин контрольної групи; 2) ● – <0,05; ●● – <0,01; ●●● – <0,001; решта →0,05 порівняно з показниками здорових тварин.

Зниження рівня спайкоутворення за використання L-аргініну пояснюється тим, що він усуває дисфункцію ендотелію, який окрім оксиду азоту синтезує тканинний активатор фібринолізу [1, 2, 7, 8, 12], знижуючи тим самим ризик спайкоутворення.

**Висновки.** 1. Визначення рівня метаболітів оксиду азоту в сироватці крові за патології запального генезу в тварин є цінним діагностичним і прогностичним показником, що дозволяє встановити не лише ступінь інтенсивності запального процесу, а і його некротичний чи дистрофічний компонент.

2. Препарати L-аргініну володіють вираженими дезінтоксикаційними, гепатопротекторними та імунomodуючими властивостями, є джерелом оксиду азоту в організмі.

3. Зважаючи на багатоплановий вплив аргініну на організм застосування останнього у вітчизняній ветеринарії має свої перспективи, зокрема у терапевтичній, акушерській і хірургічній практиках і при лікуванні інфекційних захворювань.

#### Список літератури

- Moncada, S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology [Text] / S. Moncada, R. Palmer, E. Higgs // Pharm. Rev. – 1991. – Vol. 43. – P. 109–142.
- Голиков, П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний [Текст] / П.П. Голиков. – М.: ИД Медпрактика-М, 2004. – 180 с.
- Загребельная, И.В. Применение оксида азота в медицинской практике [Текст] / И.В. Загребельная // Междунар. мед. журн. – 2009. – № 4. – С. 100–103.
- Звягинцева, Т.Д. Современные представления о сосудистом эндотелии в норме и при патологии желудочно-кишечного тракта [Текст] / Т.Д. Звягинцева, С.В. Гриднева // Эксперим. клинич. гастроэнтерол. – 2005. – № 4. – С. 6–12.
- Кількісне визначення фібриногену в плазмі крові людини [Текст] / В.О. Беліцер [та ін.] // Лаб. діагностика. – 1997. – № 2. – С. 53–55.
- Коломеев, Н.М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение [Текст] / Н.М. Коломеев // Воен.-мед. журн. – 2001. – Т. 322, № 5. – С. 29–35.
- Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и при патологии [Текст]: монография / Б.И. Кузник. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.
- Маеда, Х. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке [Текст] / Х. Маеда, Т. Акайке // Биохимия. – 1998. – Вып. 7. – С. 1007–1019.
- Порушення ендотелію залежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії [Текст] / В.Ф. Сагач [та ін.] // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46, № 3. – С. 3–13.
- Роль оксида азота в регуляції мікроциркуляторного звена системи гемостаза [Текст] / Е.В. Антонов [и др.] // Саратовский науч.-мед. журн. – 2007. – №3. – С. 39–42.
- Рубленко, М.В. Клініко-патогенетичне значення та корекція рівня оксиду азоту в тварин за хірургічної патології (науково-методичні рекомендації) [Текст] / М.В. Рубленко, В.С. Шаганенко. – Біла Церква, 2011. – 21 с.
- Система фібринолізу плазми крові / Современные представления о системе гемостаза [Текст] / Г.Л. Волков, Т.Н. Платонова, А.Н. Савчук и др. – К.: Наукова думка, 2005. – С. 141–174.
- Системная гемодинамика при постоянной гемодиализации у больных с септическим шоком [Текст] / И.И. Яковлева, В.С. Тимохов, Е.В. Пестряков [и др.] // Анест. и реаниматол. – 2002. – №2. – С. 63–66.
- Хромов, О.С. Моделювання ендотоксичного та септичного шоку у гризунів: Доклінічні дослідження лікарських засобів [Текст] / О.С. Хромов, А.І. Соловйов, О.В. Стефанов. // Авіценна. – 2001. – 503–515.
- Шаганенко, В.С. Клініко-патогенетична роль оксиду азоту та корекція його рівня за хірургічної патології запального генезу в тварин різних видів [Текст]: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 «Ветеринарна хірургія» / В.С. Шаганенко. – Біла Церква, 2012. – 21 с.
- Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы NO-синтаз (химический аспект) / А.П. Арзамасцев, И.С. Северина, Н.Б. Григорьев [и др.] // Вестн. РАМН. – 2003. – № 12. – С. 88–95.

SITUATION AND PROSPECTS OF USING OF NITRIC OXIDES DONORS IN VETERINARY MEDICINE

Rublenko M.V., Shahanenko V.S.

Bilotserkivsky National Agrarian University, Bila Tserkva

Stegniy B.T., Kutsan O.T.

National Scientific Center "Institute of Experimental and Clinical Veterinary Medicine", Kharkiv

The article deals with the definition of diagnostic and prognostic criteria for various levels of nitric oxide infectious and non-infectious diseases in animals and prospects of NO-donors in veterinary medicine.

The studies show the positive effects of using 5 % solution of L-arginine by purulent peritonitis in dogs and the possibility of its use as a medicine to treat a wide range of diseases.

УДК 619: 636.2: 577: 616.36

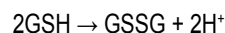
РЕДОКС-ПОТЕНЦІАЛ І ВМІСТ ГЛУТАТІОНУ В КРОВІ КОРІВ ПРИ ХВОРОБАХ ПЕЧІНКИ

Русак В.С., Чала І.В.

Житомирський національний агроекологічний університет, м. Житомир

Окисно-відновні реакції лежать в основі енергетичних процесів організму тварин. Одним з показників, що характеризують окисно-відновні процеси є окисно-відновний потенціал (редокс-потенціал, від англ. redox – reduction – oxidation reaction, Eh) – міра здатності хімічної речовини приєднувати електрони, тобто відновлюватись. [1, 2, 6]. Максимально високі позитивні значення редокс-потенціалів мають розчини кислот. Кров, як водний розчин, що містить електроліти, характеризується певними значеннями Eh, так для артеріальної крові людини розрахункове значення редокс-потенціалу становить – 57 мВ, а венозної – 7 мВ.

Для запобігання накопичення у клітинах окислених продуктів та з метою відновлення їх структури синтезується ряд продуктів, що володіють відновним потенціалом. Однією з найбільш важливих сполук з високим відновним потенціалом є трипептид глутатіон (γ – глутамілцистеїнілглутамін). Особливість цього трипептиду полягає у тому, що він містить незвичайний пептидний зв'язок між аміногрупою цистеїну та карбоксильною групою радикалу глютамінової кислоти. Така будова сприяє тому, що на поверхні даного пептиду знаходиться вільна сульфгідрильна група (-SH), тому молекули глутатіону позначають GSH і таку фракцію називають відновною. Відновний глутатіон має здатність легко віддавати протони Гідрогену і перетворюватись на окислену форму, при цьому дві молекули глутатіону утворюють між собою дисульфідні зв'язки у подвійній молекулі окисленого глутатіону (GSSG):



У клітинах концентрація відновних тіолових груп становить 5 ммоль. Відновний глутатіон є надзвичайно важливим реагентом при інактивації вільних радикалів, реакціях детоксикації фармацевтичних препаратів та ксенобіотиків [2, 3, 6]. Глутатіон є універсальним відновником для сполук, що утворилися у результаті патологічних процесів, зокрема запальних процесів у печінці. Як відомо, печінка виконує функції детоксикації, синтезу цілого ряду речовин, утилізації аміаку тощо. Саме печінка є тим органом, де зосереджені найбільш важливі метаболічні процеси. Одним з патологічних процесів, що збільшує напруженість окисно-відновних реакцій є кетоз, який при хронічному протіканні призводить до розвитку гепатодепресивного та цитолітичного синдромів у печінці. Накопичення кетонів викликає цілий ряд метаболічних порушень, зокрема неповне окислення ліпідів, гальмування реакцій циклу Кребса, реакцій окислювального фосфорилування (синтез АТФ та інших макроергів), накопичення кислих продуктів: ацетооцтової кислоти, β – оксимасляної, молочної тощо. Розвиток вищевказаних явищ поряд з підвищенням метаболічного навантаження на печінку у високопродуктивних корів призводить до накопичення сполук, що мають високий ступінь окислення, до роз'єднання процесів окислення та фосфорилування і, як результат, до змін величини редокс-потенціалу [4].

Визначення редокс-потенціалу на даний момент не являється широко розповсюдженим методом лабораторної діагностики у ветеринарній медицині, разом з тим даний показник може бути використаний як важливий параметр для оцінки стану окисно-відновних реакцій в організмі тварин, ступеня накопичення окислених продуктів та наявності пулу відновних сполук. Визначення редокс-потенціалу є надзвичайно простим у виконанні методом і, на відміну від визначення лужного резерву, характеризує не лише стан однієї з буферних систем крові, а є загальним показником, що характеризує вміст продуктів метаболізму, що володіють потенційною здатністю приймати електрони (окислювати інші сполуки) та протони Гідрогену. Оскільки зміни редокс-потенціалу є мало вивченими, то його дослідження за умов розвитку різних патологічних явищ є важливим як у науковому так і практичному планах.

**Мета роботи.** Метою викладених у даній роботі досліджень було встановлення величини редокс-потенціалу крові та вмісту різних фракцій глутатіону у високопродуктивних дійних корів з клінічними ознаками функціональних порушень у печінці, обумовлених кетозом.

**Матеріали та методи досліджень.** Дослідження проводили на базі господарства ТОВ «Агросервіс», с. Івниця Андрушівського району Житомирської області. Для досліджень було сформовано дві групи дійних корів за принципом аналогів; при формуванні груп враховувались вік, молочну продуктивність, живу масу, фізіологічні параметри, зокрема стадію лактації та термін тільності. До контрольної групи були включені клінічно здорові тварини, до дослідної – тварини з ознаками кетозу, гепатодепресивного синдрому. Для біохімічних досліджень відбирали кров до годівлі з дотриманням правил асептики та антисептики. У крові визначали вміст загального білка біуретовим методом, вміст альбумінів – у реакції з бромкрезоловим зеленим, вміст глюкози та глобулінів – глюкооксидазним методом, активність аспарагінтрансферази – методом Френкеля-Райтмана, активність глутаматдегідрогенази, вміст загального та відновного глутатіону з реактивом Елмана [4], рівень редокс-потенціалу – потенціометричним методом за допомогою іонметра лабораторного І-160МІ з використанням індикаторного електроду типу ЕРП-101 та електролітичного ключа. Вимірювання редокс-потенціалу проводили у насиченому розчині хлориду калію. У сечі визначали вміст кетонів тіл експрес-методом за допомогою індикаторних смужок. Одержані результати статистично опрацьовували із використанням критерію Ст'юдента.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Дослідження проводились у декілька етапів, на початковому етапі виявляли тварин з клінічними ознаками порушень функцій печінки та клінічно здорові. Для оцінки функціонального стану печінки у крові тварин визначали вміст загального білка, співвідношення між альбумінами та глобулінами, активність аспарагінаміотрансферази (АСТ),