

ХАРАКТЕРИСТИКА КОАГУЛЯЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ У КОРІВ ПРОТЯГОМ ВАГІТНОСТІ, ПІСЛЯРОДОВОГО ПЕРІОДУ ТА ЗА АКУШЕРСЬКОЇ Й ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

С. А. Власенко¹, М. В. Рубленко¹, Т. М. Чернишенко², О. В. Горницька², Т. М. Платонова²
akysherstva@ukr.net

¹Білоцерківський національний аграрний університет,
пл. Соборна, 8/1, м. Біла Церква, 09111, Україна

²Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України,
вул. Леонтовича, 9, м. Київ, 01011, Україна

Для фізіологічного перебігу вагітності важливе нормальне функціонування системи гемостазу та його гравідарна адаптація. Оскільки у ветеринарній медицині не розроблена моніторингова оцінка зсідання крові, метою досліджень була адаптація коагулологічних методів лабораторної діагностики і визначення їх інформативності щодо стану системи гемостазу вагітних корів на 35-у добу, на 3, 5, 7, 8-й місяці, за 2–3 доби до отелення, після отелення та за хронічного післяродового метриту і гіпотрофії яєчників. Були апробовані скринінгові тести — протромбіновий час і активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), призначені для характеристики зовнішнього та внутрішнього шляхів системи зсідання крові відповідно, а також методи визначення вмісту фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), продуктів деградації фібриногену (ПДФ), продуктів розщеплення фібриногену (ПРФ), активності протейну С. Використання зазначених методів дозволило визначати порушення рівноваги між про- і антикоагулянтною ланками системи зсідання крові.

Проведений аналіз стану системи зсідання крові тільних корів показав, що протромбіновий індекс, рівень фібриногену, ПРФ та активність протейну С на всіх етапах тільності та розтелення був у межах норми. Виявлене скорочення часу зсідання плазми крові в тесті АЧТЧ на третьому місяці тільності і після розтелення супроводжувалося появою в плазмі незначної кількості РФМК (від 0,001 до 0,01 мкг/мл), який є специфічним маркером активації системи зсідання крові.

Коагуляційні процеси у корів з хронічним метритом та гіпотрофією яєчників характеризувалися зростанням маркерів тромбофілії — РФМК (від 0,005 до 0,12 мкг/мл) і ПРФ, значним зниженням активності протейну С у 70 % тварин та тенденцією до зниження фібринолітичного потенціалу (до 0,41 од/мл при нормі 1–1,3 од/мл). Встановлено, що інформативними тестами для виявлення активації системи зсідання крові у корів є визначення вмісту розчинних фібрин-мономерних комплексів, функціонально неактивних форм протромбіну та активності протейну С. До алгоритму діагностики розвитку тромбофілії також можна віднести тести визначення концентрації фібриногену, ПРФ та фібринолітичного потенціалу.

Ключові слова: КОРОВА, ТІЛЬНІСТЬ, ПІСЛЯОТЕЛЬНИЙ ПЕРІОД, ХРОНІЧНИЙ МЕТРИТ, ГІПОТРОФІЯ ЯЄЧНИКІВ, ОКСИД АЗОТУ, БІЛКИ ГОСТРОЇ ФАЗИ, ФІБРИНОЛІЗ

CHARACTERISTICS OF COAGULATION PROCESS IN COWS DURING THE PREGNANCY AND POSTPARTUM PERIODS AND IN COWS WITH POSTNATAL AND OBSTETRICAL PATHOLOGY

S. Vlasenko¹, M. Rublenko¹, T. Chernyshenko², O. Gornitska², T. Platonova²
akysherstva@ukr.net

¹Bila Tserkva National Agrarian University, 8/1 Soborna sq., Bila Tserkva 09111, Ukraine

²O. V. Palladin Institute of biochemistry NAS of Ukraine, 9 Leontovich str., Kyiv 01011, Ukraine

The proper functioning and adaptation of the hemostatic system is important for the physiological course of pregnancy. Monitoring system for the assessment of blood clotting is not yet fully developed in veterinary medicine. That is why the main goal of the research was to adapt the coagulation methods of laboratory diagnostics and determine their information usefulness while assessing the state of the hemostasis system in pregnant cows at the 35th day, the 3, 5, 7, 8th month of pregnancy and 2–3 days before birth, after birth and during the course of chronic postpartum metritis and hypotrophy of the ovaries. The screening tests — prothrombin time and acti-

vated partial thromboplastin time (APTT) which are designed to characterize the external and internal pathways of blood coagulation, as well as methods for the determination of fibrinogen, soluble fibrin monomer complex (SFMC), products of fibrinogen degradation (FDP), degradation products of fibrinogen (PRF), the activity of protein C have been validated. The use of these techniques has allowed determining the imbalance between pro- and anticoagulant functioning of blood clotting system in cows.

The analysis of the state of the blood clotting system of pregnant cows showed that prothrombin index, fibrinogen level, PRF and protein C activity at all stages of pregnancy and calving period was within the normal limits. The detected reduced clotting time of plasma in the APTT test at the third month of pregnancy and during the postpartum period were accompanied by the appearance in plasma small amount of SFMC (0.001 to 0.01 mkg/ml) which are a specific markers for the activation of blood coagulation system.

Coagulation processes in cows with chronic postpartum metritis and hypotrophy of the ovaries were characterized by an increased number of markers of thrombophilia — SFMC (from 0.005 to 0.12 mkg/ml) and PRF, a significant reduction in activity of the protein C in 70 % of animals, and a tendency to a decreased fibrinolytic potential (up to 0.41 u/ml at a rate of 1–1.3 ml u/ml). It was found that the informative tests for detecting the activation of the blood clotting system in cows are the determination of the content of soluble fibrin monomer complexes, functionally inactive form of prothrombin and protein C activity. The algorithm for diagnosis of thrombophilia in cows may also include the tests for determining the concentration of fibrinogen, PRF and fibrinolytic potential.

Keywords: COWS PREGNANCY, AFTER PARTURITION, CHRONIC METRITIS, HYPOTROPHY OF THE OVARIES, OXIDE OF NITROGEN, ACUTE PHASE PROTEINS, FIBRINOLYSIS

ХАРАКТЕРИСТИКА КОАГУЛЯЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ У КОРОВ НА ПРОТЯЖЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ, ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА И ПРИ АКУШЕРСКОЙ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

С. А. Власенко¹, М. В. Рубленко¹, Т. М. Чернышенко², О. В. Горницкая², Т. М. Платонова²
akysherstva@ukr.net

¹Белоцерковский национальный аграрный университет,
пл. Соборная, 8/1, г. Белая Церковь, 09111, Украина

²Институт биохимии им. О. В. Палладина НАН Украины,
ул. Леонтовича, 9, г. Киев, 01011, Украина

Для физиологического течения беременности важно нормальное функционирование системы гомеостаза и его гравидарная адаптация. Так как в ветеринарной медицине не разработана мониторинговая оценка свертываемости крови, целью наших исследований была адаптация коагулологических методов лабораторной диагностики и определение их информативности о состоянии системы гемостаза беременных коров 35-й день, на 3, 5, 7, 8-й месяцы, за 2–3 дня до родов, после родов и при хроническом послеродовом метрите и гипотрофии яичников. Были апробированы скрининговые тесты — протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), которые предназначены для характеристики внешнего и внутреннего путей системы свертывания крови соответственно, а также методы определения содержания фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), продуктов деградации фибриногена (ПДФ), продуктов расщепления фибриногена (ПРФ), активности протеина С. Использование указанных методов разрешило определять нарушения равновесия между про- и антикоагулянтными звеньями системы свертываемости крови.

Проведенный анализ состояния системы гемостаза крови беременных коров показал, что протромбиновый индекс, уровень фибриногена, ПРФ и активность протеина С на всех этапах беременности и после родов находились в границах нормы. Обнаруженное сокращение времени сворачивания плазмы крови в тесте АЧТВ у коров на третьем месяце беременности и после разтела сопровождалось появлением в плазме незначительного количества РФМК (от 0,001 до 0,01 мкг/мл), который является специфическим маркером активации системы свертываемости крови.

Коагуляционные процессы у коров с акушерской и гинекологической патологией характеризовались ростом количества маркеров тромбофилии — РФМК (от 0,005 до 0,12 мкг/мл) и ПРФ, значительным снижением активности протеина С у 70 % животных и тенденцией к снижению фибринолитического потенциала (до 0,41 од/мл при норме 1–1,3 ед/мл). Установлено, что информативными тестами для определения активации системы сворачиваемости крови у коров является определение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов, функционально неактивных форм протромбина и актив-

ности протеина С. К алгоритму диагностики развития тромбофилии также можно отнести тесты определения концентрации фибриногена, ПРФ и фибринолитического потенциала.

Ключевые слова: КОРОВА, БЕРЕМЕННОСТЬ, ПОСЛЕРОДОВОЙ ПЕРИОД, ХРОНИЧЕСКИЙ МЕТРИТ, ГИПОТРОФИЯ ЯИЧНИКОВ, ОКСИД АЗОТА, БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ, ФИБРИНОЛИЗ

За сучасними поглядами, гемостаз структурно та функціонально є складовою гомеостазу організму і пов'язаний з загальними механізмами активації й інгібування з калікреїн-кініновою, імунною, ендокринною системами та системою комплементу [10, 21]. Окрім забезпечення зупинки кровотечі, гемореології, проникності судин, гемодинаміки, гемостатичні фактори моделюють запальні, регенеративні, імунні, метаболічні та репродуктивні процеси [3, 10, 13, 23, 26, 27]. Взаємодія чотирьох ланок гемостазу (коагуляційної, антикоагуляційної, фібринолітичної та антифібринолітичної) дозволяє системі перебувати в межах фізіологічних коливань між гіпокоагуляцією й гіперкоагуляцією. У випадку порушення балансу між цими ланками розвиваються патологічні механізми тромбозу або кровотечі, які, своєю чергою, стають підґрунтям для патогенезу різноманітних хвороб.

Значної трансформації гемостаз зазнає у самок за вагітності, адже вона є унікальним феноменом природної аллотрансплантації, яка забезпечується гестаційною та родовою домінантами. Під їх регулятивним впливом у материнському організмі відбуваються складні адаптаційні процеси різної напруги у всіх функціональних системах та органах, які створюють оптимальні умови для внутрішньоутробного розвитку ембріона/плода і народження життєздатного нащадка. Насамперед, адаптивна реакція на вагітність відбувається в симпатичній, ендокринній, імунній, гемодинамічній та метаболічній системах [21]. Гемостаз також зазнає значних змін. Зокрема, простежується збільшення об'єму плазми крові на 35–40 %, вмісту фібриногену — вдвічі, а також протромбіну, факторів VII–X, адгезивності тромбоцитів за одночасного зниження фібринолітичної активності та рівня фібринстабілізуючого фактору. Таким чином, гравідарні процеси перебігають на тлі гіперкоагуляції [2, 21]. Встановлено [2, 6,

9, 10, 15, 21], що специфічними гемостазомодельними факторами під час вагітності стають Th-залежний тип імунної відповіді та зміни цитокинового профіля, зрушення у співвідношенні статевих стероїдів, механізми плацентогенезу, ендотелій судин матки та трофобласту, плацентарний оксид азоту, D-димери, плацентарні й фетальні білки, зокрема алексин V, тромбомодулін, плацентарний фібриніод, плацентарний інгібітор активаторів плазміногену, α -макроглобулін. Усі ці та інші чинники сумарно зумовлюють динамічні адекватні зміни для забезпечення фізіологічного перебігу гестаційного процесу.

Водночас за умов несприятливого доквілля, недостатності адаптаційних ресурсів, неповноцінної плаценти, хронічного стресу, генетичних аномалій, дії інфекційних збудників, екзо- та ендотоксинів спостерігається розвиток порушень у системі гемостазу, що, своєю чергою, провокує виникнення акушерської патології. Такий патогенетичний ланцюг встановлений у жінок з гестозом, передчасним відшаруванням плаценти, фетоплацентарною недостатністю, тромбозом судин, ДВС-синдромом, прееклампсією, затримкою росту плода, внутрішньоутробовою загибеллю плода, дистоціями [1, 7, 16]. Так, у вагітних з важкою формою прееклампсії відмічається зниження гемостатичних властивостей, подовження часу утворення протромбінази, зниження вмісту фібриногену та фібринолітичної активності [8]. Відома й роль ДВС-синдрому в розвитку гестозу, який виникає на тлі синдрому системної запальної відповіді, підвищеної судинної проникності, вазодилатації або ангіоспазму, пошкодження ендотелію та гіперкоагуляції. При цьому виникають порушення макро- і мікроциркуляції, зокрема у плаценті (тромбування, ішемія, інфаркт, передчасне старіння та розшарування плаценти), що призводить до артеріальної гіпертензії, змін церебральної ге-

модинаміки, ендотоксикозу, тканинної гіпоксії та розвитку поліорганної недостатності [24]. Загалом у всіх випадках гестозу спостерігаються розлади гемостазу, які проявляються гіперфібриногенемією, підвищеною агрегацією тромбоцитів, активацією фактору IV тромбоцитів, зниженням на 25 % активності АТ III. Подібна патологічна активація тромбоцитарного і прокоагуляційного ланок гемостазу призводить до тромбоемболічних ускладнень та гестаційної патології [20]. **Високу інформативність має також** такий показник, як рівень ПРФ/Ф у плазмі крові. Підвищення цього показника може свідчити про загрозу переривання вагітності навіть за відсутності клінічних змін.

Таким чином, гемостатичні показники характеризують адаптаційну динаміку гестаційного процесу і мають прогностичне значення щодо розвитку патологій вагітності, пологів та інволюційного періоду. На сьогодні визначені основні моніторингові показники гемостазу у вагітних жінок, які дозволяють провести комплексну оцінку і застосовувати своєчасну патогенетичну корекцію ще на продромальному етапі. Гемостазіограма містить в собі визначення рівня фібриногену, розчинних комплексів фібрину-мономеру, тромбінового часу, активованого часткового тромбoplastичного часу, протромбінового часу (+ протромбіновий індекс + МНВ), вовчакового антикоагулянту, D-димеру, анти тромбіну III та протеїну С.

У репродуктології корів питанням гемостазу в діагностичному й профілактичному сенсі присвячено недостатньо уваги. Є окремі повідомлення, але їх замало для створення системного моніторингу та практичного впровадження. Встановлено [5] вплив статевих стероїдів на коагуляційні процеси. Зокрема, естрадіол знижує активність прокоагуляційних процесів, а прогестерон проявляє зворотній ефект. У корів спостерігається прогресуюча, синхронна з терміном вагітності, агрегаційна активність тромбоцитів та підвищення коагуляційного потенціалу. Проведені дослідження [14] доводять, що в другій половині періоду тільності у крові корів збільшується кількість тромбоцитів, їх середній об'єм і межі розподілення тромбоцитів за об'ємом. Інші автори [28] вказують на ослаблення активності тромбоцитарного

та посилення судинного компоненту гемостазу протягом вагітності. Також відомо [12], що рівень обмеженого протеолізу та метаболізму фібриногену у тільних корів є прогностичним показником розвитку акушерської патології. За фізіологічного перебігу отелення та післяотельного періоду простежувалася активація коагуляційної ланки гемостазу за рахунок збільшення вмісту фібриногену й розчинного фібрину на 60–45-й добі до розтелення. Водночас для затримання посліду було характерним підвищення протеолітичної активності за 40–5 дів до отелення, а для субінволюції та метриту — збільшення концентрації розчинного фібрину і продуктів деградації фібрину/фібриногену в цей період. Розвиток запалення матки через 30–40 дів після отелення супроводжувався підвищенням рівня активатора плазміногену на тлі зниження інгібітора плазміногену та інгібітора плазміну [17].

Таким чином, постає нагальність детального вивчення усіх ланок гемостазу у корів на різних етапах репродуктивного циклу та визначення діагностичного алгоритму досліджень, який забезпечить системну оцінку, диференційний прогноз щодо розвитку акушерської й гінекологічної патології та застосування патогенетичної корекції з профілактичним ефектом.

Тому мета цієї роботи полягала в адаптації коагулологічних методів лабораторної діагностики і визначенні їх інформативності для оцінки стану системи гемостазу тільних корів, після отелення та за хронічного післяродового метриту і гіпотрофії яєчників.

Матеріали і методи

Матеріалом досліджень були корови української молочної чорно-рябої породи, віком 2–5 років, у різні терміни тільності (35-а доба, 3, 5, 7, 8-й місяці і за 2–3 доби до розтелення), у пуерперальному періоді (2–5 й 15-а доба після отелення), з хронічним запаленням матки та гіпотрофією яєчників. Вагітність та гіпотрофію яєчників діагностували ультразвуковим методом, а післяродовий метрит — за клінічними ознаками та трансректальною оцінкою морфофункціонального стану матки.

Зразки крові для дослідження гемостазу відбирали з яремної вени та стабілізували 3,8 % розчином цитрату натрію в пропорції 9:1. Для одержання плазми кров центрифугували при 1400 g. Плазму крові з ознаками гемолізу для дослідження не використовували.

У сироватці крові корів визначали рівень оксиду азоту (NO) за сукупністю його стійких метаболітів (NOx) — нітратів і нітритів, методом Гріна у модифікації Голікова; вміст загального протеїну — за біуретовою реакцією з використанням набору «Реагент»; альбуміну — за реакцією з бромкрезоловим зеленим; гаптоглобіну — за реакцією з риванолом; церулоплазмину — методом Равіна. Протромбіновий час (ПЧ) та активований частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ) виконували з використанням АЧТЧ-реагенту фірми «Ренам». Вміст фібриногену визначали спектрофотометричним методом, використовуючи тромбіноподібний фермент «Анцистрон Н» [22], а розчинний фібрин-мономерний комплекс (РФМК) — паракоагуляційним фосфатним тестом [25]. Наявність продуктів розщеплення фібриногену (ПРФ) встановлювали за інгібуванням полімеризації мономерного фібрину великої рогатої худоби [4]. Активність протеїну С (ПС) визначали за допомогою активатора протеїну С, отриманого з отрути щитомордника звичайного (*Agkistrodon halys halys*) із застосуванням хромогенного субстрату S_{236} [19].

Стан системи фібринолізу характеризували за активністю тканинного активатора плазміногену (ТАП) та активністю і вмістом інгібітора тканинного активатора плазміногену першого типу (ПАІ-1) [18]. Для визначення загального рівня протромбіну та виявлення його функціонально неактивних форм (ФНФП) використовували фермент отрути ефі багатолускової (*Echis multisquamatis*) — екамулін, який є нефізіологічним активатором протромбіну. На відміну від тромбoplastину, який активує лише функціонально активний протромбін, екамулін активує як протромбін, так і його функціонально неактивні форми. При тромбофілії кількість ФНФП зростатиме, оскільки тромбін розщеплює протромбін з утворенням претромбіну 1 (функціонально неактивна форма протромбіну). Виявити на-

копичення ФНФП дозволяє порівняння даних протромбінового та екамулінового тестів [11].

Результати тесту екамуліновий час можна представити як екамуліновий індекс, тобто співвідношення часу зсідання плазми крові донорів та досліджуваної крові. За присутності у плазмі крові функціонально неактивних форм протромбіну екамуліновий індекс вищий за протромбіновий. Значення екамулінового індексу відповідає загальному рівню протромбіну в плазмі крові. Якщо екамуліновий індекс вищий від протромбінового індексу на 10 %, вміст ФНФП становить 1,2 мкг/мл, на 20 % — 2,4 мкг/мл, на 40 % — 3,6 мкг/мл.

Результати й обговорення

Перебіг тільності, отелення і післяотельного періоду цілком залежить від компенсаторних резервів організму корови та адаптивної реакції усіх її функціональних систем. Для контролю перебігу вагітності корів ми визначали низку параметрів: вміст NO, альбуміну, церулоплазмину, гаптоглобіну та загального білка. NO відіграє важливу роль у регуляції фізіологічних процесів, зокрема стресової резистентності. За результатами власних досліджень нами встановлено, що на 3–4 та 7-му місяцях тільності рівень NO складав у середньому 22,0 та 21,0 мкмоль/л, перед отеленням — $40,4 \pm 2,3$ мкмоль/л ($P < 0,001$), а в післяотельному періоді — $22,3 \pm 0,97$ мкмоль/л. Підвищення рівня NO у 2,2 разу у здорових корів перед отеленням зумовлювалося розвитком оксидативного стресу наприкінці періоду тільності, загального стресу перед розтєленням та активною участю NO у клітинному обміні Ca^{2+} .

За нормального перебігу вагітності процес пологів супроводжувався помірним проявом реакції гострої фази, що зумовлено механізмами адаптаційного стресу. Так, вміст альбуміну в плазмі крові здорових корів протягом тільності знижувався, а після отелення знову повертався до середнього рівня 43,5 г/л. Вміст загального білка був у межах фізіологічної норми, проте перед розтєленням цей показник досягав значення $68,3 \pm 2,77$ г/л ($P < 0,01$), а після отелення — $78,9 \pm 1,21$ г/л ($P < 0,01$). За метриту спостерігалось підвищення концен-

трації загального білка, що слід розглядати як реактивний захист від дії мікробних і токсичних факторів. У здорових корів протягом вагітності до отелення у крові зростав вміст гаптоглобіну (0,39 г/л на 3–4-му місяці вагітності і 0,48 г/л — перед отеленням) та зменшувався рівень церулоплазміну ($113,5 \pm 3,55$ мг/л на 3–4-му місяці вагітності та $74,5 \pm 1,57$ мг/л — перед отеленням).

Підвищення вмісту гаптоглобіну у корів протягом вагітності було пов'язане з його властивістю зменшувати оксидне навантаження запального процесу. Особливо чітко це прослідковувалося у корів після отелення. Зниження вмісту церулоплазміну в крові здорових тварин перед розтєленням та зростання після нього пояснюється інтенсивним його споживанням у тканинах для запобігання надмірного пероксидного окиснення ліпідів перед розтєленням.

Для характеристики стану системи гемостазу та виявлення процесу активації системи зсідання крові у корів за нормального перебігу вагітності і за акушерських та гінекологічних ускладнень нами було застосовано лабораторні діагностичні тести та перевірено їх інформативність. До складу комплексу тестів увійшли скринінгові тести — протромбіновий час (ПЧ) і активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), які призначені для характеристики, відповідно, зовнішнього та внутрішнього шляхів системи зсідання крові, а також методи визначення вмісту фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), продуктів деградації фібриногену (ПДФ), активності протеїну С. Використання зазначених методів лабораторної діагностики дозволяє характеризувати стан системи гемостазу, визначати порушення рівноваги між про- і антикоагулянтною ланками системи зсідання крові.

Порушення балансу між зазначеними ланками системи зсідання крові призводить до тромбофілії — патологічного стану, який виникає внаслідок дії патогенетичних факторів і супроводжується розвитком тромбозу.

За тромбофілії показники коагуляційних тестів (АЧТЧ та ПЧ) і скринінгова коагулограма не завжди дозволяють об'єктивно оцінити ризик тромбозів. У зв'язку з цим, для виявлення можливого розвитку тромбофі-

лії виконували тести, які дозволяють оцінити ступінь активації системи зсідання крові (РФМК та ПРФ).

Для характеристики антикоагуляційної ланки системи зсідання крові визначали активність інгібітору зсідання крові — протеїну С (ПС), що дає можливість визначити антикоагуляційний потенціал системи гемостазу. Необхідність визначення функціональної активності протеїну С у плазмі крові обумовлена його швидким споживанням у разі патологічної активації системи зсідання крові.

У таблиці 1 представлено дані показників системи зсідання крові корів на різних термінах тільності та після розтєлення. Проведений аналіз стану системи зсідання крові тільних корів показав, що протромбіновий індекс, рівень фібриногену, ПРФ та активність протеїну С на всіх етапах тільності та після отелення був у межах норми.

Виявлене скорочення часу зсідання плазми крові в тесті АЧТЧ на третьому місяці тільності і після розтєлення супроводжувалося появою у плазмі крові корів незначного вмісту РФМК (від 0,001 до 0,01 мкг/мл). Цей показник є специфічним маркером активації системи зсідання крові.

Проведений аналіз системи зсідання плазми крові корів з акушерською та гінекологічною патологією показав зростання маркерів тромбофілії — РФМК (від 0,005 до 0,12 мкг/мл) і ПРФ, значне зниження активності протеїну С у 70 % тварин, тенденцію до зниження фібринолітичного потенціалу (ТАП до 0,41 од/мл при нормі 1–1,3 од/мл). Ці дані узгоджуються з даними, отриманими при аналізі стану системи гемостазу у жінок з ускладненою вагітністю [8, 20, 24], що свідчить про доцільність використання аналогічних діагностичних тестів для аналізу стану системи гемостазу тварин (табл. 2).

Додатковим тестом для виявлення тромбофілії є визначення рівня функціонально неактивних форм протромбіну, які утворюються в кровотоці за дії тромбіну на протромбін. ФНФП можна вважати раннім маркером активації системи зсідання крові. У 30 відсотків тварин з хронічним метритом та гіпотрофією яєчників нами виявлено накопичення функці-

Таблиця 1

Показники системи зсідання крові корів на різних термінах вагітності та після отелення, $M \pm m$
Indexes of the displacing blood system in cows at the different terms of pregnancy and after parturition, $M \pm m$

Термін Term	Кількість корів Number of cows	АЧТЧ, с APTT, sec	ПІ, % PI, %	Ф, г/л F, g/l	РФМК, г/л SFMC, g/l	ПРФ, мкг/мл PBF, mcg/ml	ПС, % PC, %
35-та доба тільності 35 th day of pregnancy	3	47,3±1,6	91,0±1,0	6,1±1,9	0,040±0,008	0	97,0±12,7
3 місяці / 3 months	4	51,0±8,0	82,7±12,0	5,0±0,5	до 0,007	0	87,0±5,8
5 місяців / 5 months	4	39,7±2,6	81,7±7,8	5,2±0,7	до 0,005	0	85,2±8,0
7 місяців / 7 months	3	38,3±1,6	86,1±4,9	4,9±1,4	до 0,01	0	90,3±10,7
8 місяців / 8 months	7	38,1±1,9	89,6±1,8	5,4±0,9	до 0,001	0	98,0±0,9
2–3 доби до розтелення 2–3 days before parturition	3	50,3±3,1	101±8,0	5,13±0,5	0,010±0,007	0	89,3±0,6
Контроль / Control	6	48,0±2,0	100±10	5,0±0,5	до 0,005	0	100±10

Таблиця 2

Зміни у системі зсідання крові у корів за хронічного метриту і гіпотрофії яєчників, $M \pm m$
Changes in the displacing blood system in cows with chronic metritis and hypotrophy of ovaries, $M \pm m$

Термін Terms	Кількість корів Number of cow	АЧТЧ, с APTT, sec	ПІ, % PI, %	Ф, г/л F, g/l	РФМК, г/л SFMC, g/l	ПРФ, мкг/мл PBF, mcg/ml	ПС, % PC, %
Контроль (15 діб після розтелення) Control (15 days after parturition)	3	43,0±10	79,6±7,9	4,3±0,18	0,004±0,002	2,0±1,0	88,3±6,6
За метриту і гіпотрофії яєчників With metritis and hypotrophy of ovarium	10	49,3±3,3	98,4±7,5	5,2±0,8	0,064±0,05	7,5±0,4	68±7,3

онально неактивного протромбіну (від 0,6 до 3,6 мкг/мл).

Вищезазначене свідчить, що для оцінки перебігу тільності в корів важливе значення має характеристика стану системи гемостазу, а застосування коагулологічних тестів лабораторної діагностики, які використовуються в медичній практиці, мають доцільність для визначення гемостатичних порушень у корів.

Висновки

Інформативними тестами для виявлення активації системи зсідання крові у корів є визначення вмісту розчинних фібрин-мономерних комплексів, функціонально неактивних форм протромбіну та активності протеїну С. До алгоритму діагностики розвитку тромбофілії також можна віднести тести на визначення концентрації фібриногену, ПРФ, визначення фібринолітичного потенціалу (ТАП).

Отримані результати забезпечують системну оцінку, диференційний прогноз щодо розвитку акушерської й гінекологічної патології і застосування патогенетичної корекції з профілактичним ефектом.

Перспективи подальших досліджень.

Планується вивчення змін в гемостазі у корів за розвитку гнійно-некротичних уражень у ділянці пальців та встановити патогенетичну роль гемостатичних розладів у виникненні акушерських і гінекологічних хвороб.

1. Bondar T. P., Muratova A. Yu., Caturjan E. O. Dynamics of plasma hemostasis in women with thrombogenic pregnancy and delivery complications. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2012, vol. 8, no. 3, pp. 720–723. (in Russian)

2. Chistyakova G. N., Gazieva I. A., Remizova I. I. The content of acute phase proteins in the natural development of physiological pregnancy. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2006, vol. 4, pp. 20–22. (in Russian)

3. Conway E. M. Thrombomodulin and its role in inflammation. *Proc. Semin. in Immunopathology*. Vancouver, 2011, pp. 107–125.
4. Dranik G. N., Ena Ya. M. Vareckaya T. V. *Cleavage products of fibrin/fibrinogen in pathological processes*. Kyiv, Zdorovya, 1987, 181 p. (in Ukrainian)
5. Fomina L. L. Effect of sex hormones on the functioning of the hemostatic system in cows. *Cand. biological sci. diss.* Yaroslavl, 2009. 140 p. (in Russian)
6. Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *J. of Thromb. and Haemost.*, 2006, 95 (2), pp. 401–413.
7. Hansen A. T., Schmidt M., Horvath-Puho E., Pedersen L., Rothman K. Y., Hvas A. M., Sorensen H. T. Preconception venous thromboembolism and placenta-mediated pregnancy complications. *J. of Thromb. and Haemost.*, 2015, 13 (9), pp. 1635–1641.
8. Kinzhalova S. V., Pestryaeva L. A., Makarov R. A., Borisova S. V. Hemostasis in pregnant with hypertensive disorders. *Tromboz, Gemostaz and Reologia*, 2014, vol. 1, no. 57, pp. 70–74. (in Russian)
9. Klycheva M. M., Nazarov S. B., Kuzmenko G. N., Sitnikova O. G., Popova I. G., Malysheva A. I. Effect of nitric oxide donor and adrenaline on hemocoagulation and its peculiarities at women in late pregnancy. *Tromboz, Gemostaz and Reologia*, 2015, vol. 4, no. 64, pp. 59–62. (in Russian)
10. Kondashevskaya M. V. Modern views of the role of heparin in hemostasis and regulation of enzymatic and hormonal activities. *Annals RAMS*, 2010, vol. 7, pp. 35–43. (in Russian)
11. Koroleva D. S., Vinogradova R. P., Chernyshenko T. M., Platonova T. N., Volkov G. L. Using ecamulin-prothrombin activator from the venom of *Echis multisquamatis* in clinical laboratory diagnostics. *Laboratory Diagnostics*, 2006, vol. 37, no. 3, pp. 18–22. (in Ukrainian)
12. Krayevskyy A. J. Proteolysis, endotoxemia and fibrinogen metabolism in the pathogenesis of the obstetrical diseases in cows. *Dr. veterinary sci. diss.* Kyiv, 2005, 289 p. (in Ukrainian)
13. Kuznik B. I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostatic system in health and disease. Chita, Express-publishing, 2010, 832 p. (in Russian)
14. Lisovenko V. M. Platelet homeostasis in calf cows. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies named after S. Z. Gzhytsky*, 2014, vol. 16, no. 2 (59), 2, pp. 187–193. (in Ukrainian)
15. Momot A. P., Kudina I. Yu., Elykomov V. A., Semenova N. A., Molchanova I. V., Fadeeva N. I., Medvedeva M. V. Peculiarities of fibrinolytic blood at different terms of physiological pregnancy. *Tromboz, Gemostaz and Reologia*, 2015, vol. 3, no. 63, pp. 35–40. (in Russian)
16. Momot A. P., Serdiuk G. V., Grigoreva E. E., Nikolaeva M. G. Genetically determined thrombophilias and noncarrying of pregnancy. *Tromboz, Gemostaz and Reologia*, 2012, vol. 1, no. 49, pp. 60. (in Russian)
17. Moratis S., Taitzoglou I. A., Tsantarliotou M. P., Boscos C. M., Kaldimidou E., Saratsis Ph. Involvement of the plasminogen activation system in cow endometritis. *Theriogenology*, 2004, 61, pp. 337–349.
18. Platonova T. N., Chernyshenko T. M., Savchuk A. N. Determination of the activity of tissue plasminogen activator and the content of soluble fibrin in plasma of the diseased with various pathologies. *Laboratory Diagnostics*, 2000, vol. 2, pp. 15–18. (in Ukrainian)
19. Platonova T. N., Gornickaya O. V., Chernyshenko T. M., Koroleva D. S., Grishchuk V. I., Chernyshenko V. O., Lugovskoy Ye. V. Determination of protein C activity and its role in the clinical laboratory diagnosis. *Laboratory Diagnostics*, 2013, vol. 3, no. 65, pp. 3–7. (in Ukrainian)
20. Saleh O. Optimizing treatment of thrombotic complications in pregnant women and mothers with severe preeclampsia. *Cand. medical sci. diss.* Donetsk, 2014, 138 p. (in Ukrainian)
21. Sidelnikova V. M., Shmakov R. G. *Adaptation and disadaptation mechanisms of hemostasis in pregnancy*. Moscow, Triada X, 2004, 192 p. (in Russian)
22. Sokolovska A. S., Platonova T. M., Grynenko T. V., Chernyshenko T. M., Ivanenko T. I. Comparative characteristics of methods for determination of fibrinogen in the blood plasma. *Observed. and Clinic. physiology and biochemistry*, 2002, vol. 3, pp. 82–86. (in Ukrainian)
23. Stankovic S., Majkic-Singh N. Genetic aspects of ischemic stroke: coagulation, homocysteine, and lipoprotein metabolism as potential risk factors. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2010, 47 (2), pp. 72–123.
24. Tumanyan S. V., Serikov M. E., Tyurmorezov M. Yu., Manych D. Yu. The significance of anesthetic management within the prevention of clinical manifestations of the systematic response syndrome in patients with severe gestosis. *Anesthesiology and reanimatologiya*, 2004, vol. 1, pp. 32–36. (in Russian)
25. Vareckaya T. V., Mihalovskaya L. L., Svitalskaya L. A., Ena Ya. M. Determination of soluble fibrin in blood plasma. *Wedge. of Lab. diagn. Clin. Labor. Diagn.*, 1992, vol. 7, no. 8, pp. 10–14. (in Ukrainian)
26. Vasilev S. A., Vinogradov V. L., Shutov S. A., Markova M. L. TAFI — antifibrinolytic and anti-inflammatory factor. *Tromboz, Gemostaz and Reologia*, 2014, vol. 4, no. 60, pp. 12–17. (in Russian)
27. Volkov G. L., Platonova T. N., Savchuk A. N., Gornickaya O. V., Chernyshenko T. M., Krasnobrizhaya E. N. *Modern conceptions of hemostasis system*. Kyiv, Naukova dumka, 2005, 296 p. (in Ukrainian)
28. Zavalishina S. Yu. Vascular platelet interaction in pregnant cows. *Fundamental-research*, 2015 vol. 2, pp. 267–270. (in Russian)