

МИНЕВЦЕВ Сергей Васильевич

**ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНОВ А, Е, С и Р НА ЛИПИДПЕРОКСИДАЦИЮ,
ПЛАЗМЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ МАРКЕРОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ТРОМБИН-ФИБРИНОГЕН И ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ТРОМБИНУ**

(экспериментальное исследование)

03.00.04 - биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении Высшего профессионального образования «ТЮМЕНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ РОСЗДРАВА»

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор **Шаповалов Петр Яковлевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Камилов Фэликс Хусаинович**
доктор медицинских наук, профессор **Ральченко Ирина Викторовна**

Ведущее учреждение: ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»

Защита состоится « .. » _____ 2006 г. в 9:00 часов на заседании диссертационного Совета Д 212.274.07 в Тюменском государственном университете по адресу: 625003, г. Тюмень, ул. Пирогова, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки Тюменского государственного университета

Автореферат разослан « » _____ 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор

Е.А.Чирятьев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. С середины прошлого столетия взгляд на витамины, как средства профилактики и лечения гиповитаминозов, сменился представлением о них, как о соединениях, участвующих в течении обменных процессов и определяющих устойчивость организма [Б.А.Лавров, 1957; В.В.Ефремов, 1964; М.И.Смирнов, 1974], что расширило область их применения. Наряду с состояниями, вызванными дефицитом витаминов, их используют в терапии многих заболеваний, в частности, сопровождающихся нарушениями гемостаза. В последние десятилетия обращено внимание на эффективность витаминов при гемостатических нарушениях, сопряженных с оксидативным стрессом. Особенно эффективными оказались витамины, обладающие антиоксидантными свойствами [С.Л. Галян, 1993; В.Г.Соловьев, 1997; А.А.Вакулин, 1998; А.Ш.Бышевский и др. 1994-2005; Loscialpo, 1959; Pool, 1962 и др.]. Большая часть исследований касается связи с гемостазом витаминов-антиоксидантов [И.Е. Попова, И.А.Мухачева, 1998; Е.А.Винокурова, 1999; В.Г.Соловьев, 1997; А.В.Соловьева, 1999; Т.П.Шевлюкова, 2000; С.Л.Галян и др., 2003; П.Я.Шаповалов и др. 2005; Н.Н.Зороастрова, 2006]. Сравнивая данные 40-60 гг. о влиянии некоторых витаминов на гемостаз без учета их антиоксидантных свойств с сообщениями трёх последних десятилетий, мы не нашли сведений, которые позволили бы сопоставить влияние витаминов А, Е, С и Р порознь и в сочетаниях на гемостаз со степенью их влияния на интегральный показатель состояния гемостаза, отражающий способность организма реагировать на повышение уровня тромбина в кровотоке - на толерантность к тромбину. Отсутствуют и сведения о влиянии витаминов на интенсивность непрерывного внутрисосудистого свертывания крови (НВСК) - величины обратной толерантности к тромбину [А.Ш.Бышевский и др., 2003-2006]. Это определило интерес к вопросам, не изучавшимся до настоящего времени или едва затронутым в ранее опубликованных работах и позволило сформулировать направление нашего исследования.

Цель исследования - в опытах на животных изучить влияние витаминов А, Е, С, Р (порознь и сочетано в дозах, адекватных лечебным) и комплексных препаратов, содержащих эти витамины, на интенсивность липидпероксидации (ЛПО), антиоксидантный потенциал (АОП), плазменное содержание маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген (ВТФ) и толерантность к тромбину, с тем, чтобы оценить их эффективность в качестве средств воздействия на интенсивность внутрисосудистого свертывания крови при гипероксидации.

Задачи исследования. Для достижения цели намечено следующее: **1.** Изучить в опытах на животных влияние витаминов А, Е, С и Р порознь в дозах, адекватных лечебным, на содержание в тромбоцитах первичных и вторичных липидпероксидов и антиоксидантный потенциал. **2.** Одновременно изучить в тех же условиях плазменное содержание маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген. **3.** На высоте изменений скорости ЛПО и АОП определить у животных, получающих исследуемые витамины, а также комплексы, их содержащие, толерантность к тромбину. **4.** Повторить опыты пп. 1-3, вводя животным витамины А и Е, А и С в сочетании по два, по три и по четыре, компливит, содержащий все перечисленные витамины, а также селмевит, содержащий кроме того, селен. **5.** Сопоставить графически степень изменений ЛПО и АОП со степенью изменений плазменного уровня маркеров ВТФ и толерантностью к тромбину.

Научная новизна. **1.** Анализ данных литературы позволил установить, что среди коагулоактивных витаминов преобладают те из них, которые в соответствии с особен-

ностями структуры могут играть роль ловушек свободных радикалов, или выступать в качестве протекторов энзимов, молекула которых содержит сульфгидрильные группы.

2. Установлено, что в условиях эксперимента витамины А, Е, С и Р, вводимые порознь в дозах, адекватных (эквивалентных) лечебным, в небольшой степени повышают антиоксидантный потенциал и снижают интенсивность взаимодействия тромбин-фибриноген в кровотоке, т.е. интенсивность непрерывного внутрисосудистого свертывания. На фоне гипероксидации, вызываемой введением прооксиданта, этот эффект становится выразительнее.

3. Показано, что по степени влияния на липидпероксидацию и на интенсивность внутрисосудистого свертывания крови в физиологических условиях и на фоне оксидативного стресса витамины ранжированы следующим образом: $E > A > C > P$.

4. Впервые показано, что в сочетаниях по два наблюдается выраженная в разной степени неполная суммация их влияния на липидпероксидацию, внутрисосудистое свертывание крови и толерантность к тромбину: $A+E > E+C > E+P > A+C > A+P > C+P$, а в сочетаниях по четыре или по три: $A+E+C+P > A+E+C = A+E+P > E+C+P > A+C+P$. **5.** Установлено, что ограничение липидпероксидации витаминами А, Е, С или Р, вводимыми порознь и в различных сочетаниях, сопровождается пропорциональным снижением содержания плазменных маркеров ВТФ и повышением толерантности к тромбину. **6.** Поливитаминные препараты компливит и селмевит, включающие, наряду с другими, витамины А, Е, С и Р, в дозах, адекватных лечебным, влияют в том же направлении, но несколько более выражено.

Практическая значимость работы. **1.** Так как витамины А, Е, С и Р в сочетаниях, а также компливит или селмевит оказывают влияние на липидпероксидацию, антиоксидантный потенциал и взаимодействие тромбин-фибриноген, следует при их использовании при гипероксидации для ограничения скорости внутрисосудистого свертывания крови, следует учитывать специфические особенности отдельных витаминов. **2.** При наблюдении за состоянием организма при заболеваниях, сопровождающихся гипероксидацией и одновременно ускорением внутрисосудистого свертывания крови, желательнее контролировать состояния ЛПО и АОП в тромбоцитах.

На защиту вынесены следующие основные положения:

1. Витамины Е, А, С и Р порознь в дозах, адекватных лечебным, снижают интенсивность перекисного окисления липидов и повышают антиоксидантный потенциал в тромбоцитах, уменьшают плазменное содержание маркеров ВТФ и повышают толерантность животных к тромбину, что особенно выражено на фоне воздействия, ускоряющего липидпероксидацию. **2.** Ранжировка витаминов по силе эффекта такова: $E > A > C > P$. Наиболее эффективны сочетания, включающие витамины Е+А, затем Е+С или Е+Р и сочетание А+С или А+Р. В сочетаниях по три или по четыре эффективность повышается: $E+A+C+P > E+A+C = E+A+P > A+C+P$. **3.** Изменения плазменного содержания маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген в изученных экспериментальных ситуациях пропорциональны изменениям скорости ЛПО и обратнопропорциональны степени изменения антиоксидантного потенциала в тромбоцитах. Изменения толерантности к тромбину противоположны по направлению изменениям скорости липидпероксидации и сдвигам в содержании маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген. **4.** Компливит и селмевит значительно, чем витамины Е, А, С, Р и их сочетания ограничивают ЛПО, повышая АОП и толерантность к тромбину (более эффективен селмевит, видимо, за счет присутствия селена).

Апробация и публикации. Фрагменты работы доложены на Межрегиональной научно-практической конференции биохимиков Урала, Поволжья и Западной Сибири (Самара, 2005), региональной научно-практической конференции «Экологическое образование и здоровый образ жизни» (Сургут, 2005), работа в целом рассмотрена на заседании Тюменского отделения Общества биохимиков (Тюмень, 2005) и Тюменского регионального отделения РАЕ (Тюмень, 2006). Результаты исследований отражены в 9 публикациях: 5 статей в журнале «Медицинская наука и образование Урала», тезисы докладов региональной научно-практической конференции «Экологическое образование и здоровый образ жизни» (г. Сургут), 2 главы в книгах «О роли щитовидной железы в регуляции гемостаза» (Москва: Медицинская книга, 2006) и «Витамины, внутрисосудистое свертывание крови и липидпероксидация» (Москва: Медицина, 2006).

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 130 страницах формата А4, фактические данные представлены в 12 таблицах, результаты графического анализа - 15 рисунков. Работа включает «Введение», «Обзор литературы» и разделы «Материалы и методы исследований», «Результаты исследований», «Обсуждения результатов и заключение», «Выводы», а также список использованной литературы (309 источников).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эксперименты проведены на нелинейных белых крысах-самцах (504 особи массой 175 ± 16 г). За 4-5 дней до опыта животных с обычного рациона (злаки, овощи, сено) переводили на рацион вязкой консистенции (100 г/кг массы тела, каша из смеси ячменной и овсяной круп с растительным маслом). Витамины и ацетат свинца вводили утром с $\frac{1}{2}$ суточной порции рациона. После поедания этой части в кормушки вносили остаток, что обеспечивало полное потребление исследуемых добавок.

Выбор крыс связан с тем, что воздействия на гемостаз изучали чаще на этих животных [Б.А.Кудряшов, 1975; С.Л.Галян, 1993, В.Г.Соловьев, 1997; П.Я.Шаповалов, 2000]. На них же изучали влияние на гемостаз воздействий, модифицирующих ЛПО [П.Я.Шаповалов, 2000-2003; А.Ш.Бышевский и др. 2000-2006; Т.П.Шевлюкова, 2000; В.В.Юдин, 2002]. Формируя группы, учитывали индивидуальные колебания изучавшихся показателей - значения σ не должны превышать 5-6% от средневзвешенной (M) в изучаемом ряду (обычно 6-7 особей в группе). Эффекты сезона и метеоусловий исключали вводя контроль в каждую серию опытов. Пробы крови брали из яремной вены в шприц со стабилизирующим раствором, соблюдая гемостазиологические правила [В.П.Балуда и др., 1980], наркоз - диэтиловый эфир. В плазме крови определяли маркеры ВТФ. При их выборе ориентировались на данные литературы [З.С.Баркаган, А.П.Момот, 1999; В.П.Скипетров и др., 1999; Д.М.Зубаиров, 2000; И.Н.Бокарев, 2001а, б, в; 2002; Е.А.Матейкович, 2004, 2005; Н.К.Вереина и др., 2005]: 1. Содержание растворимых комплексов мономерного фибрина (РКМФ) - по описанию [А.П.Момот и др., 1999]; 2. Содержание продуктов деградации фибрина (ПДФ) - показатель интенсивности фибринолиза, усиливающегося при ускорении ВТФ - определение по описанию [А.Ш.Бышевский и др. 1991]; 3. Содержание D-димеров - показатель интенсивности фибринолиза, косвенно отражающий скорость ВТФ (метод латексной агглютинации с моноклональными антителами к D-димерам - набор «D-dimer test» фирмы Roche [З.С.Баркаган, А.П.Момот, 1999]). 4. Содержание ф. P₃, уровень которого в плазме растет при ускорении НВСК потому, что контакт тромбин-тромбоциты, вызывает деструкцию плазматических мембран тромбоцитов. Определения - по разнице показателей АВР в нормальной и бестромбоцитной плазме [Rabiner & Groder в описании В.П.Балуды и др., 1980]. 5. АВР определяли по описанию [Г.Н.Детинкина и др. 1984 а, б]; 6. Ф.Р₄ плазмы определяли по разнице во времени между свертыванием в

системе (нормальная обедненная тромбоцитами плазма+0,14М NaCl + гепарин + тромбин) и системе (нормальная обедненная тромбоцитами плазма + такая же прогретая исследуемая плазма + гепарин + тромбин) [В.П.Балуда и др., 1980]. 7. Плазменную концентрацию фибриногена, реагирующего на тромбин - величину, зависимую от интенсивности ВТФ - по описанию [А.Ш.Бышевский, В.Мохнатов, 1969].

Для оценки толерантности к тромбину использовали недавно разработанный способ [А.Ш.Бышевский и др., 2003], включающий такие операции: 1. Раствор тромбина (активность 25 с по времени свертывания 0.2% раствора фибриногена) вводят в яремную вену фиксированной крысы после её пробуждения от наркоза (1 мл/кг массы тела); 2. Через 30 мин после инъекции тромбина из яремной вены другой стороны берут пробу крови (0.9 мл в шприц с 0.1 мл 3.8% раствора трехзамещенного цитрата натрия); 3. В плазме крови определяют содержание свертываемого тромбином фибриногена.

Степень изменение содержания фибриногена - мера толерантности к тромбину. Специфичность результата определена тем, что фибриноген - основной субстрат тромбина [А.Ш.Бышевский и др., 1990; Д.М.Зубаиров, 2000], и тем, что изменения содержания фибриногена, реагирующего на тромбин, зависят от состояния систем, ответственных за выживание организма при гипертромбинемии [Б.А.Кудряшов, 1960; В.П.Балуда и др., 1994; Д.М.Зубаиров, 2000].

Расчет выполняли по формуле, включающей концентрацию фибриногена в плазме интактных крыс (исходная концентрация), и его концентрацию через 0.5 ч после введения тромбина (остаточная концентрация): $D = \{1 - [(C_k - C_0) : C_k]\} \times 100$,

где **D** – остаточная концентрация фибриногена, %; **C_к** – концентрация ФГ у крыс, которым тромбин не вводили (%); **C₀** – концентрация ФГ (%) у крыс, которым ввели тромбин после изучающегося воздействия.

Остаточную концентрацию фибриногена у крыс, которым тромбин ввели без предварительных воздействий, принимали за 100-процентную толерантность к тромбину, и устанавливали изменение толерантности в % (при данном воздействии) по формуле $X\% = (D_0 : D_k) \times 100$, где **X** - толерантность к тромбину (%), **D₀** – остаточная концентрация фибриногена (%) у крыс, подвергавшихся воздействию, **D_к** - остаточная концентрация (%) у крыс, не подвергавшихся изучаемому воздействию (контроль).

Тромбоциты выделяли и отмывали по описанию [А.Б.Самаль и др., 1990]. Липиды экстрагировали 100-кратным избытком смеси (1:1) гептана и изопропилового спирта. Содержание ДК устанавливали по оптической плотности (λ - 232 нм) фазы, их содержащей. Содержание ТБК-продуктов определяли флуорометрически по интенсивности флуоресценции (λ возбуждения 510 нм, λ флуоресценции - 535 нм) [В.Н.Ушкалова и др., 1987] с помощью флуориметра “Биан 130”.

Как прооксидант вводили ацетат свинца, в малой степени изменяющий гемостаз у здоровых животных, но изменяющий ЛПО и АОП [С.Л.Галян, 1993; В.Г.Соловьев, 1997; Р.Г.Алборов, 2004]. Дозы и сроки введения свинца (выбраны на основании ранее полученных данных) - 50 мг/кг в виде ацетата свинца [И.В.Ральченко, 1998]. Об АОП судили по скорости окисления (СО) и периоду индукции (ПИ). В совокупности эти показатели характеризуют АОП [В.Н.Ушкалова и др., 1987].

Изучали эффект, вызываемый лечебными дозами витаминов, точнее - дозами, адекватными (или эквивалентными) лечебным: величину суточной потребности крысы в витамине множили на частное от деления суточной лечебной дозы человека на его суточную потребность. Этот приём используют при изучении влияния витаминов на гемостаз [А.Ш.Бышевский, 1966, 1978; В.В.Баканская, 1980; В.Г.Соловьев, 1993; С.Л.Галян, 1997; П.Н.Шараев, 2004; Е.А. Матейкович, 2005]. Основанием для определения

дозы, адекватной лечебной, служит то, что для крыс потребность в витаминах изучена, а в качестве лечебной дозы используется эквивалент лечебной дозы у человека, для которого известны и суточная потребность, и лечебная доза. На основании такого расчета суточная лечебная доза для витамина А - 1,8, витамина Е - 1,5, витамина С - 450, витамина Р - 200 мг на кг массы тела. При изучении сочетаний, каждый из витаминов входил в сочетание в количестве, адекватном лечебной дозе. Лечебные дозы для официальных препаратов компливита и селмевита рассчитывали по витамину А - в суточной дозе препарата для крыс содержалось 1,8 мг витамина А.

Некоторые детали отдельных экспериментов приведены при их описании.

Результаты, выраженные количественно, анализировали приёмами вариационной статистики для малых рядов наблюдений, вычисляя среднюю арифметическую (М), среднюю ошибку средней арифметической (m) и среднеквадратическое отклонение (σ). Достоверность отличий оценивали по доверительному коэффициенту Стьюдента (t) и степени вероятности (p). Сопоставляя интенсивные показатели, использовали альтернативное варьирование, рассчитывая те же величины. Различия оценивали как достоверные при величине $p < 0,05$. В работе приведены величины **М** и **m**. Графический анализ данных проводили в системе Microsoft Graf (приложение MS Word 98).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние витаминов А, Е, С и Р на ЛПО и АОП в тромбоцитах и плазменное содержание маркеров ВТФ изучали в серии опытов, включавшей 5 групп по 21 особи: группа 1-я - контроль, группы 2-я, 3-я, 4-я и 5-я получали витамины А, Е, С или Р 1 раз в сутки. На 10, 20 и 30-й день у крыс брали пробы крови. Как следует из данных табл. 1, в физиологических условиях витамины-антиоксиданты в малой мере снижают интенсивность ЛПО и повышают АОП в тромбоцитах, что сопровождается достоверным, но не небольшим снижением содержания маркеров ВТФ в плазме крови.

Таблица 1. Состояние ЛПО и АОП в тромбоцитах, плазменное содержание маркеров ВТФ у крыс, получавших витамины в дозах, адекватных лечебным (верхняя строка-10, вторая сверху - 20 и третья сверху - 30 дней, n в группе - $7 \times 3 = 21$)

Показатели	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (витамин А)	Группа 3 (витамин Е)	Группа 4 (витамин С)	Группа 5 (витамин Р)
ДК, А/мг ЛП	0.052±0.002	0.042±0.003	0.035±0.002	0.047±0.004	0.051±0.003
	0.048±0.003	0.022±0.001*	0.021±0.001*	0.027±0.002*	0.034±0.002*
	0.050±0.003	0.020±0.001*	0.020±0.001*	0.025±0.003*	0.032±0.003*
ТБК, ед/мг ЛП	0.75±0.04	0.79±0.07	0.73±0.06	0.71±0.06	0.68±0.05
	0.76±0.04	0.66±0.04*	0.52±0.07*	0.65±0.04*	0.61±0.03*
	0.78±0.06	0.64±0.04*	0.50±0.06*	0.62±0.06*	0.60±0.07*
ПИ, мин/мл	45.5±1.9	46.3±2.0	47.4±2.5	45.9±2.0	45.8±2.1
	45.9±1.8	54.8±1.6*	55.9±1.9*	54.5±1.8*	49.8±1.6*
	46.1±1.9	55.7±1.4*	56.5±1.9*	54.9±1.8*	51.4±1.5*
СО, мЗ/мл/мин	0.74±0.03	0.75±0.03	0.73±0.03	0.76±0.04	0.75±0.05
	0.75±0.04	0.68±0.03*	0.67±0.02*	0.67±0.03*	0.69±0.06
	0.73±0.03	0.65±0.04*	0.68±0.04*	0.66±0.02*	0.71±0.04
Ф. Р ₃ , %	89.4±1.8	87.4±1.6	85.4±1.7	87.9±1.9	88.6±1.7
	91.1±1.7	79.8±1.7*	76.6±1.5*	79.4±1.8*	81.3±1.6*
	88.7±1.6	78.3±1.8*	75.2±1.5*	77.9±1.7*	80.7±1.6*
Ф. Р ₄ , с	3.4±0.02	3.2±0.04	3.2±0.03	3.3±0.02	3.2±0.03
	3.3±0.03	3.0±0.02*	2.8±0.02*	3.0±0.02*	3.1±0.02
	3.3±0.02	2.9±0.02*	2.7±0.02*	2.9±0.01*	3.0±0.02*

Продолжение табл. 1

ФГ, г/л	2.2±0.08	2.1±0.09	2.1±0.08	2.2±0.09	2.1±0.08
	2.2±0.09	1.8±0.11	1.9±0.07	2.1±0.08	2.2±0.07
	2.1±0.07	1.9±0.06	2.0±0.08	2.2±0.08	2.0±0.08
ПДФ, мг%	15.5±1.1	14.9±1.1	13.8±1.2	14.9±1.2	15.1±1.1
	15.5±1.2	12.0±1.0*	12.2±0.7*	13.7±0.7*	14.6±1.0
	15.1±1.1	12.2±1.1*	11.8±0.8*	13.3±0.8*	14.3±0.9
РКМФ, мкг/мл	24.0±1.0	23.1±1.1	22.9±1.1	24.2±1.0	24.7±1.0
	24.2±0.9	23.0±0.9	21.0±0.8*	23.4±0.9	23.9±1.1
	23.8±1.0	22.3±1.0	21.2±0.9*	22.8±0.8	23.2±1.0
D-Д, мкг/мл	0.18±0.010	0.14±0.011	0.16±0.010	0.16±0.012	0.17±0.012
	0.19±0.011	0.12±0.009*	0.12±0.010*	0.14±0.011*	0.15±0.009*
	0.17±0.009	0.10±0.010*	0.11±0.012*	0.14±0.010*	0.14±0.010*

Обозначения здесь и в остальных таблицах: ДК - диеновые конъюгаты, ТБК - продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, ПИ - период индукции, СО - скорость окисления, *-ФГ - фибриноген, ЛП - липид, ПДФ - продукты деградации фибрина, РКМФ - растворимые комплексы мономерного фибрина, D-Д - D-димеры

Так как сдвиги, выявленные на 20-й день введения витаминов, сохранялись на том же уровне ещё и на 30-й день, в последующих экспериментах мы отбирали пробы крови после длившегося 20 дней введения витаминов.

Влияние вводимых порознь витаминов на толерантность к тромбину исследовали в эксперименте, проведенному по схеме, аналогичной описанной в преамбуле к табл. 1, отбирая пробы крови однократно на 20-й день от начала опыта. В табл. 2 видно, что введение витамина А или витамина Е привело к достоверному повышению толерантности к тромбину соответственно на 12 и на 18%.

Таблица 2. Толерантность к тромбину (в %) у крыс, получавших витамины в дозах, адекватных лечебным, в течение 20 дней (n - 7 в группе)

Группа 1 (контроль)	Группа 2 (витамин А)	Группа 3 (витамин Е)	Группа 4 (витамин С)	Группа 5 (витамин Р)
100±3.2	112±2.4*	118±2.5*	108±3.4	110±3.9

*-Разница между повышением толерантности у крыс, получавших витамины А или Е, незначительна. Введение витаминов С или Р вызвало неподтверждаемую статистически тенденцию роста толерантности к тромбину.

Состояние ЛПО и АОП в тромбоцитах, плазменное содержание маркеров ВТФ и толерантность к тромбину на 20-й день введения витаминов А, Е, С или Р на фоне гипероксидации изучали на крысах (по 14 в группе) тех же кондиций. Пробы брали на 20-й день (дозы прежние). Различие: одновременно с витаминами животные подопытных групп получали ежедневно свинец (50 мг/кг) в виде ацетата. Контрольных групп было две - одна дополнений к рациону не получала (контроль I), вторая - получала свинец (контроль II). В плазме крови семи крыс определяли показатели состояния гемостаза, ЛПО и АОП, у остальных - толерантность к тромбину.

Из данных табл. 3 следует, что введение свинца ускорило ЛПО (рост содержания липидпероксидов) и снизило АОП (укорочение ПИ и рост СО). Это сопровождалось ростом содержания маркеров ВТФ (фф. P₃ и P₄, ПДФ, РКМФ и D-димеров в плазме), что свидетельствует об ускорении в кровотоке ВТФ, т.е. об ускорении НВСК. Под-

тверждение этому - снижение концентрации фибриногена.

У крыс, которые на фоне свинца получали витамин А, уменьшены сдвиги показателей состояния ЛПО и АОП.

Таблица 3. Состояние ЛПО и АОП в тромбоцитах, плазменное содержание маркеров ВТФ и толерантность к тромбину на 20-й день введения витаминов А, Е, С или Р одновременно со свинцом (n - 6 в группе)

Показатели	Группа 1		Группа 2 (витамин А)	Группа 3 (витамин Е)	Группа 4 (витамин С)	Группа 5 (витамин Р)
	Контр. I	// Контр. II(+Pb)				
ДК, А/мг ЛП	0.048±0.003	0.068±0.003*	0.058±0.002*+	0.054±0.002*+	0.057±0.003*+	0.059±0.004*+
ТБК, ед/мг ЛП	0.72±0.011	0.89±0.013*	0.79±0.06*+	0.78±0.021*+	0.83±0.012*+	0.84±0.012*+
ПИ, мин/мл	49.7±2.3	40.0±1.8*	46.4±1.1*+	48.1±2.1*+	44.4±1.1*+	43.9±2.1*+
СО, мЗ/мл/мин	0.71±0.04	0.89±0.05*	0.79±0.03*+	0.74±0.01*+	0.82±0.03*+	0.85±0.05*+
Ф. P ₃ , %	80.1±1.6	99.9±1.2*	91.4±1.3*+	84.9±1.2*+	91.9±1.7*+	94.6±1.8*+
Ф. P ₄ , с	3.0±0.02	4.7±0.02*	3.6±0.03*+	3.3±0.02*+	4.1±0.02*+	4.2±0.03*+
ФГ, г/л	2.2±0.03	1.7±0.07*	2.0±0.02+	2.1±0.07+	2.2±0.06+	2.1±0.08+
ПДФ, мг%	15.1±0.8	23.9±0.6*	20.0±1.1*	18.8±1.0*+	21.0±1.2*	20.9±1.1*
РКМФ, мкг/мл	24.0±1.0	32.9±1.1*	28.5±1.1*+	26.7±1.0*+	29.2±1.0*+	29.9±1.0*+
Д-Д, мкг/мл	0.17±0.005	0.33±0.011*	0.27±0.011*+	0.20.2±0.010*+	0.30±0.010*+	0.29±0.012*+
Т.к ТР. %	100±2.4	29.7±0.9*	47.8±1.1*	59.3±1.4*+	44.3±1.2*+	44.1±1.4*+

Обозначения: как к табл. 1; Т. к ТР. - толерантность к тромбину; знак * - достоверное отличие от контроля I, знак + - от контроля II.

У крыс, получавших свинец+витамин Е, степень уменьшения заметнее. У крыс, получавших витамин С или Р ограничения менее значительны, чем у 2-й и 3-й групп.

Витамин А ограничил прирост большей части маркеров ВТФ. Ещё заметнее это у крыс, получавших витамин Е. Изменения невелики и примерно одинаковы у крыс, получавших витамин С или Р. Степень снижения толерантности к тромбину, вызываемой свинцом, наименее значительна на фоне витамина Е, затем витамина А, витаминов С или Р (в примерно одинаковой мере).

Таким образом, по влиянию на ЛПО и АОП витамины мало разнятся (в дозах, адекватных лечебным) при отсутствии дополнительных воздействий. По степени влияния на ЛПО и АОП на фоне прооксиданта те же витамины располагаются в последовательности: Е > А > С или Р (витамины С и Р в примерно равной степени ограничивают сдвиги, вызванные свинцом).

ЛПО и АОП в тромбоцитах, плазменное содержание маркеров ВТФ и толерантность к тромбину на 20-й день введения витаминов А, Е, С или Р в сочетаниях.

А. Крысы получали все возможные сочетания по два витаминов А, Е, С и Р, не подвергаясь дополнительным воздействиям. На 20-й день взяты пробы крови.

Из данных табл. 4 и 5 видно, что в комбинации по два витамина заметнее, чем каждый из них порознь, ограничивают ЛПО и повышают АОП (снижение содержания ДК, ТБК-продуктов и СО заметнее, чем при введении витаминов порознь - сопоставьте данные таблиц 4 и 5 с данными табл. 1). Снизилось и содержание маркеров ВТФ.

Толерантность к тромбину при введении сочетаний витаминов растет заметнее, чем при раздельном введении. Наиболее выражена суммация эффектов у сочетания Е+А.

Сочетания Е+С, Е+Р и А+Р или А+С, а также С+Р в меньшей мере суммируют эф-

фекты.

Таблица 4. Состояние ЛПО и АОП в тромбоцитах, плазменное содержание маркеров ВТФ и толерантность к тромбину на 20-й день введения витаминов А+Е, А+С, А+Р и Е+С (n - 7)

Показатели	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (витамины А+Е)	Группа 3 (витамины А+С)	Группа 4 (витамины А+Р)	Группа 5 (витамины Е и С)
ДК, А/мг ЛП	0.053±0.004	0.017±0.001*	0.028±0.002*	0.030±0.003*	0.019±0.004*
ТБК, ед/мг ЛП	0.74±0.010	0.45±0.04*	0.56±0.022*	0.55±0.012*	0.50±0.010*
ПИ, мин/мл	48.9±2.1	61.0±1.1*	56.6.1±2.1*	57.1±1.2*	58.5±1.2*
СО, м ³ /мл/мин	0.74±0.03	0.59±0.04*	0.65±0.01*	0.66±0.03*	0.62±0.04*
Ф. Р ₃ , %	80.3±1.5	72.4±1.2*	74.8±1.1*	78.4±1.6*	73.8±1.7*
Ф. Р ₄ , с	3.2±0.01	2.6±0.02*	2.9±0.02*	2.7±0.01*	2.6±0.02*
ФГ, г/л	2.3±0.03	2.4±0.02	2.3±0.07	2.2±0.04	2.2±0.08
ПДФ, мг%	15.5±0.7	10.0±1.1*	12.5±1.1*	13.17±1.1*	11.0±1.2*
РКМФ, мкг/мл	22.0±1.0	18.2 ±0.4*	19.3±1.0*	20.0±1.0*	17.9±0.9*
Д-Д, мкг/мл	0.18±0.004	0.12±0.013*	0.10±0.010*	0.09±0.008*	0.07±0.013*
Т.к ТР. %	100±2.9	120±1.2*	115±1.1*	116±1.2*+	119±1.4*+

Обозначения: как к табл. 1; Т. к ТР. - толерантность к тромбину;
знак * - достоверное отличие от контроля

Таблица 5. Состояние ЛПО и АОП в тромбоцитах, плазменное содержание маркеров ВТФ и толерантность к тромбину на 20-й день введения витаминов Е+Р и С+Р (n - 7 и 7)

Показатели	Группа 1(контроль)	Группа 2 (Е+Р)	Группа 3 (Р+С)
ДК, А/мг ЛП	0.052±0.003	0.020±0.002*	0.037±0.001*
ТБК, ед/мг ЛП	0.73±0.011	0.49±0.04*	0.59±0.025*
ПИ, мин/мл	48.7±2.0	56.9±1.1*	56.0.1±2.0*
СО, м ³ /мл/мин	0.75±0.03	0.62±0.05*	0.67±0.02*
Ф. Р ₃ , %	80.7±1.6	74.8±1.3*	77.2±1.2*
Ф. Р ₄ , с	3.3±0.01	2.6±0.04*	2.9±0.02*
ФГ, г/л	2.2±0.02	2.3±0.04	2.2±0.04
ПДФ, мг%	15.4±0.67	11.2±1.0*	13.9±1.0*
РКМФ, мкг/мл	22.2±1.0	18.0 ±0.1*	20.3±1.0*
Д-Д, мкг/мл	0.19±0.003	0.11±0.011*	0.15±0.011*
Т.к Т. %	100±2.8	119±1.5*	110±1.6*

Обозначения: как к табл. 1; Т. к ТР. - толерантность к тромбину;
знак * - достоверное отличие от контроля

В. По той же схеме на 20-й день после первого введения витаминов изучали влияние следующих сочетаний: витамины А+Е+С, А+Е+Р, Е+С+Р, А+С+Р и А+Е+С+Р (каждый из них в дозе, адекватной лечебной).

Из данных табл. 6 видно (при сопоставлении с таблицами 4 и 5), что во всех сочетаниях по три ограничение скорости ЛПО и изменения АОП (сдвиги ДК, ТБК, ПИ и СО) более выражены, чем при сочетаниях по два. Это наиболее заметно при сочетаниях Е+А+С и Е+А+Р.

Однако наиболее выраженный эффект найден у животных, которым вводили сочетание из четырех витаминов (А+Е+С+Р).

Таким же было влияние сочетаний по три на содержание маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген: сочетание Е+А+С и Е+А+Р эффективнее других, однако, и в этом случае наиболее эффективно сочетание из четырёх витаминов.

В совокупности данные таблиц 1-6 позволяют отметить, что витамины А, Е, С и Р на фоне физиологической нормы сравнительно слабо тормозят ЛПО, и повышают

АОП.

Под воздействием витаминов намечаются позитивные сдвиги и со стороны НВСК, оцениваемого по уровню маркеров ВТФ, который, хотя и в малой мере, снижается одновременно со снижением интенсивности ЛПО и ростом АОП. Толерантность к тромбину, напротив, растет.

Таблица 6. Состояние ЛПО и АОП в тромбоцитах, плазменное содержание маркеров ВТФ и толерантность к тромбину на 20-й день введения витаминов А, Е, С и Р в сочетаниях по три или четыре (n - 7 и 7)

Показатели	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (витамины (А+Е+С))	Группа 3 (витамины А, Е, Р)	Группа 4 (витамины А, С, Р)	Группа 5 (витамины Е, С, Р)	Группа 6 (витамины А, Е, С, Р)
ДК, А/мг ЛП	0.053±0.004	0.010±0.002*	0.018±0.002*	0.024±0.003*	0.012±0.003*	0.008±0.0009*
ТБК, ед/мг ЛП	0.74±0.010	0.40±0.03*	0.48±0.022*	0.50±0.011*	0.54±0.011*	0.37±0.02*
ПИ, мин/мл	48.9±2.1	66.0±1.3*	58.6.1±2.1*	56.1±1.3*	57.1±1.1*	60.0±1.2*
СО, мЗ/мл/мин	0.74±0.03	0.53±0.03*	0.60±0.01*	0.64±0.02*	0.61±0.04*	0.46±0.03*
Ф. Р ₃ , %	80.3±1.5	70.0±1.2*	74.8±1.1*	74.5±1.6*	74.8±1.6*	62.5±1.1*
Ф. Р ₄ , с	3.2±0.01	2.4±0.01*	2.9±0.02*	3.09±0.02*	2.5±0.03*	2.0±0.01*
ФГ, г/л	2.3±0.03	2.3±0.03	2.3±0.07	2.2±0.04	2.2±0.08	2.4±0.03
ПДФ, мг%	15.5±0.7	8.0±1.1*	11.0±1.1*	12.3±1.1*	9.0±1.1*	6.0±0.9*
РКМФ, мкг/мл	22.0±1.0	16.1 ±0.3*	17.3±1.1*	18.0±1.0*	16.1±0.7*	13.2 ±0.3*
Д-Д, мкг/мл	0.18±0.004	0.07±0.012*	0.10±0.010*	0.12±0.008*	0.12±0.013*	0.05±0.011*
Т.к Т. %	100±2.9	128±1.3*	122±1.4*	116±1.2*+	111±1.3*+	138±1.7*

Обозначения: как к табл. 1; Т. к ТР. - толерантность к тромбину; знак * - достоверное отличие от контроля

На фоне воздействия, ускоряющего ЛПО и снижающего АОП (введение свинца), эффект витаминов заметнее - они сдерживают рост ЛПО и ограничивают снижение АОП, вызываемые свинцом, что сопровождается сдерживанием ускорения НВСК, сопровождающего гипероксидацию.

Снижение толерантности к тромбину сопровождается ускорением ВТФ при интенсификации ЛПО, а рост толерантности к тромбину происходит при снижении скорости ЛПО, вызываемой исследуемыми витаминами.

Сочетания витаминов А, Е, С и Р по два, по три и особенно по четыре влияет на содержание маркеров ВТФ и толерантность к тромбину существеннее, чем каждый из них порознь.

Принимая во внимание это положение, а также тот факт, что на фоне гипероксидации эффект витаминов становится заметнее, мы провели эксперименты, рассматриваемые ниже.

Состояние ЛПО и АОП в тромбоцитах, плазменное содержание маркеров ВТФ и толерантность к тромбину на 20-й день введения витаминов А, Е, С или Р в различных сочетаниях одновременно с прооксидантом свинцом. Опыты этой серии из-за большого числа подопытных групп проведены в два этапа - 1) эффекты сочетаний витаминов по два, 2) по три и по четыре. Как группу сравнения (эффекты витаминов, вводимых порознь на фоне свинца), использовали результаты опытов, представленных в табл. 3 - значения определявших показателей в контрольных группах табл. 3 (Контроль I и Контроль II) близки найденным в описываемых ниже экспериментах. Свинец, как и ранее, вводили ежедневно (50 мг/кг) с суточной порции рациона в виде ацетата, витамины в сочетаниях - каждый в дозе, адекватной лечебной.

Эффект сочетаний витаминов по два (табл. 7 и 8) на фоне прооксиданта значительнее, чем их эффект в отсутствии прооксиданта (сопоставить с табл. 4).

Эффект сочетания Е+А с витаминами С или Р не намного выше, чем эффект сочетания А+Е (сопоставить с табл. 3).

Сочетание витаминов Е+А действует заметнее, чем эти же витамины порознь, это подтверждается в опытах без использования пероксидапта.

Таблица 7. Состояние ЛПО и АОП в тромбоцитах, плазменное содержание маркеров ВТФ и толерантность к тромбину на 20-й день введения витаминов А+Е, А+С, А+Р и Е+С одновременно со свинцом (n - 7 и 7 в группе)

Показатели	Группа 1		Группа 2 (витамины А+Е)	Группа 3 (витамины А+С)	Группа 4 (витамины А+Р)	Группа 5 (витамины Е+С)
	Контр. I	// Контр. II				
ДК, А/мг ЛП	0.049±0.002	0.073±0.004*	0.042±0.002*+	0.050±0.002*+	0.050±0.003*+	0.040±0.003*+
ТБК, ед/мг ЛП	0.70±0.010	0.91±0.014*	0.67±0.05*+	0.70±0.021*+	0.72±0.012*+	0.66±0.013*+
ПИ, мин/мл	49.4±2.2	40.2±1.6*	49.4±1.1+	47.9±1.0+	50.1±1.1+	48.9±2.2*+
СО, мм ³ /мл/мин	0.72±0.03	0.92±0.04*	0.65±0.03*+	0.69±0.01*+	0.75±0.02*+	0.79±0.03*+
Ф. Р ₃ , %	80.4±1.7	98.9±1.3*	86.9±1.3*+	88.9±1.2*+	92.4±1.7*+	91.9±1.5*+
Ф. Р ₄ , с	3.2±0.02	4.8±0.02*	3.5±0.02*+	3.7±0.02*+	4.0±0.02*+	3.9±0.02*+
ФГ, г/л	2.3±0.02	1.8±0.05*	2.0±0.02+	2.2±0.07+	2.3±0.6+	2.1±0.06+
ПДФ, мг%	15.0±0.9	24.2±0.6*	17.0±1.1*	19.8±1.1*+	20.0±1.3*	19.7±1.0*
РКМФ, мкг/мл	23.8±1.1	33.8±1.2*	27.4±1.2*+	28.9±1.0*+	29.1±1.2*+	28.9±1.2*+
Д-Д, мкг/мл	0.19±0.006	0.35±0.013*	0.22±0.012*+	0.22±0.011*+	0.26±0.014*+	0.28±0.013*+
Т.к Т. %	100±2.5	28.5±0.9*	57.9±1.1*	50.3±1.3*+	54.3±1.2*+	54.1±1.2*+

Обозначения: как к табл. 1; Т. к Т. - толерантность к тромбину; знак * - достоверное отличие от контроля I, знак + - от контроля II.

Таблица 8. Состояние ЛПО и АОП в тромбоцитах, плазменное содержание маркеров ВТФ и толерантность к тромбину на 20-й день введения витаминов Е+Р или С+Р одновременно со свинцом (n - 7 и 7 в группе)

Показатели	Контр. I // Контр. II (из таблицы 7)		Группа 2 (витамины Е+Р)	Группа 3 (витамины С+Р)
		//		
ДК, А/мг ЛП	0.049±0.002	0.073±0.004*	0.049±0.004*+	0.055±0.004*+
ТБК, ед/мг ЛП	0.70±0.010	0.91±0.014*	0.70±0.012*+	0.74±0.020*+
ПИ, мин/мл	49.4±2.2	40.2±1.6*	47.9±2.3*+	42.2±2.1*
СО, мЗ/мл/мин	0.72±0.03	0.92±0.04*	0.72±0.04*+	0.82±0.02*+
Ф. Р ₃ , %	80.4±1.7	98.9±1.3*	82.9±1.6*+	95.8±1.2*+
Ф. Р ₄ , с	3.2±0.02	4.8±0.02*	3.8±0.03*+	3.9±0.02*+
ФГ, г/л	2.3±0.02	1.8±0.05*	2.1±0.04+	2.3±0.07+
ПДФ, мг%	15.0±0.9	24.2±0.6*	17.6±1.1*	21.0±1.1*+
РКМФ, мкг/мл	23.8±1.1	33.8±1.2*	25.4±1.3*+	27.4±1.1*+
Д-Д, мкг/мл	0.19±0.006	0.35±0.013*	0.19±0.012*+	0.30±0.012*
Т.к Т. %	100±2.5	28.5±0.9*	52.0±1.2*+	35.4±1.4*

Обозначения: как к табл. 1; Т. к Т. - толерантность к тромбину; знак * - достоверное отличие от контроля I, знак + - от контроля II.

Результаты экспериментов с введением на фоне свинца сочетаний витаминов по три и по четыре, представлены в табл. 9.

Здесь видно, что в сочетаниях по три витамины влияют на все показатели чуть заметнее, чем в сочетаниях по два. Особенно это касается результатов эксперимента с введением сочетания четырёх витаминов - заметнее ограничены сдвиги липидпероксидации и показателей состояния антиоксидантного потенциала, вызываемые введением прооксиданта, так и сдвиги содержания маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген, заметно увеличивающиеся при введении прооксиданта. То же относится и к изменению интегрального показателя - толерантности к тромбину.

В итоге можно заметить, что сочетания витаминов А и Е весьма заметно ограничивают изменения ЛПО и АОП, а также изменения ВТФ и толерантности к тромбину, возникающие под влиянием прооксиданта. Дополнение этого сочетания витаминами С или Р несколько усиливает названный эффект, что становится ещё более заметным при использовании сочетания всех четырёх витаминов.

Таблица 9. Состояние ЛПО и АОП в тромбоцитах, плазменное содержание маркеров ВТФ и толерантность к тромбину на 20-й день введения витаминов А, Е, С и Р в сочетаниях по три или по четыре одновременно со свинцом (n - 7 и 7 в группе)

Показатели	Контроль I	Контроль II	Группа 2 (витамины А, Е, С)	Группа 3 (витамины А, Е, Р)	Группа 4 (витамины А, С, Р)	Группа 5 (витамины Е, С, Р)	Группа 6 (витамины А, Е, С, Р)
ДК, А/мг ЛП	0.047±0.002	0.072±0.005*	0.039±0.002*+	0.039±0.001*+	0.043±0.003*+	0.039±0.003*+	0.034±0.003*+
ТБК, ед/мг ЛП	0.71±0.011	0.90±0.012*	0.58±0.05*+	0.56±0.06*+	0.64±0.04*+	0.60±0.03*+	0.55±0.04*+
ПИ, мин/мл	49.5±2.2	40.4±1.7*	51.9±1.1+	53.7±1.2+	50.2±1.2+	50.2±1.3+	56.4±1.2*+
СО, мЗ/мл/мин	0.70±0.04	0.92±0.03*	0.61±0.04*+	0.55±0.03*+	0.81.05*+	0.77±0.04*+	0.59±0.03*+
Ф. Р ₃ , %	81.0±1.7	97.9±1.4*	78.0±1.3*+	78.9±1.3*+	88.9±1.2*+	86.9±1.3*+	82.9±1.3+
Ф. Р ₄ , с	3.2±0.03	4.9±0.03*	3.3±0.01*+	3.0±0.01*+	3.7±0.01*+	3.5±0.01*+	3.1±0.01*+
ФГ, г/л	2.2±0.01	1.7±0.04*	2.1±0.01+	2.2±0.03+	2.3±0.03+	2.1±0.03+	2.4±0.01+
ПДФ, мг%	15.4±0.9	24.9±0.4*	13.5±1.0*	13.2±0.9*	16.1±1.2+	14.1±1.3+	11.7±0.5*+
РКМФ, мкг/мл	23.2±1.0	33.6±1.1*	22.3±1.3*+	21.4±1.3*+	26.3±1.4*+	22.7±1.3*+	20.3±1.3*
Д-Д, мкг/мл	0.20±0.003	0.37±0.013*	0.17±0.010*+	0.17±0.011*+	0.26±0.010*+	0.24±0.010*+	0.16±0.011*+
Т.к Т. %	100±2.8	27.9±1.9*	64.9±1.3*+	65.0±1.1*+	50.4±1.2*+	56.7±1.3*	68.7±1.3*

Обозначения: как к табл. 1; Т. к Т. - толерантность к тромбину; знак * - достоверное отличие от контроля I, знак + - от контроля II.

ЛПО и АОП в тромбоцитах, плазменное содержание маркеров ВТФ и толерантность к тромбину на 20-й день введения официальных антиоксидантов компливита и селмевита одновременно с прооксидантом свинцом и без него.

А. Вначале крысам вводили компливит или селмевит в составе обычного рациона питания. Суточная доза обоих витаминных комплексов - 1.8 мг/кг (по витамину А). В связи со сравнительно недавним применением этих препаратов приводим их состав:

Таблица 10. Состав компливита и селмевита в пересчете на 1 таблетку

Перечень компонентов:	Компливит, г	Селмевит, г
Ретинола ацетат (витамин А)	0,001135 или 3300 МЕ	0,0005
а-токоферола ацетат (витамин Е)	0,01	0,0075
Тиамин хлорид (витамин В1) или тиамин бромид (витамин В1)	0,001 0,00129	0,00075
Пиридоксина гидрохлорид (витамин В6)	0,005	0,0025
Рибофлавин-мононуклеотид	0,00127	0,001
Кислота аскорбиновая (витамин С)	0,05	0,035
Никотинамид (витамин РР)	0,0075	0,004
Кислота фолиевая (витамин Вс)	0,0001	0,0005
Рутин (витамин Р)	0,025	0,0125
Кальция пантотенат (витамин В3)	0,005	0,0025
Цианкобаламин (витамин В12)	0,0000125	0,000003
Кислота липоевая	0,002	0,001
Железо (II) сернокислое 7-водное	0,02489	0,0025
Меди сульфат	0,002946	0,0004
Кальция фосфат	0,217	0,025
Кобальт (II) сернокислый 7-водный	0,000477	0,0005
Марганец (II) сернокислый 5-водный	0,01096	0,00125
Цинк (II) сернокислый 7-водный	0,008795	0,002
Магний фосфорнокислый двузамещенный	0,1176	0,025
Магния карбонат основной	0,0722	0,03

Селен	-	0,025
Магний фосфорнокислый двузамещенный	0,1176	-
Магния карбонат основной	0,0722	-
Кальций стеариновокислый	0,0057	-
Фосфор пятивалентный	-	0.03
Метионин	-	0.1

На 20-й день опытов обнаружено, что введение компливита (табл. 11) замедлило ЛПО, снизив содержание ДК, ТБК и повысило АОП (удлинение ПИ и рост СО) в тромбоцитах.

Таблица 11. Состояние ЛПО и АОП в тромбоцитах, плазменное содержание маркеров ВТФ у крыс, получавших ежедневно компливит или селмевит в дозах, содержащих 1.8 мг витамина А на кг массы тела

Показатели	Группа 1 (контроль, n - 10)	Группа 2 (компливит, n - 7)	Группа 3 (селмевит, n - 6)
ДК, А/мг ЛП	0.050±0.004	0.005±0.0002*	0.004±0.0004*
ТБК, ед/мг ЛП	0.77±0.05	0.30±0.04*	0.27±0.06*+
ПИ, мин/мл	45.5±1.4	68.5±1.3*	70.5±1.1*+
СО, мЗ/мл/мин	0.74±0.03	0.40±0.02*	0.34±0.03*
Ф. P ₃ , %	90.1±1.7	50.1±1.5*	50.0±1.1*
Ф. P ₄ , с	3.4±0.04	2.1±0.01*	2.0±0.01*+
ФГ, г/л	2.2±0.09	2.3±0.13	2.1±0.07
ПДФ, мг%	15.7±1.2	6.1±0.9*	5.9±0.5*
РКМФ, мкг/мл	24.5±1.1	12.0±0.8*	11.1±0.8*
D-Д, мкг/мл	0.20±0.012	0.05±0.006*	0.03±0.005*+
Толерантность к тромбину, %	100±5.0	151±1.6*	159±1.5*+

Обозначения: как к таблицам 1 и 2

Одновременно наблюдалось достоверное снижение содержания всех определявшихся маркеров ВТФ - фф. P₃ и P₄, ПДФ, РКМФ и D-димеров. Степень изменения показателей несколько выше той, которую находили при введении комбинации витаминов А+Е+С+Р. Заметнее, чем при введении этой комбинации, увеличилась и толерантность к тромбину. Значительной разницы между эффектами не выявлено, хотя по содержанию ТБК-продуктов, ф. P₄, длительности ПИ сдвиг более заметен при введении селмевита. Степень изменения остальных показателей статистически незначима.

То, что интегральный показатель - толерантность к тромбину - достоверно повышен, позволяет считать, что защитный эффект селмевита существеннее.

В. Повторили эксперименты с компливитом и селмевитом по той же схеме, вводя одновременно свинец (50 мг/кг массы тела в день). Из данных табл. 12 видно, что введение компливита сопровождается более заметным сдерживанием прироста липидпероксидов в сравнении с контролем I и II, и с группой, получавшей комплекс витаминов А, Е, С и Р. Период индукции не просто сократился, как это происходит при введении только свинца, а даже удлинился, причем в большей степени, чем при введении витаминов А, Е, С и Р. Ниже, чем у обеих контрольных групп и даже, чем у крыс, получавших комбинацию витаминов А, Е, С и Р, оказалась и скорость окисления (СО).

Содержание маркеров ВТФ, высокое у крыс, получавших только свинец, ниже, чем у крыс, получавших одновременно со свинцом компливит или селмевит.

В итоге, введение свинца, как это уже показано нами выше, ускоряет ЛПО и снижает АОП. Одновременное введение компливита или селмевита ограничивает эти изменения и даже снижает содержание липидпероксидов, а также увеличивает АОП по сравнению с интактными крысами. Снижается и интенсивность ВТФ.

Таким образом, введение свинца, как это уже показано выше, ускоряет ЛПО и снижает АОП. Одновременное введение компливита или селмевита ограничивает эти

изменения и даже приводит к снижению содержания липидпероксидов, а также к росту АОП по сравнению с интактными крысами. Снижается и интенсивность взаимодействия тромбин-фибриноген.

Эффекты обоих витаминных комплексов более заметны, чем эффекты комбинаций витаминов А, Е, С и Р, особенно это относится к селмевиту, влияние которого оказалось более значительным, чем влияние компливита.

Таблица 12. Состояние ЛПО и АОП в тромбоцитах, плазменное содержание маркеров ВТФ и толерантность к тромбину на 20-й день введения компливита или селмевита одновременно со свинцом (n - по 7 в подопытных группах)

Показатели	Контроль 1-й (n - 9)	Контроль 2-й (n - 9)	Группа 1 (компливит) n - 7	Группа 2 (селмевит) n - 7	Для сравнения (из табл. 9) - крысы, которые получали комбинацию А+Е+С+Р на фоне Pb
ДК, А/мг ЛП	0.048±0.003	0.074±0.005*	0.028±0.002*+	0.025±0.001*+~	0.034±0.003*+
ТБК, ед/мг ЛП	0.71±0.011	0.90±0.012*	0.52±0.05*+	0.47±0.06*+~	0.55±0.04+
ПИ, мин/мл	49.3±2.2	40.2±1.7*	56.8±1.0*+	58.9±1.2+~	54.4±1.2*+
СО, мЗ/мл/мин	0.71±0.04	0.92±0.03*	0.49±0.02*+	0.44±0.02*+~	0.57±0.03*+
Ф. Р ₃ , %	81.5±1.7	97.3±1.4*	81.4±1.3*+	80.9±1.4*+~	86.9±1.3*+
Ф. Р ₄ , с	3.1±0.02	4.8±0.02*	2.9±0.01*+	2.8±0.01*+	3.1±0.01+
ФГ, г/л	2.2±0.01	1.6±0.03*	2.1±0.01+	2.2±0.03+	2.4±0.01+
ПДФ, мг%	15.7±0.8	25.1±0.3*	9.5±0.4*+	8.2±0.3*+~	11.7±0.5*+
РКМФ, мкг/мл	23.5±1.1	33.8±1.0*	21.0±1.1*+	19.4±0.8*+~	20.3±1.3*+
Д-Д, мкг/мл	0.19±0.002	0.36±0.003*	0.15±0.010*+	0.12±0.008*+~	0.16±0.011*+
Т.к ТР. %	100±2.7	26.8±1.9*	71.0±1.1*+	77.8±1.1*+~	68.7±1.3*+

Обозначения: как к табл. 1 и 2; знак * - достоверное отличие от контроля I, знак + - от Контроля II, знак ~ - отличия у крыс, получавших селмевит от крыс, получавших компливит.

Знаки статистических отличий у крыс сравнения (6-й столбец) * - достоверное отличие от крыс, получавших компливит, + - от крыс, получавших селмевит

Сдвиги толерантности к тромбину у подопытных групп следуют ранее обнаруженной закономерности - чем ниже интенсивность ВТФ, тем выше толерантность к тромбину.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ опубликованных в последние 50-60 лет исследований о влиянии витаминов на процессы свертывания крови, особенно данных последних двух-трех десятилетий, показал, что наибольшее внимание исследователей в этом плане привлекли витамины, обладающие антиоксидантными свойствами, а именно витамины А, Е, С и Р [В.П.Мищенко и др., 1981, 2005; В.М.Шафер, 1989; С.Н.Ельдецова, 1990; С.Л.Галаян, 1993; В.Г.Соловьев, 1997; В.А.Полякова, 1994; П.Я.Шаповалов и др., 2003; А.Ш.Бышевский и др., 2000-2006]. В последние годы изучались достаточно часто в связи с состоянием гемостаза и ЛПО отечественные поливитаминные препараты компливит и селмевит, в состав которых входят, наряду с другими, все названные выше витамины [М.В.Дурова, 1999; Л.И.Райхерт, 1999; А.Ю.Рудзевич, 2000; А.И.Бродер, 2004; А.Л.Чернова, 2004]. В этих сообщениях показана способность витаминов А, Е, С, Р и поливитаминных комбинаций ограничивать в условиях гипероксидации изменения содержания или активности отдельных прокоагулянтов. Однако ответа на вопрос о том, снижают ли эти витамины склонность к тромбозу, а, главное, отличается ли эффект витаминов А, Е, С и Р, применяемых в разных сочетаниях, от их эффекта при введении порознь, не получено - такая задача исследователями не решалась.

В связи с этим мы поставили перед собой цель изучить эффекты всех возможных сочетаний витаминов А, Е, С и Р, а также комплексов, их содержащих, на ЛПО и АОП тромбоцитов (клеток, роль которых в поддержании обычного уровня липидперокси-

дов доказана [А.А.Вакулин, 1998; И.А.Дементьева, 1998; И.В.Ральченко, 1998; Н.Б.Баклаева, 2005; М.К.Умутбаева, 2005; Р.Г.Алборов, 2006; Н.Н.Зороастрова, 2006]), и на плазменное содержание маркеров ВТФ, которое отражает интенсивность НВСК [Д.М.Зубаиров, 2000; А.Ш.Бышевский, 2006] - существенное ускорение этого процесса может вести к ДВС [И.Н.Бокарев, 2000-2002].

Второй существенный момент: в условиях эксперимента мы испытывали дозы, адекватные (или эквивалентные) лечебным дозам для человека. Это позволило сопоставлять эффекты разных витаминов *in vivo* именно в тех концентрациях, которые создаются при введении лечебной дозы, т.е. мы сравнивали эффекты, зависящие не от количества введенного витамина, а от его концентраций в крови и других тканях, создающихся при введении лечебной дозы в реальных условиях.

Определяя уровень маркеров ВТФ, ЛПО и АОП, мы на высоте гемокоагуляционных сдвигов контролировали толерантность к тромбину, значения которой, как показано единичными работами [М.К.Умутбаева, 2005; Р.Г.Алборов, 2006], обратнопропорциональны содержанию маркеров ВТФ. Такой подход давал основания надеяться, что нам удастся получить данные о ранжировании витаминов А, Е, С, Р и их сочетаний по антиоксидантной активности и по способности ограничивать интенсивность НВСК, следовательно, повышать толерантность организма к гипертромбинемии.

Сопоставляя эффекты витаминов А, Е, С и Р (в дозах, адекватных лечебным), и используя для этого интенсивные величины (степень сдвига показателя в % у подопытных животных к его значению у контрольных животных), мы обнаружили следующее.

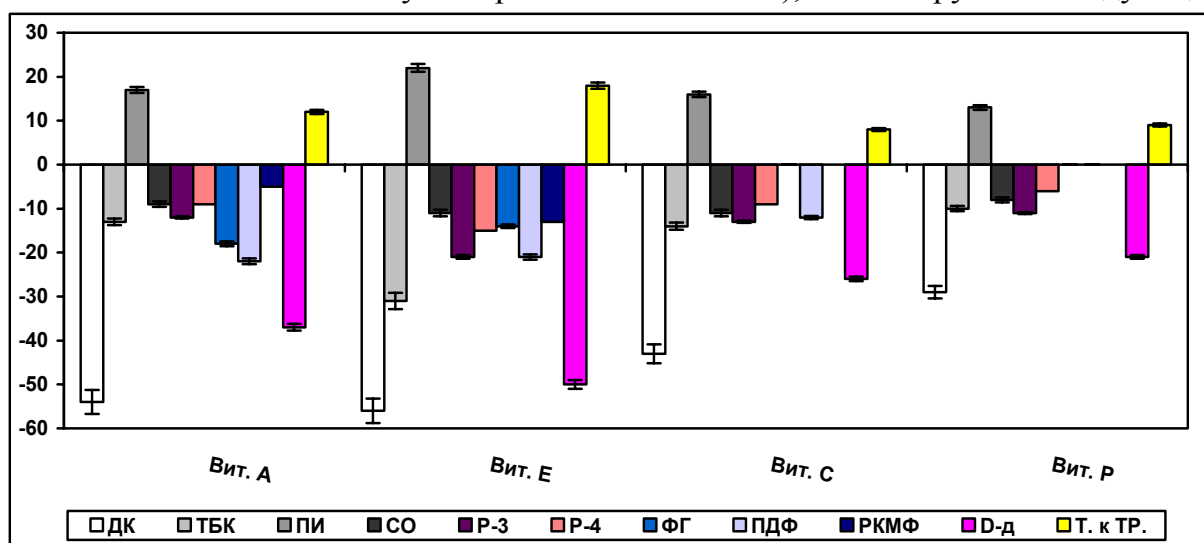


Рисунок 1. Изменение (к контролю, %) показателей ЛПО, АОП, содержания маркеров ВТФ и толерантности к тромбину на 20-й день введения витаминов А, Е С и Р. Показатели в легенде слева направо: ДК - диеновые конъюгаты, ТБК-продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, ПИ-период индукции, СО - скорость окисления, фф. Р₃ и Р₄, ФГ-фибриноген, ПДФ – продукты деградации фибрина, РКМФ, Dд – D-димеры и Т.к. ТР. - толерантность к тромбину (сокращенные обозначения к табл. 1 и 2).

На рис. 1 видно, что содержание липидпероксидов и СО снижаются в наибольшей степени при введении витамина Е, в меньшей мере - витамина А, и в более меньшей мере при введении витаминов С или Р (Е > А > С > Р). В такой же последовательности витамины располагаются и по отношению к степени удлинения периода индукции. По степени влияния на содержание маркеров ВТФ ранжировка витаминов такова же. Исключение: на содержание РКМФ витамин А влияния не оказал, его влияние на ПДФ и на содержание D-димеров близко по выраженности к влиянию витамина Е. Далее: ви-

тамин С снизил уровень ПДФ, а витамин Р - не изменил: витамины С и Р не изменили уровня РКМФ и одинаково снизили уровень D-димеров. По степени влияния на толерантность к тромбину витамины располагаются так: $E > A > C$ или Р (эффектС=эффектуР).

На рис. 2 видно, как ускорило ЛПО и снизило АОП введение свинца (увеличено содержание ДК и ТБК, сокращен ПИ и повышена СО). Введение витаминов существенно ограничило эти сдвиги. Содержание ДК, ТБК и СО снижались, а ПИ удлинялся наиболее заметно при введении витамина Е. Витамин А занимает в этом ряду второе место, а витамины С и Р, мало отличающиеся между собой по силе эффекта, - третье место.

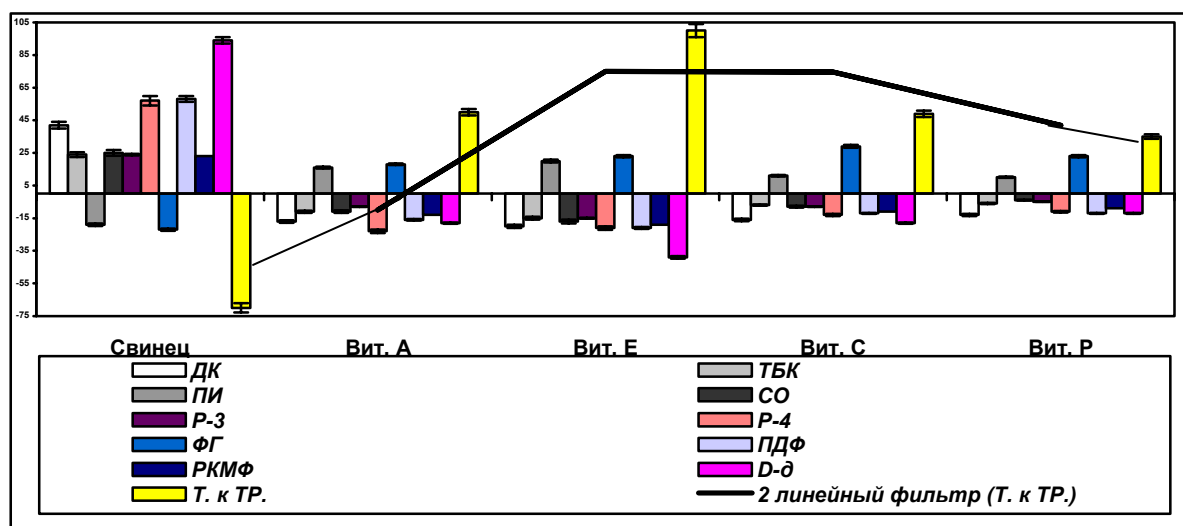


Рисунок 2. Изменение показателей состояния ЛПО, АОП, содержания маркеров ВТФ и толерантности к тромбину (контроля II к контролю I, у крыс, получавших витамины на фоне свинца к контролю II, %), (сокращенные обозначения к табл. 1 и 2).

Кривая на рисунке - тренд «линейный фильтр» для толерантности к тромбину.

Рост содержания маркеров ВТФ, высокий при введении свинца, ограничивается в наибольшей мере введением витамина Е, затем витамина А, затем витаминов С и Р (из них несколько более активен витамин С).

Как и в опытах с введением витаминов без свинца, наиболее заметное ограничивающее действие выявляется при оценке толерантности к тромбину. Из хода кривой (тренд «линейный фильтр») видно, насколько низка толерантность к тромбину у крыс, получавших свинец, и как заметно толерантность увеличивалась у крыс, получавших витамины. Эффект пропорционален способности витаминов ограничиваться сдвиги ЛПО, АОП и рост содержания маркеров ВТФ. Альтернативное варьирование позволило со статистической достоверностью установить, что витамины по степени их влияния на толерантность к тромбину располагаются в последовательности $E > A > C > P$.

Следовательно, изучавшиеся витамины ограничивают интенсивность НВСК, оцениваемую по плазменному содержанию маркеров ВТФ, в степени, пропорциональной их способности ограничивать ускорение ЛПО и поддерживать АОП.

Выявилось также, что между уровнем маркеров ВТФ и толерантностью к тромбину существует обратная зависимость - чем выше уровень маркеров, тем ниже толерантность к тромбину и наоборот. Из этого следует, что оценку толерантности к тромбину, методом, разработанным для использования в эксперименте [А.Ш.Бышевский, и др. 2003], можно осуществлять, определяя в плазме крови больных содержание продуктов взаимодействия тромбин-фибриноген.

Эффекты сочетаний по два тех же витаминов, выраженные в интенсивных величинах, характеризующих степень их влияния, таковы (рис. 3). Сочетание А+Е ограничило ЛПО и повысило АОП наиболее заметно, на следующем месте располагаются сочетания Е+С, Е+Р, А+С, затем А+Р, на последнем - сочетание С+Р. При анализе этих данных видно, что наибольший эффект обуславливает присутствие в сочетании витамина Е, затем витамина А. Сочетание витаминов С+Р обнаружили минимальное влияние на ЛПО и АОП, как и при раздельном введении. Следовательно, эффекты сочетаний по два в физиологических условиях позволяют расположить витамины так:

$$A+E > E+C > E+P > A+C \text{ и } A+P > C+A.$$

В той же последовательности сочетания витаминов по два располагаются и по влиянию на содержание маркеров ВТФ, соответственно, и по влиянию на толерантность к тромбину: высота тренда, характеризующего толерантность к тромбину, в точках, соответствующих группам, получавшим сочетания А+С или А+Р меньше, чем в точках, соответствующим сочетаниями Е+С и Е+Р, и минимальна в точке, соответствующей группе, которая получала сочетание С+Р.

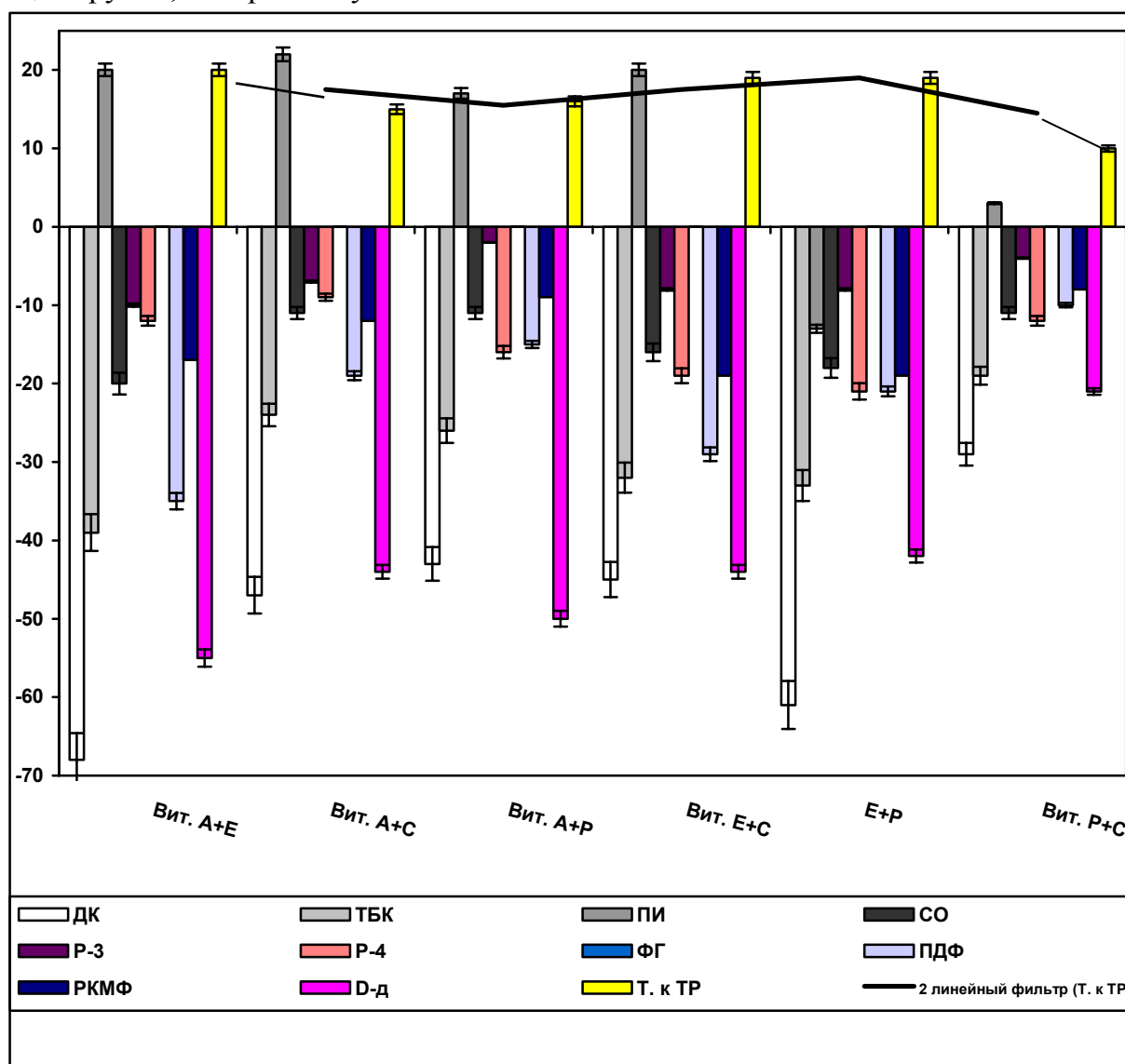


Рисунок 3. Изменения ЛПО, АОП, содержания маркеров ВТФ и толерантности к тромбину (относительно контроля, %) у крыс, получавших витамины в сочетаниях по два. Обозначения как к рис. 1 и 2.

В сочетаниях по три проявилась та же тенденция: максимально тормозят ЛПО сочетания, содержащие витамины А+Е, несколько усиливает эффект присутствие витамина С как третьего компонента (в меньшей мере - витамина Р). Наиболее активно в отношении ЛПО сочетание всех четырех витаминов (рис. 4).

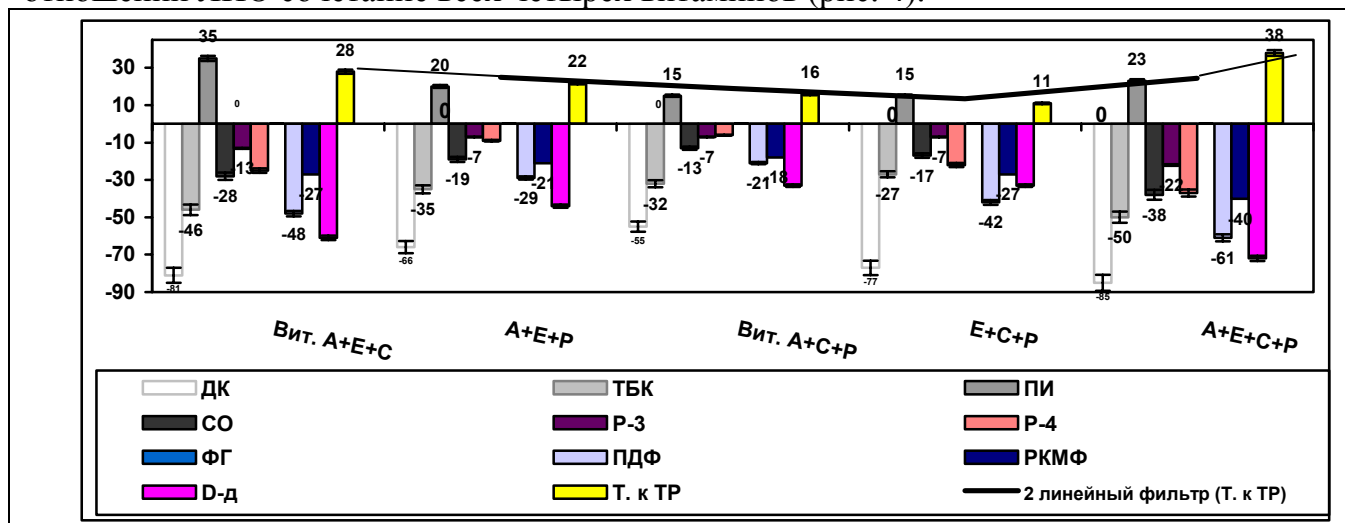


Рисунок 4. Изменения ЛПО, АОП, содержания маркеров ВТФ и толерантности к тромбину (относительно контроля, %) у крыс, получавших витамины в сочетаниях по 3 или 4. Обозначения как к рис. 1 и 2.

То же относится к влиянию сочетаний витаминов по 3 или 4 на АОП: ПИ возрастал, а СО снижалась в наибольшей степени в присутствии сочетаний, содержавших витамины Е+А; присутствие витамина С или Р в малой мере усиливало эффект, а присутствии в сочетании всех 4-х витаминов отличалось наибольшей эффективностью.

Как и ранее, проявление антиоксидантной активности витаминов сопровождалось пропорциональным снижением уровня маркеров ВТФ и ростом толерантности к тромбину, которая наиболее высока при одновременном введении 4-х витаминов - наивысшая точка соответствует группе, получавшей 4 витамина, несколько ниже - группам, получавшим сочетания по 3, включающие витамины Е или А, менее заметно это в сочетаниях витамина Е и особенно витамина А с витаминами С и Р.

Сопоставление эффектов сочетаний витаминов А, Е С и Р, вводившихся одновременно с прооксидантом, выявило следующее (рис. 5): введение свинца сопровождается ускорением ЛПО, снижением АОП, ростом уровня маркеров ВТФ и значительным снижением толерантности к тромбину. Введение витаминов во всех сочетаниях по два ограничивает эти сдвиги, особенно сочетание Е+А, затем другие сочетания, содержащие витамин Е, затем - сочетания, содержавшие витамин А. Меньшим эффектом отличалось сочетание витаминов С и Р, т.е. на фоне прооксиданта эффекты витаминов в сочетаниях по два ранжируются, так же как в опытах без воздействия прооксиданта: А+Е > Е+А > Е+С = Е > Р > А+С = А+Р > С+Р. Это особенно заметно при рассмотрении тренда «линейный фильтр», характеризующего толерантность к тромбину: высшая его точка приходится на значение этого показателя у крыс, получавших витамины Е+А, точки, соответствующие толерантности у крыс, получавших витамины Е+С, Е+Р и А+Р, расположены ниже. Чуть ниже расположена точка, соответствующая крысам, получавшим витамины А+С, и ещё ниже - С+Р. Как и в опытах с введением на фоне здоровья сочетаний по два витамина, наиболее выраженной степени ограничения скорости ЛПО и максимальным значениям АОП соответствуют наибольшие степени снижения уровня маркеров ВТФ и роста толерантности к тромбину.

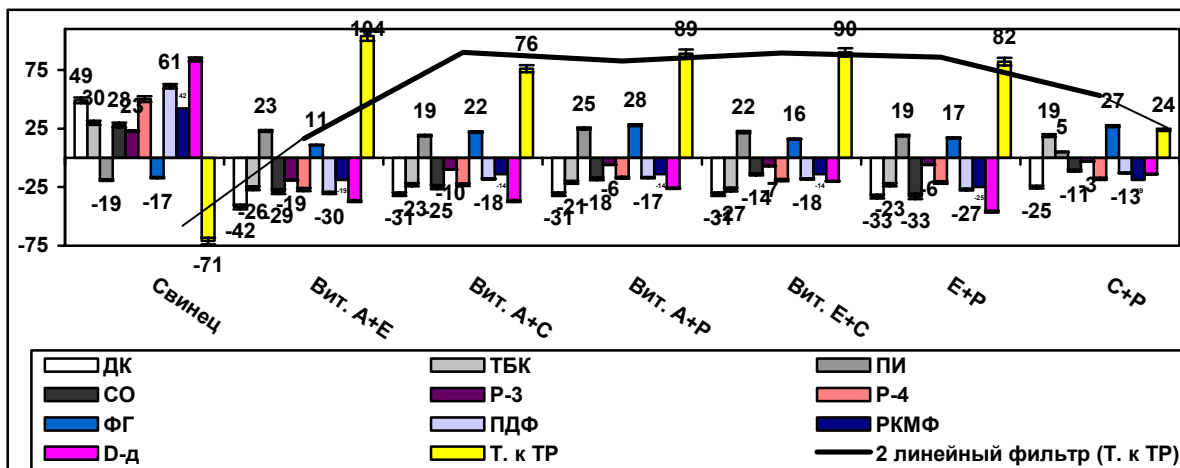


Рисунок 5. Изменение показателей состояния ЛПО, АОП, содержания маркеров ВТФ и толерантности к тромбину (контроля II к контролю I; у крыс, получавших витамины в сочетаниях по два на фоне свинца, к контролю II, %), Обозначения как к рис. 1,2

Действие сочетаний витаминов по 3 и 4 на фоне свинца таково (рис. 6): эффекты сочетаний Е+А+С и Е+А+Р на ЛПО, АОП, на содержание маркеров ВТФ и толерантность к тромбину почти одинаковы. Вместе с тем эти эффекты несколько выше, чем при введении сочетания Е+А (сравнение с рис. 5). То же относится и к влиянию сочетаний на ЛПО, на содержание маркеров ВТФ и на толерантность к тромбину.

Следовательно, присутствие витаминов С или Р в равной мере (небольшой, но статистически достоверной) увеличивает степень ограничения ЛПО и степень снижения АОП. Сочетание по четыре существенно ограничивает изменения всех показателей, особенно толерантности к тромбину.

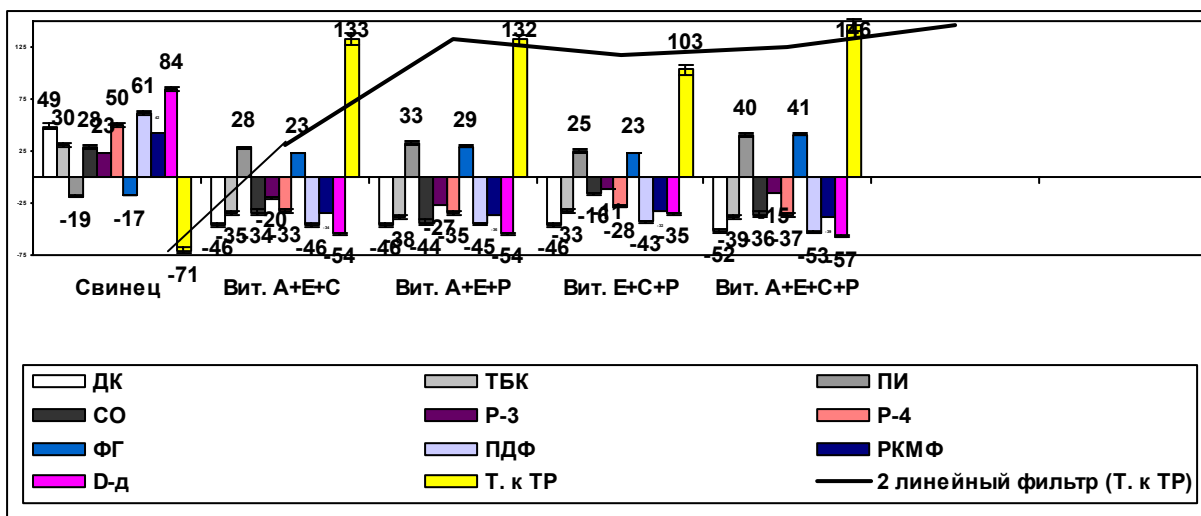


Рисунок 6. Изменение показателей состояния ЛПО, АОП, содержания маркеров ВТФ и толерантности к тромбину (контроля II к контролю I; у крыс, получавших витамины в сочетаниях по три или по четыре на фоне свинца, к контролю II, %), Обозначения как к рис. 1,2

Сопоставляя эффекты компливита и селмевита, мы сравнили их с эффектом сочетания комбинации из 4-х витаминов, как самой сильной (рис. 7). Здесь видно, что степень сдвигов всех показателей - ЛПО (ДК и ТБК), АОП (ПИ и СО), содержания маркеров ВТФ (фф. P₃ и P₄, ПДФ, РКМФ и D-димеров) при введении компливита (особенно селмевита) значительно выше, чем при введении сочетания витаминов А, Е, С и Р.

Следовательно, эффект компливита и селмевита на ЛПО и на АОП более существенен, чем эффект комбинации витаминов А, Е, С и Р. Соответственно выше эффект компливита и селмевита и на содержание маркеров ВТФ.

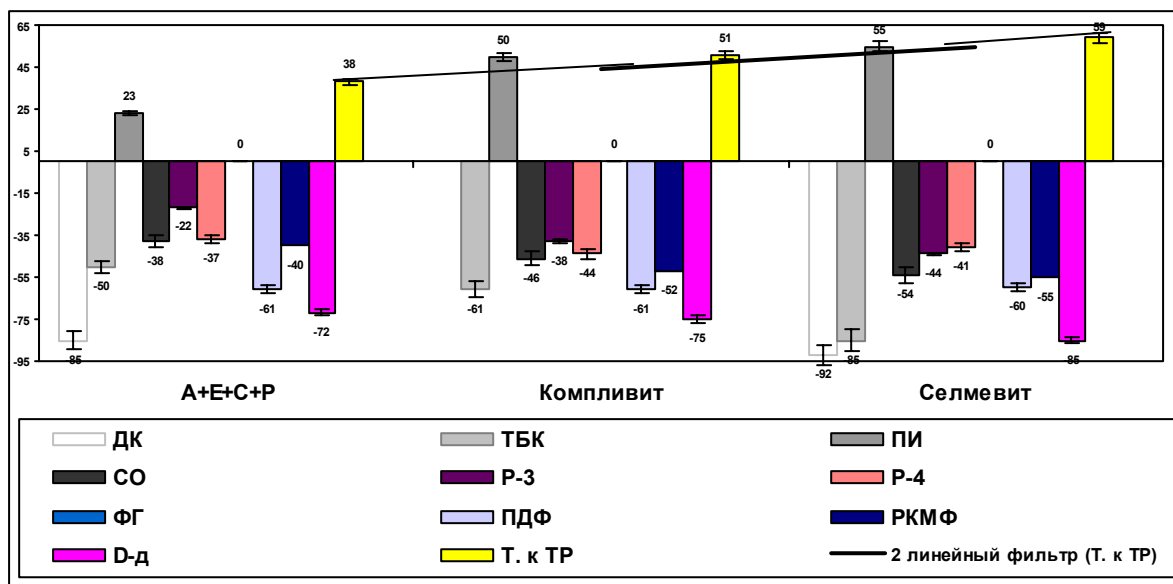


Рисунок 7. Изменения показателей состояния ЛПО, АОП, содержания маркеров ВТФ и толерантности к тромбину (относительно контроля, %) у крыс, получавших компливит или селмевит, а также у крыс, получавших сочетание из четырех витаминов.

Обозначения как к рис. 1,2

В итоге, под воздействием компливита (в ещё большей мере селмевита) увеличивается толерантность к тромбину. Следовательно, дополнительные компоненты, присутствующие в этих препаратах, оказывают противоокислительный эффект, а, следовательно, обладают большей корректирующей способностью по отношению к гемокоагуляционным сдвигам, вызываемым гипероксидацией.

В компливите и в селмевите, наряду с витаминами Е, А, С и Р, присутствуют витамины группы В, которые могут играть роль ловушек свободных радикалов и протекторов сульфгидрильных групп [Е.Т.Денисов, 1998; Т.В.Филиппова и др., 1999]. Некоторое преимущество селмевита связано, видимо, с наличием в его составе селена - компонента части антиоксидантных ферментов [Ю.Ф.Удалов и др., 1897, 2000].

О большей антиоксидантной активности компливита и селмевита свидетельствуют и наши экспериментальные данные - препараты увеличивают степень замедления ЛПО и степень роста АОП при их введении в дозе, соответствующей дозе (по витамину А) в комбинации А+Е+С+Р.

Это предположение подтверждают опыты с введением компливита или селмевита в тех же дозах на фоне свинца. На рис. 8 видно, что содержание ДК, ТБК и СО при введении свинца повысилось существенно, уменьшился ПИ, т.е. развились выраженные признаки ускорения ЛПО и снижения АОП. Одновременно возросло содержание всех определявшихся маркеров ВТФ, а толерантность к тромбину снизилась до **29 %**.

При введении на фоне свинца витаминов А, Е, С и Р все изменения ограничились существенно, а толерантность к тромбину возросла до **153 %**. При введении компливита ещё заметнее, чем при введении витаминов А, Е, С и Р, ограничились все признаки активации ЛПО и снижения АОП, ограничился и прирост содержания маркеров ВТФ, а толерантность к тромбину увеличилась до **165 %**. При введении селмевита одновременно со свинцом заметнее, чем при введении компливита (также со свинцом), ограничились признаки ускорения ЛПО и признаки снижения АОП, а также прирост содержания маркеров ВТФ. Толерантность к тромбину увеличилась в этом случае до **190 %** (все различия достоверны - $p < 0.05$).

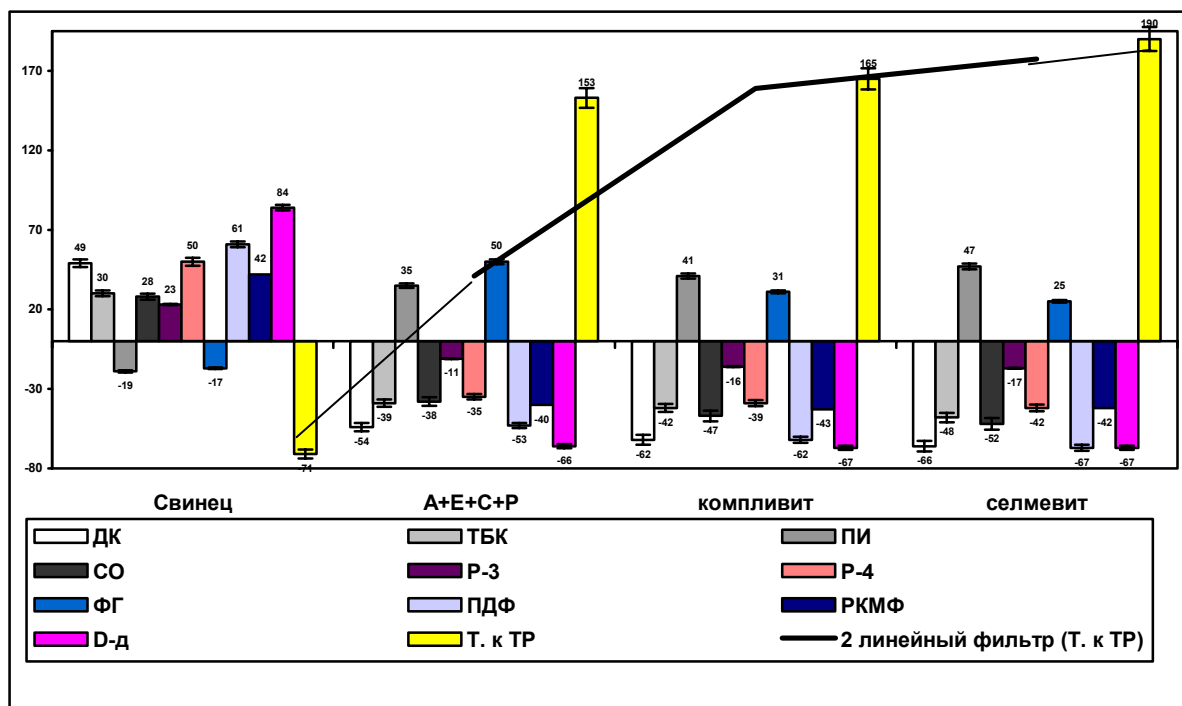


Рисунок 8. Изменение (в %) показателей состояния ЛПО, АОП, содержания маркеров ВТФ и толерантности к тромбину у крыс, получавших свинец; у крыс, получавших сочетание из витаминов А, Е, С и Р, компливит или селмевит на фоне свинца. Обозначения как к рис. 1,2

В целом антиоксидантный эффект исследуемых витаминов и их комбинаций проявляется ярче в условиях, способствующих развитию гипероксидации.

Отдельно следует обсудить сдвиги фибриногемии. Мы отнесли показатель концентрации в плазме фибриногена к числу косвенных маркеров ВТФ потому, что его содержание снижается при существенной гипертромбинемии, ведущей к ускоренному образованию фибринмономеров в реакции *тромбин+фибриноген* → *фибринпептиды А и В + мономерный фибрин* [З.С.Баркаган, 1978; А.Ш.Бышевский и др., 1990; Д.М.Зубаиров, 2000]. Это рассматривают как гипофибриногемии потребления, если она не связана с нарушением синтеза фибриногена, сопровождающим нарушение белоксинтезирующей функции печени [Б.А.Кудряшов, 1960; С.Л.Галян, 1993]. По нашим данным введение на фоне здоровья всех исследовавшихся витаминов порознь и в сочетаниях, не изменяет концентрации плазменного фибриногена, как это находили ранее [А.Ш.Бышевский, 1963; Г.В.Андреев, Л.А.Лаврова, 1972; В.Г.Соловьев, 1997; Pool, 1958; Loscialpo D., 1959]. Видимо, при достаточной обеспеченности организма витаминами их дополнительное введение не стимулирует заметно синтеза фибриногена и не ограничивает его коагуляционные превращения, которые составляют около 30 % от общего оборота фибриногена как одного из белков [Д.М.Зубаиров, 1978, 2000].

При ускорении ЛПО под воздействием свинца обнаруживалась гипофибриногемия, как это находили ранее при обследовании рабочих, контактирующих на производстве со свинцом [И.А.Мухачева и др. 1992; А.М. Мкртумян, 1994]. Признаков нарушения белоксинтезирующей функции печени у обследуемых не обнаруживали, но находили признаки начальной стадии ДВС. Можно полагать, что снижение содержания фибриногена у крыс, получавших свинец, - признак ускоренного ВТФ, ведущего к консумпционной гипофибриногемии. Предположение подтверждается тем, что ограничение или полная блокада витаминами ускорения ЛПО свинцом ведет к восстановлению фибриногемии до нормальных величин (см. табл. 3, 6-9 и 12).

Заключая анализ, выделим основное. Витамины А, Е С и Р (дозы, адекватные лечебным) в физиологических условиях в малой мере ограничивают интенсивность НВСК, оцениваемого по содержанию в плазме прямых и косвенных маркеров ВТФ и заметно повышают толерантность организма к тромбину. В комбинациях по 2 и 3 наиболее активно сочетание Е+А и Е+А+С или Е+А+Р. Витамины С и Р примерно одинаково активны порознь и в равной степени усиливают эффект витаминов Е или А (неполная суммация). Витаминноминеральные комплексы компливит и селмевит заметнее ограничивают интенсивность НВСК и повышают толерантность к тромбину в условиях физиологической нормы, особенно селмевит, содержащий наряду с другими, свойственными компливиту компонентами, селен - кофактор антиоксидантных энзимов.

Эффект всех витаминов и их сочетаний, а также витаминноминеральных комплексов на НВСК и толерантность к тромбину пропорционален их способности ограничивать ЛПО и повышать АОП в тромбоцитах. Те же витамины порознь или в сочетаниях, а также компливит или селмевит одновременно с прооксидантом значительно ограничивают ускорение ЛПО, снижение АОП тромбоцитов и влияние на НВСК. Ранжировка их по этой способности не меняется. Эти наблюдения - прямое подтверждение выдвинутого ранее предположения, согласно которому существует прямая зависимость между ЛПО и гемостазом и обратная - между АОП и гемостазом, реализующаяся через тромбоциты.

В прикладном плане результаты работы указывают на целесообразность использования изучавшихся витаминов в определенных сочетаниях в качестве средств коррекции нарушений гемостаза, сопровождающих гипероксидативный стресс, сопровождающий многие патологические состояния.

ВЫВОДЫ

1. Витамины Е, А, С и Р, вводимые порознь в дозах, адекватных лечебным, снижают скорость перекисного окисления липидов и повышают антиоксидантный потенциал в тромбоцитах, уменьшают плазменное содержание маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген и повышают толерантность животных к тромбину, располагаясь по выраженности эффектов витаминов так: $E > A > C > P$).
2. В сочетаниях по два антиоксидантный эффект витаминов в дозах, адекватных лечебным, суммируется неполностью. Наиболее эффективны сочетания, включающие витамины Е+А, затем Е+С или Е+Р и сочетание А+С или А+Р, в сочетаниях по четыре или по три эффективность витаминов такова: $E+A+C+P > E+A+C = E+A+P > A+C+P$.
3. Влияние витаминов А, Е, С и Р, их сочетаний, компливита и селмевита на ЛПО, АОП, содержание маркеров ВТФ и толерантность к тромбину сильнее проявляется на фоне ускоренной введением прооксиданта липидпероксидации, а ранжировка по силе воздействия сохраняется.
4. Степень изменения плазменного содержания маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген во всех изученных экспериментальных ситуациях пропорциональна степени изменения интенсивности липидпероксидации и обратна степени изменения антиоксидантного потенциала в тромбоцитах.
5. Направленность изменений толерантности к тромбину противоположна направленности изменений скорости липидпероксидации и изменений содержания маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген.
6. Препараты компливит или селмевит, содержащие наряду с другими компонентами, витамины Е, А, С и Р, заметнее, чем эти витамины в сочетаниях или порознь, ограни-

чивают липидпероксидацию, повышают антиоксидантную активность и толерантность к тромбину, более эффективен (видимо, за счет дополнительного компонента - селена) селмевит.

Практические предложения

1. При заболеваниях, протекающих с гипероксидацией, и особенно тех, которые характеризуются склонностью к гиперкоагулемическим сдвигам, целесообразно назначать витамины Е, А, С и Р в средних лечебных дозах в виде различных сочетаний, из которых наиболее эффективно сочетание, включающее все четыре витамина.

2. При заболеваниях, сопряженных с нарушениями липидного обмена, которые нередко сопровождаются склонностью к гиперкоагуляции, эффективнее могут оказаться компливит или селмевит, обладающие по данным литературы [Ю.Ф.Удалов, 1997, 2000] ещё и антилипемическим действием.

Публикации по теме диссертации

1. Краткие сведения о роли тканевого фактора в регуляции свертывания крови. Глава в кн. «О роли щитовидной железы в регуляции гемостаза» / С.Л.Галян, П.Я.Шаповалов ... **С.В.Миневцев** и др. // Москва: Медицинская книга. - 2006. - С.7-13

2. Связь между влиянием витаминов на гемостаз и их антиоксидантной активностью / П.Я.Шаповалов, Г.А.Сулкарнаева **С.В.Миневцев** и др. // Медицинская наука и образование Урала. 2005. – 39 (5). – С.90-91

3. Зависимость между антиоксидантными свойствами витаминов и их влиянием на толерантность к тромбину /Р.Г.Алборов, С.Л.Галян ... **С.В.Миневцев** и др. // Медицинская наука и образование Урала. – 2005. – 3. – С.64-66

4. Зависимость взаимодействия тромбин-фибриноген от активности тромбоцитов /А.Ш.Бышевский, С.Л.Галян, Н.Н.Зороастрова, **С.В.Миневцев** // Медицинская наука и образование Урала. – 2005. – 3. – С.71-72

5.Роль клеток крови в липидпероксидации / С.Л.Галян, А.Ш.Бышевский.... **С.В.Миневцев** и др. // Матер. Межрегион. Научно-практич. конф. Самара - 2005. - С.94 -98

6.Связь толерантности к тромбину с показателями интенсивности непрерывного внутрисосудистого свертывания крови и липидпероксидации /А.Ш.Бышевский, С.Л.Галян,... **С.В.Миневцев** и др. // Медицинская наука и образование Урала.- 2005. – 39 (5). – С.25-25

7..Неспецифическая коррекция изменений гемостаза при заболеваниях, сопровождающихся активацией перекисного окисления липидов / В.А.Полякова, И.А.Карпова, ... **С.В.Миневцев** и др. // Медицинская наука и образование Урала. - 2005. – 39 (5). – С.56-56

8.Зависит ли влияние витаминов на непрерывное внутрисосудистое свертывание крови от их антиоксидантных свойств / **С.В.Миневцев** // Сб. тез. докл. региональной научно-практической конференции «Экологическое образование и здоровый образ жизни». Сургут. - 2005 - С.118-120

9. Влияние витамина Е (токоферола) на фибринолиз и общую свертываемость крови (Г.А.Сулкарнаева, **С.В.Миневцев**, О.З.Мустаев, Э.В.Багумян) В кн. «Витамины, внутрисосудистое свертывание крови и липидпероксидация» Москва: Медицина. - 2006. - С. 9-12

Используемые сокращения

ABP	Активированное время рекальцификации
АОП	антиоксидантный потенциал
BTФ	взаимодействие тромбин-фибриноген
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
D-Д	D-димеры
ДК	диеновые конъюгаты
ЛПО	липидпероксидация
НВСК	Непрерывное внутрисосудистое свертывание крови
ПДФ	Продукты деградации фибрина
ПИ	период индукции
РФМК	Растворимые фибринмономерные комплексы
СО	скорость окисления
ТБК	ТБК-продукты (продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой)
Ф. (фф.)	фактор (факторы)