

*На правах рукописи*

Гагаро Маргарита Альбертовна

**Коррекция природными цеолитами гомеостатических сдвигов при  
активации свертывания крови**

03.00.04 – Биохимия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Ханты-Мансийск – 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ханты-Мансийский государственный медицинский институт» Ханты-Мансийского автономного округа – Югры Тюменской области, лаборатории «Биохимии и патологии крови в условиях Приобья» Ханты-Мансийского филиала ЮУНЦ РАМН.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Соловьев Владимир Георгиевич**

**Официальные оппоненты:** доктор биологических наук, профессор  
**Ральченко Ирина Викторовна**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Высокогорский Валерий Евгеньевич**

**Ведущая организация:**  
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет»

Защита состоится «31» марта 2007 года в 11<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета ДМ 212.274.07 при Тюменском государственном университете по адресу: 625043, г. Тюмень, ул. Пирогова, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тюменского государственного университета.

Автореферат разослан «13» февраля 2007 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор биологических наук,  
профессор

Е.А. Чиряев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Широкое распространение патологических состояний, вызываемых реакцией напряжения [О.В. Сомонова и соавт, 2002; Н.В. Грачева, 2002; Н.Н. Лавинская, 2003; В.В. Семченко и соавт., 2003; Е.В. Рябыш и соавт., 2005; М.И. Титова и соавт., 2006; К. Pawlak, 2003] и проявляющихся тромбогеморрагическими осложнениями, требует поиска новых средств направленного воздействия на гемостаз.

Независимо от причины, обуславливающей ускорение постоянно протекающего внутрисосудистого свертывания, основным разрешающим фактором служит избыточное образование тромбина – сериновой протеазы, вызывающей коагуляционные превращения фибриногена, активацию клеток крови и прокоагулянтов [В.Г. Лычев, 1998]. Среди важнейших инициаторов тромбинемии особое место занимают тромбoplastические субстанции, содержащиеся в различных клетках, либо попадающие в кровоток в виде фрагментов мембранных структур в результате повреждения или естественной гибели клеток [А.Ш. Бышевский, 1993].

Усилия гемостазиологов до настоящего времени в большей степени были направлены на борьбу с последствиями усиленного тромбиногенеза – в клинической практике широко используются различные формы гепарина, обладающие прямым антикоагулянтным эффектом, и ингибиторы синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания [З.С. Баркаган, 2005]. Имеются сведения о синтетических пентасахаридах, ингибирующих X фактор свертывания, препаратах с прямым антитромбиновым эффектом, ингибиторах самосборки фибрина и ряде других [Е.А. Чирятьев, 1990; D. Gustafsson, 2001; С.М. Samama, 2002]. Применение известных антикоагулянтов в профилактических целях ограничено их введением путем инъекций (гепарин), кумулятивными свойствами (антивитамины К), необходимостью постоянного контроля за гемокоагуляцией, возможностью развития тромбоцитопении и гиперагрегабельности тромбоцитов.

В исследованиях, проведенных за последние десятилетия, показана возможность снижения угрозы тромбообразования с помощью мягких неспецифических воздействий, в частности, антиоксидантами из группы витаминов [С.Л. Галян, 1993]. Профилактическое использование антиоксидантов ограничивает запредельное ускорение постоянно протекающего свертывания крови до рамок ДВС-синдрома в условиях эксперимента и клиники. Так, показан их защитный эффект при акушерской патологии [Н.Н. Зорострова, 2006; Е.А. Солдатова, 2006], диффузном токсическом зобе [А.И. Волков, 2002], аденоме предстательной железы [Э.Н. Согрин, 2005], переломах трубчатых костей [А.А. Вакулин, 1998], паразитарных заболеваниях [А.В. Соловьева, 1999] и т.д. Обнаружено, что позитивное действие антиоксидантов обеспечивается разрывом взаимопотенцирующих отношений между гемостазом и липопероксидацией типа «тромбинемия → активация липопероксидации → активация

тромбинемии → ...» или «активация липопероксидации → активация тромбинемии → активация липопероксидации → ...» [И.В. Ральченко, 1998].

К субстанциям с доказанными антиоксидантными свойствами относятся цеолиты – природные модуляторы селективных энтеро-доноро-сорбентных взаимодействий между собственной минеральной структурой и сложным биохимическим конвейером желудочно-кишечного тракта, способные улавливать свободные радикалы [D.W. Breck, 1984].

Экспериментальные и клинические наблюдения показали, что цеолиты, помимо антиоксидантного, обладают широким спектром эффектов иного рода – иммуномодулирующим, регенераторным, антитоксическим, десенсибилизирующим, гепатопротекторным [Е.М. Блажитко, 1999; И.В. Красильникова, 1999; А.Ф. Ткач, 1999]. Вместе с тем, в доступной нам литературе отсутствуют сведения о направленном воздействии цеолитов на процессы свертывания крови. Учитывая тесную взаимосвязь гемостаза с липопероксидацией, данные об антиоксидантных свойствах цеолитов, а также отсутствие сведений о влиянии цеолитов на гемостаз, нам представлялось перспективным изучить характер, направленность и возможные механизмы влияния на свертывание крови в норме и при активации гемостаза природных алюмосиликатов вулканогенно-пеплового происхождения VII минералогической группы.

**Цель работы:** изучить характер, направленность и механизмы влияния цеолитов на гемостаз в условиях физиологической нормы и при тромбопластинемии.

**Задачи исследования:**

1. Изучить состояние плазмокоагуляции и ПОЛ крови при дополнительном введении цеолитов VII минералогической группы в экспериментах *in vivo*.

2. Оценить влияние природных цеолитов на биохимический компонент гемостаза.

3. Сравнить частоту гибели животных и морфологические изменения в тканях внутренних органов при экзогенной тромбопластинемии на фоне введения цеолитов и без них.

4. Исследовать сдвиги гемостаза, ПОЛ крови и других метаболических процессов, вызываемых тромбопластинемией, в условиях предварительного введения цеолитов.

5. Изучить эффект природных цеолитов на морфофункциональные характеристики тромбоцитов и эритроцитов.

**Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы:**

Впервые установлено, что природные цеолиты оказывают мягкий гипокоагулемический эффект при пероральном введении в условиях нормокоагуляции, что связано с уменьшением активности ряда прокоагулянтов и ростом фибринолитической активности. Впервые показано, что введение цеолитов повышает выживаемость животных при экзогенной тромбопластинемии, ограничивая деструктивные изменения внутренних

органов. Получены данные, позволяющие утверждать, что защитное действие цеолитов, проявляющееся ослаблением гемокоагуляционных сдвигов при тромбопластинемии, реализуется за счет изменения функциональной активности тромбоцитов и коагуляционной активности эритроцитов. Впервые установлено, что защитный эффект цеолитов при тромбоинемии связан с оптимизацией энергетического обмена, кислородтранспортной функции и ингибированием свободнорадикальных процессов в клетках крови.

Полученные данные расширяют фундаментальные представления о биологических эффектах природных цеолитов, в частности – их влиянии на различные компоненты гемостаза в норме и при активации свертывания крови.

Результаты работы обосновывают необходимость дальнейшего изучения механизмов влияния цеолитов на гемостаз с целью возможного их внедрения в клиническую практику как средств неспецифической профилактики тромбогеморрагических осложнений. Результаты исследования используются в учебном процессе для студентов ХМГМИ по дисциплинам следующих кафедр: медицинской и биологической химии, нормальной физиологии, акушерства и гинекологии, хирургии.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Природные цеолиты VII минералогической группы, ослабляя интенсивность свободнорадикальных процессов, вызывают гипокоагулемический эффект, снижают частоту гибели животных при экзогенной тромбопластинемии, ограничивая нарушения микроциркуляции, и ослабляя дистрофические и деструктивные изменения функционально зрелых элементов внутренних органов.

2. Уменьшение коагуляционного потенциала при введении цеолитов связано со снижением содержания в крови ряда факторов плазмокоагуляции, ростом фибринолитической активности, изменением морфофункциональных свойств тромбоцитов и эритроцитов.

3. Оптимизация субстратного обеспечения клеток на фоне инверсивной реакции гормонов надпочечников в условиях тромбопластинемии, а также ограничение морфофункциональных изменений на клеточном и тканевом уровнях позволяют рассматривать природные цеолиты как фактор неспецифической защиты организма при стресс-воздействиях.

#### **Апробация работы.**

Основные положения диссертационной работы доложены на международных симпозиумах «Югра-эмбрио. Закономерности эмбриофетальных морфогенезов у человека и позвоночных животных» (г. Ханты-Мансийск, 2004, 2006), международном симпозиуме «Медицина и охрана здоровья» (г. Тюмень, 2004), совместном заседании кафедр медицинской и биологической химии, нормальной физиологии и гистологии, цитологии и эмбриологии.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ.

**Структура и объем работы.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания методов и результатов собственных исследований,

обсуждения полученных данных и выводов. Список литературы включает 280 источников, в том числе 113 на иностранных языках. Работа изложена на 138 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 рисунками и 16 таблицами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### **Материалы и методы исследований.**

В исследованиях в качестве экспериментальных животных использовались 648 самцов белых лабораторных крыс линии Вистар 3,5 месячного возраста, весом 180-220 г. Число крыс в группах сравнения составляло 12. Животные содержались на смешанном сбалансированном рационе с оптимальным соотношением белков, липидов и углеводов, в составе суточных порций, которого вводили природные цеолиты в виде порошка в дозе 0,25 г/кг массы тела.

Дозы изучаемой субстанции для животных были адекватны дозам для человека, не вызывающим токсических эффектов и соответствовали требованиям договора на проведение научно-исследовательской работы в рамках целевой программы Ханты-Мансийского автономного округа «Разработка лекарственных средств и лечебно-столовых вод на основе минерального сырья Ханты-Мансийского автономного округа» на 2003-2005 годы (сырьевая база – Мысовское месторождение ХМАО – Югры)\*.

Болезненные манипуляции производили, подвергая животных наркозу этоксиэтаном. Пробы крови отбирали из яремной вены, туда же осуществляли инъекции. Кровь для коагулологических исследований стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. Отбор проб, их последующая обработка, в том числе получение бедной тромбоцитами плазмы, соответствовали требованиям, принятым для коагулологических исследований [В.П. Балуда, 1980; Г.Н. Детинкина, 1984].

Исследование протромбинового индекса, тромбинового времени, активированного частичного (парциального) тромбопластинового времени, содержания фибриногена и других факторов плазмокоагуляции проводили на коагулографе «ACL-200» (США), уровня антитромбина III, растворимых комплексов мономерного фибрина и фибринолитическую активность – согласно инструкций к наборам фирмы «Технология-стандарт» (г. Барнаул).

Определение показателей красной крови, изучение количества тромбоцитов, тромбоцитокрита, анизоцитоза и среднего объема тромбоцитов проводили на гематологическом анализаторе «MaxM» («Coulter», США).

Определение содержания глюкозы, холестерина и молочной кислоты производили на автоматическом биохимическом анализаторе «Synchron clinical

---

\* Договор № 30-МИ от 25.07.2003 г. между ХМГМИ и ООО НПО «Интерлит» на проведение научно-исследовательской работы «Доклинические испытания эффективности лекарственного средства «Климонт» при остром и хроническом стрессе и его влиянии на устойчивость лабораторных животных к низким температурам».

system CX 5» («Beckman coulter», США). Изучение содержания в плазме крови кортизола и адреналина проводили методом ИФА на анализаторе «Biorat» (США). Содержание ионизированного кальция определяли на ионометре «AVL Omni 4» (Франция).

Липиды эритроцитов и тромбоцитов экстрагировали 40-кратным избытком спиртоэфирной смеси в соотношении 3:1 по объему. Оценка количества общих липидов проводили согласно инструкциям к наборам фирмы «PLIVA – Lachema» (Чехия). Содержание первичных и вторичных продуктов перекисидации, а также токоферола в клетках крови оценивали спектрофотометрически.

Для гистологических исследований органов животных после умерщвления эфиром декапитировали, производили отбор кусочков паренхиматозных органов, а надпочечники забирали целиком. Взятый материал фиксировали в жидкости Карнуа и заливали в парафин, после чего гистологические срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Гистохимическими методами выявляли субстанции углеводной природы [Э. Пирс, 1962].

Выделение и отмывку цельных эритроцитов для опытов *in vitro* проводили согласно описаниям И.Я. Ашкинази [1977].

Выделение и отмывку тромбоцитов для постановки опытов *in vitro* проводили согласно описаниям А.Б. Самаль и соавт. [1990].

Запись агрегатограмм производили на агрегометре «Chronolog» (США), применяя в качестве индукторов агрегации АДФ в конечной концентрации 1,5 мг/мл, коллаген (2 мг/мл) и ристомицин (5 мг/мл). Для оценки агрегации изучали максимальную амплитуду агрегации и начальную скорость, выражаемую через тангенс угла наклона агрегатограммы в первые секунды агрегации.

Методики определения коагуляционной активности клеток крови описаны в соответствующих разделах главы «Собственные исследования».

В работе использован коммерческий препарат тромбопластина фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул).

Результаты исследований, имеющие цифровое выражение, анализировали методом вариационной статистики для малых рядов наблюдений, вычисляя среднюю арифметическую ( $M$ ), среднюю ошибку средней арифметической ( $m$ ) и среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ). Для оценки достоверности отличий вычисляли доверительный коэффициент Стьюдента ( $t$ ) и степень вероятности ( $p$ ). Различия считали достоверными при значениях степени вероятности ( $p$ ) $<0,05$ . В таблицах приводятся значения величины  $m$ .

## **Результаты исследований и их обсуждение.**

### **Влияние природных цеолитов на состояние гемостаза и липоперекисидации у здоровых животных**

Данные литературы, свидетельствующие о способностях природных цеолитов тормозить свободнорадикальные процессы [S. Ivkovic e.a., 2002] и сведения о взаимозависимости гемостаза и липопероксидации [М.К. Умутбаева, 2005], позволили нам предположить, что введение цеолитов может сказаться и на состоянии свертывания крови. Поэтому, приступая к исследованию, мы, прежде всего, изучили влияние цеолитов на показатели плазмокоагуляции и ПОЛ крови у здоровых животных.

Как следует из данных таблицы 1, 10-дневное введение цеолитов в дозе 0,25 г/кг массы тела привело к двоякому эффекту – торможению свободнорадикальных процессов в клетках крови и гипокоагулемии.

В тромбоцитах и эритроцитах снизилось содержание диеновых конъюгатов и МДА, а в эритроцитах, кроме того, вырос антиоксидантный потенциал.

Гипокоагулемия проявилась удлинением АЧТВ (на 11,7%) и уменьшением ПТИ (на 8%) на фоне снижения уровня антитромбина III (на 12%). Обращает на себя внимание существенный (на 53%) прирост фибринолитической активности.

Таблица 1

Состояние плазмокоагуляции, ПОЛ и АОО после 10-дневного введения природных цеолитов (по 12 крыс в группе)

Исследуемые показатели	Без введения цеолитов	На фоне введения цеолитов
АЧТВ, с	26,6±0,1	29,7±0,6*
ПТИ, %	100,2±1,4	92,5±2,7*
ТВ, с	15,0±0,1	14,4±0,4
АТ-III, %	100,0±3,3	88,2±4,8*
ФГ, г/л	1,9±0,2	2,0±0,2
РКМФ, мг/100 мл	4,0±0,3	4,5±0,5
ФА, мин	81,6±10,5	38,4±5,9*
Эритроциты:		
ОЛ, мг/мл	2,2±0,3	2,4±0,4
ДК, нмоль/мг	56,6±3,3	43,4±2,3*
МДА, нмоль/мг	5,5±0,3	4,1±0,2*
Е, нмоль/мл	2,0±0,1	4,1±0,1*
Тромбоциты:		
ОЛ, мг/мл	2,3±0,1	2,3±0,4
ДК, нмоль/мг	61,6±3,5	54,0±1,4*
МДА, нмоль/мг	6,1±0,5	5,1±0,2*
Е, нмоль/мл	5,1±1,0	5,6±0,1

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АТ-III – антитромбин III, ФГ – фибриноген, РКМФ – растворимые комплексы мономерного фибрина, ФА – фибринолитическая активность. Знаком \* отмечены достоверно отличающиеся показатели (p<0,05) по сравнению с интактным контролем

К 20-му дню изменения со стороны параметров пероксидации отличались приростом уровня токоферола в тромбоцитах. В остальном, созданный 10-дневным введением цеолитов антиоксидантный фон сохранялся, выражаясь снижением концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ.



Гемостатические сдвиги, имея ту же направленность, что и при 10-дневном введении, усугубились. Степень удлинения АЧТВ составила 19%, ПТИ снизился на 10%, наблюдалось увеличение тромбинового времени (на 44%). Последний факт может быть связан с еще большей активацией фибринолиза, продукты которого (ПДФ), как известно, тормозят III фазу плазмокоагуляции [А.Ш. Бышевский и соавт., 1987].

Значительно, в 2 раза, снизилась концентрация основного белкового антикоагулянта крови – антитромбина III, что мы расценили как «нежелательный» признак, имея в виду его быстрое потребление в ситуациях, связанных с внезапной активацией гемостаза. Это заставило отказаться от столь длительного срока введения цеолитов, тем более, что задача создания стойкого антиоксидантного фона в сочетании с «мягким» гипокоагулирующим эффектом была достигнута уже к 10 суткам введения изучаемой субстанции.

Обнаруженная основными клоттинговыми тестами (АЧТВ и ПТИ) гипокоагулемия, с учетом снижения уровня антитромбина III, не связана, таким образом, с воздействием на антикоагулянтное звено гемостаза. В связи с этим, далее мы изучили влияние цеолитов на содержание факторов плазмокоагуляции.

Оказалось, что 10-дневное введение цеолитов приводит к уменьшению активности большинства изученных прокоагулянтов (рис. 1).

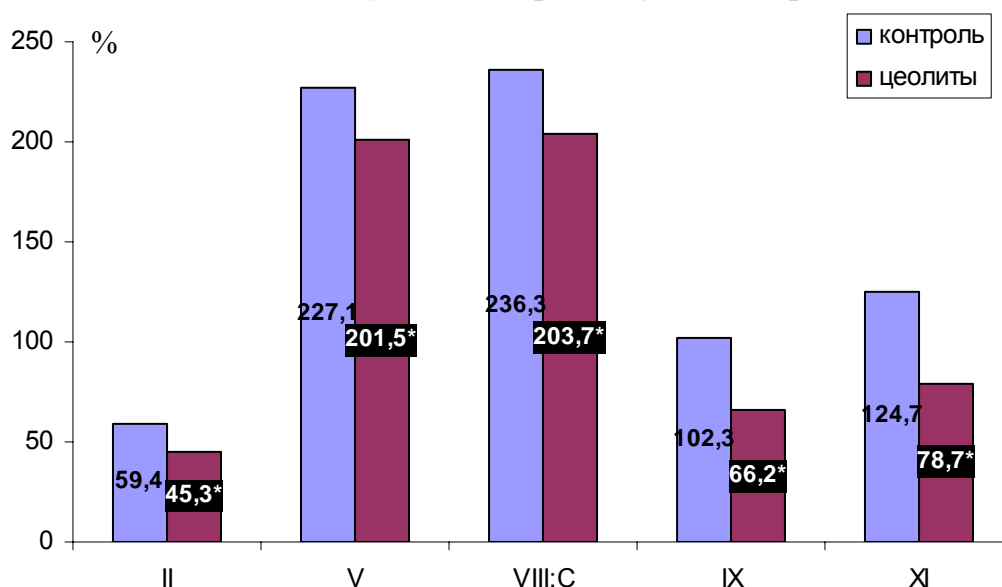


Рис. 1. Содержание факторов свертывания крови при 10-дневном введении цеолитов  
Примечание: \* - достоверно по отношению к показателям контроля (p<0,05)

Особенно выражено снизился уровень факторов «внутреннего» пути активации протромбиназы: XI (на 37,7%), IX (на 35,3%) и VIII:C (на 14%). Учитывая, что количественной модификации подверглось и содержание факторов «протромбинового комплекса» – II (снижение на 23,7%) и V (на 11,5%), – становится объяснимым изменение интегральных клоттинговых тестов АЧТВ и ПТИ.

Таким образом, природные цеолиты тормозят свободнорадикальные процессы в клетках крови и оказывают разнонаправленное влияние на плазменные ферментные системы гемостаза. Возникающая при их введении интактным животным гипокоагуляция связана со снижением уровня ряда прокоагулянтов и ростом фибринолитической активности.

### **Влияние природных цеолитов на гемостаз, липопероксидацию и состояние систем жизнеобеспечения в условиях экзогенной тромбопластинемии**

Изучив влияние цеолитов в условиях нормы, далее мы оценили их влияние на интенсивность развития последствий тромбоинемии. Для воспроизведения последней воспользовались интегральной моделью, успешно применяемой ранее рядом авторов с целью провокации ДВС-синдрома – экзогенной тромбопластинемией [В.М. Шафер, 1989; С.Л. Галян, 2003]. Животным, получавшим и не получавшим предварительно цеолиты вводили внутривенно взвесь коммерческого тромбопластина активностью 15 с в дозах не вызывающих (в одной серии экспериментов) и вызывающих (в другой) гибель животных.

Таблица 2

Состояние плазмокоагуляции у животных, получавших и не получавших природные цеолиты через 1 ч после введения взвеси тромбопластина (по 12 крыс в группе)

Показатели	Интактный контроль	Тромбопластин вводили	
		без ПЦ	на фоне ПЦ
АЧТВ, с	31,7 ± 1,1	53,2±1,1*	45,3±0,6* <sup>0</sup>
ПТИ, %	100,2±1,4	65,0±4,7*	78,0±3,6* <sup>0</sup>
ТВ, с	8,8±0,8	17,2±0,2*	15,6±0,2* <sup>0</sup>
АТ-III, %	98,0±3,1	76,8±4,2*	84,8±3,3* <sup>0</sup>
ФГ, г/л	1,9±0,2	1,3±0,1*	1,3±0,1*
РКМФ, мг/100 мл	3,0 ± 0,2	9,4±0,3*	6,6±0,2* <sup>0</sup>

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АТ-III – антитромбин III, ФГ – фибриноген, РКМФ – растворимые комплексы мономерного фибрина. Знаком \* отмечены достоверно отличающиеся показатели (p<0,05) по сравнению с интактным контролем, знаком <sup>0</sup> - по сравнению с показателями 3 колонки.

Как следует из данных таблицы 2, введение тромбопластина в дозе 1,5 мг/100 г массы животным, не получавшим цеолиты, привело через 1 ч к удлинению АЧТВ (в 1,7 раза) и тромбинового времени (в 2 раза). Протромбиновый индекс снизился в 1,5 раза, уменьшилось содержание антитромбина III (в 1,3 раза) и фибриногена (в 1,5 раза), в 3 раза выросла концентрация продуктов паракоагуляции. Таким образом, в контроле тромбопластин вызвал выраженную гипокоагуляцию потребления.

У животных, получавших природные цеолиты, развивающаяся гипокоагуляция была менее выражена (прирост АЧТВ в 1,4 раза, тромбинового времени – в 1,8 раза, снижение ПТИ – в 1,3 раза), в меньшей степени потреблялся антитромбин III (в 1,2 раза), содержание РКМФ возросло лишь в 2,2 раза.

Гемостатические сдвиги, вызванные введением тромбопластина, сохранялись в контрольной группе спустя 3 и 6 часов. На фоне гипокоагулемии (по показателям клоттинговых тестов) отмечались признаки свершившегося свертывания крови (прирост РКМФ).

У крыс, получавших цеолиты, к 3 и 6 ч признаки гипокоагулемии также присутствовали, однако были менее выражены, чем в контроле. Удлинение АЧТВ составило в 1,2 раза (3 ч) и 1,1 раза (6 ч), в контроле, соответственно – в 1,5 и 1,3 раза. Существенно, что к 6 ч в опытной группе уровень РКМФ вернулся к нормальным значениям.

Позитивное воздействие на гемостаз, обнаруженное лабораторно, сочеталось с визуально отмеченными фактами. Несмотря на относительно невысокую дозу вводимого тромбопластина, несколько животных из контрольной группы к концу наблюдений погибло (выживаемость – 90% против 100% на фоне применения цеолитов). Кроме того, у крыс, получавших цеолиты, заметно легче осуществлялось кровоизвлечение – сосуды не спадались, что не всегда наблюдалось в контроле (последствия геморрагического шока).

Таким образом, дополнительное введение природных цеолитов повышает устойчивость к тромбопластинемии, что проявляется ограничением вызываемых гемокоагуляционных сдвигов и сокращением периода их нормализации.

У животных описываемых серий одновременно определяли и интенсивность свободнорадикальных процессов.

Таблица 3

Состояние ПОЛ и АОА липидов тромбоцитов у животных, получавших и не получавших природные цеолиты, через 1, 3 и 6 ч после введения взвеси тромбопластина (по 12 крыс в группе)

Показатели	Интактный контроль	Тромбопластин вводили	
		без ПЦ	на фоне ПЦ
Через 1 ч			
ОЛ, мг/мл	2,3±0,2	2,1±0,4	1,6±0,2*
ДК, нмоль/мг	59,6±4,5	67,5±9,7	76,1±9,2
МДА, нмоль/мг	5,1±1,0	7,8±1,5*	4,9±1,0 <sup>0</sup>
Е, нмоль/мл	6,1±1,2	6,3±1,3	5,2±0,6
Через 3 ч			
ОЛ, мг/мл	2,4±0,2	1,5±0,1*	1,7±0,1*
ДК, нмоль/мг	60,6±4,0	99,6±8,2*	83,4±4,1* <sup>0</sup>
МДА, нмоль/мг	5,2±1,1	11,5±1,0*	5,5±0,9 <sup>0</sup>
Е, нмоль/мл	6,0±0,5	6,8±0,4	6,5±0,7
Через 6 ч			
ОЛ, мг/мл	2,3±0,2	1,9±0,1	2,5±0,2 <sup>0</sup>
ДК, нмоль/мг	59,7±3,5	69,8±3,2*	54,1±4,8* <sup>0</sup>
МДА, нмоль/мг	5,0±1,1	1,8±0,4*	1,2±0,3*
Е, нмоль/мл	5,9±1,2	5,3±0,4	2,8±0,6*

Примечание: Знаком \* отмечены достоверно отличающиеся показатели (p<0,05) по сравнению с интактным контролем, знаком <sup>0</sup> - по сравнению с показателями 3 колонки.

Изучение состояния ПОЛ в тромбоцитах показало, что введение тромбопластина крысам, не получавшим цеолиты, сопровождается приростом содержания продуктов пероксидации. Уже к 1 ч уровень МДА возрос в 1,5 раза, а к 3 ч превосходил контрольный показатель в 2,2 раза. Содержание диеновых конъюгатов к 3 и 6 ч соответственно выросло в 1,6 и 1,2 раза, к 6 ч снизилось содержание токоферола (табл. 3).

На фоне применения природных цеолитов прирост первичных и вторичных продуктов пероксидации существенно ограничивался, с чем, вероятно, связано и более выраженное потребление токоферола к 6 ч исследований.

Таким образом, как и в условиях нормы, обнаружился параллелизм между гемокоагуляционными изменениями и сдвигами свободнорадикальных процессов. В данном случае ослабление на фоне введения цеолитов реакции на тромбопластинемии сопровождалось уменьшением интенсивности ПОЛ, вызываемого экзогенным воздействием.

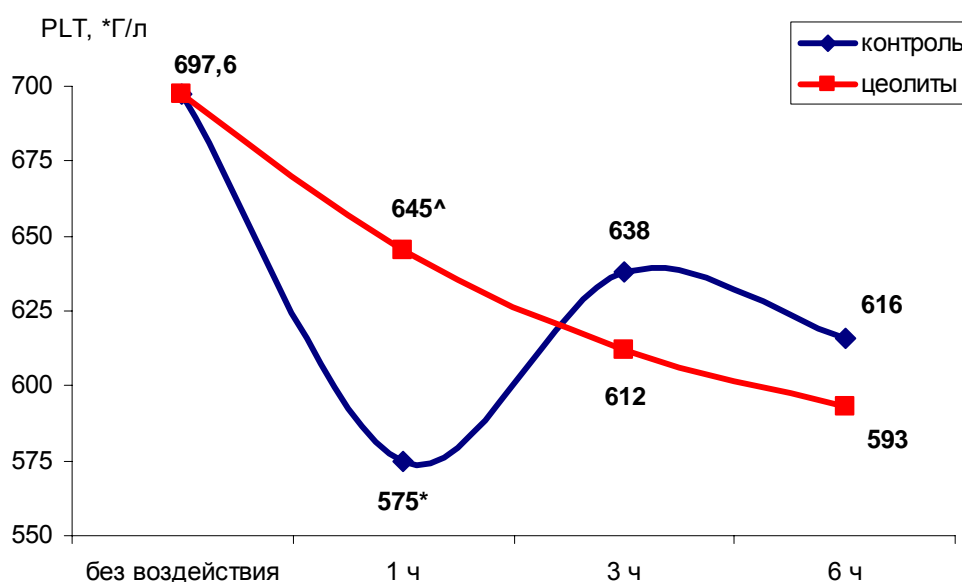


Рис. 2. Динамика изменения содержания тромбоцитов при тромбопластинемии на фоне введения цеолитов

Примечание: \* - достоверно по отношению к показателям интактного контроля ( $p < 0,05$ ),  
^ - к показателям животных, не получавших цеолиты

Тромбопластинемия сопровождалась тромбоцитопенией потребления (рис. 2). В контроле содержание тромбоцитов к 1 часу упало на 18,5%. Это сопровождалось снижением среднего объема клеток, вероятно, за счет перераспределения соотношения клеточных форм.

На фоне предварительного введения цеолитов содержание тромбоцитов оставалось неизменным до окончания эксперимента. Важно отметить разницу содержания тромбоцитов в сравниваемых группах к 1 ч, то есть на пике коагулопатии потребления.

Известно, что степень потребления тромбоцитов в динамике острого стресса гемокоагуляционной природы зависит от степени их активации,

связанной с ускорением внутриклеточных свободнорадикальных реакций образования эндопероксидов арахидоновой и других полиненасыщенных жирных кислот [Г.Х. Мирсаева, 2002; Р.П. Савченко, и соавт, 2005]. Поэтому можно полагать, что среди механизмов эффекта природных цеолитов при тромбопластинемии особое место занимает ограничение активации и вовлечения клеток крови в свертывающий каскад за счет торможения процессов перекисного окисления липидов.

Для подтверждения этого предположения мы изучили состояние пероксидации в эритроцитах – структурах, наиболее поверженных воздействию оксидантов циркулирующей крови.

Введение тромбопластина животным, не получавшим цеолиты, привело к приросту содержания диеновых конъюгатов (к 3 часу – в 2 раза, к 6 ч – в 1,5 раза) и малонового диальдегида (к 3 ч – в 1,8 раза), то есть активировало свободнорадикальные процессы в мембранных структурах.

На фоне введения цеолитов изменения были значительно менее выраженными – лишь к 3 ч уровень первичных продуктов ПОЛ вырос в 1,6 раза, а потребления токоферола не наблюдалось.

Результаты изучения морфофункциональных показателей красной крови показали, что через 1 ч после воздействия содержание эритроцитов в контрольной группе снижалось, возвращаясь к исходному уровню лишь к 3 ч. Это сопровождалось снижением гематокрита, уменьшением среднего объема эритроцитов и увеличением анизоцитоза. Подобную реакцию следует расценивать как комплекс компенсаторных сдвигов в ответ на цитотоксическое действие инициатора ДВС-синдрома – тромбопластина [З.С. Баркаган, 1988].

У животных, получавших цеолиты, достоверного снижения уровня эритроцитов к 1 ч не происходило, отсутствовали изменения гематокрита, среднего объема эритроцитов и показателя анизоцитоза. В дальнейшем, показатели опытной и контрольной групп не отличались.

Таким образом, предварительное введение природных цеолитов, ограничивая мембранодеструктивные процессы в эритроцитах, увеличивает толерантность клеток к повреждающему действию тромбопластина.

Известно, что ДВС-синдром, который правомерно рассматривать как проявление стресс-воздействия, сопровождается дисметаболическими расстройствами, вызванными повреждением тканевых структур [Д.Д. Зербино, 1989] и изменением соотношения регуляторных молекул, отвечающих за энергообеспечение клеток. В связи с этим в заключительной части главы мы изучили состояние некоторых биохимических маркеров стресса при экзогенной тромбопластинемии.

Инъекция взвеси тромбопластина контрольным животным привело к увеличению содержания глюкозы к 3 ч после воздействия, что, следует расценивать как последствие выброса в кровоток контринсулярных гормонов для обеспечения испытывающих голодание тканей энергоемкими субстратами. К 6 ч уровень гликемии снизился, хотя и превосходил исходный на 56%. Отсутствие прироста содержания глюкозы к 1 часу, вероятно, связано с

адекватной реакцией инсулярного аппарата в ответ на выброс гормонов гипергликемического действия.

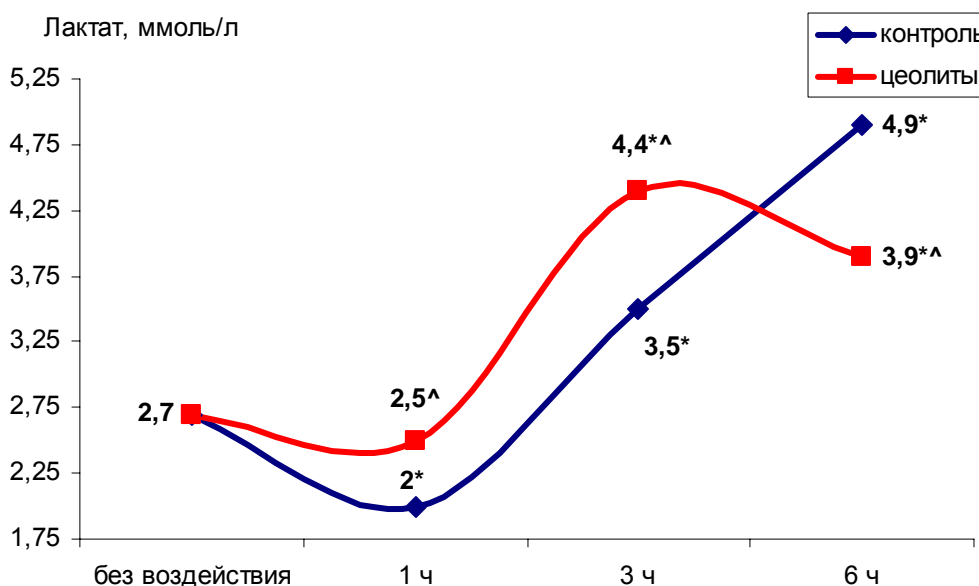


Рис. 3. Динамика изменения содержания лактата при тромбопластинемии на фоне введения цеолитов

Примечание: \* - достоверно по отношению к показателям интактного контроля ( $p < 0,05$ ), ^ - к показателям животных, не получавших цеолиты

О последнем факте свидетельствует снижение уровня лактата к 1 ч после воздействия, связанное, как нам представляется, с активацией глюконеогенеза. В последующем, содержание лактата плавно нарастало, что можно объяснить увеличением доли энергетического обеспечения клеток за счет механизмов анаэробного гликолиза (рис. 3).

На фоне предварительного введения цеолитов уровень гликемии к 1 ч был ниже, чем в группе не получавших цеолиты, но не отличался от показателей интактного контроля. Существенно, что, уровень лактата на данном временном отрезке не изменился, что подтверждает мнение о сохранении адекватного баланса между инсулином и контринсулярными гормонами. Увеличение гликемии на стадии 3 ч сопровождалось более выраженным приростом лактата, однако к 6 ч его уровень имел тенденцию к снижению и был ниже, чем в группе животных, не получавших цеолиты.

Исследование в кровотоке содержания гормонов надпочечников показало различие реакции на введение тромбопластина в опытной и контрольной группах (рис. 4, 5).

У животных, не получавших цеолиты, адреналинемия к 1 ч возросла на 78%, к 3 ч упала до исходных значений, но к окончанию эксперимента вновь увеличилась (на 80%). Уровень кортизола постепенно снижался, достигнув минимума к 3 ч (уменьшение на 54%) и не возвращался к исходным значениям к 6 ч.

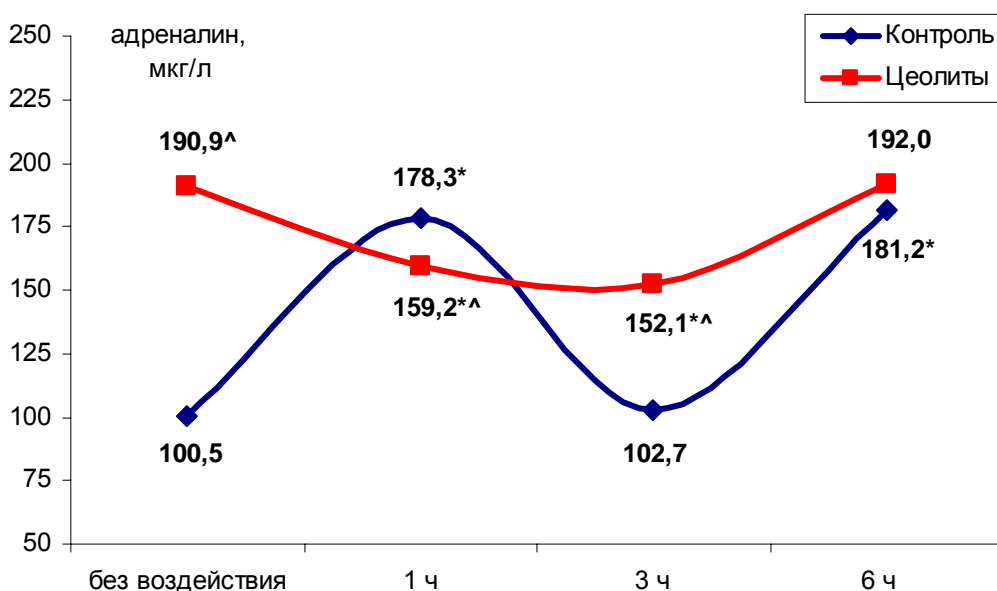


Рис. 4. Динамика содержания адреналина после введения тромбопластина

Примечание: \* - достоверно по отношению к показателям до воздействия, ^ - к показателям контроля ( $p < 0,05$ )

Введение природных цеолитов интактным крысам привело к увеличению в крови содержания адреналина (на 90%) и уменьшению уровня кортизола (на 31%). Через 1 ч после воздействия тромбопластина концентрация гормонов несколько снизилась и сохранялась на этом уровне спустя 3 ч, однако к 6 ч вернулась к исходным значениям.

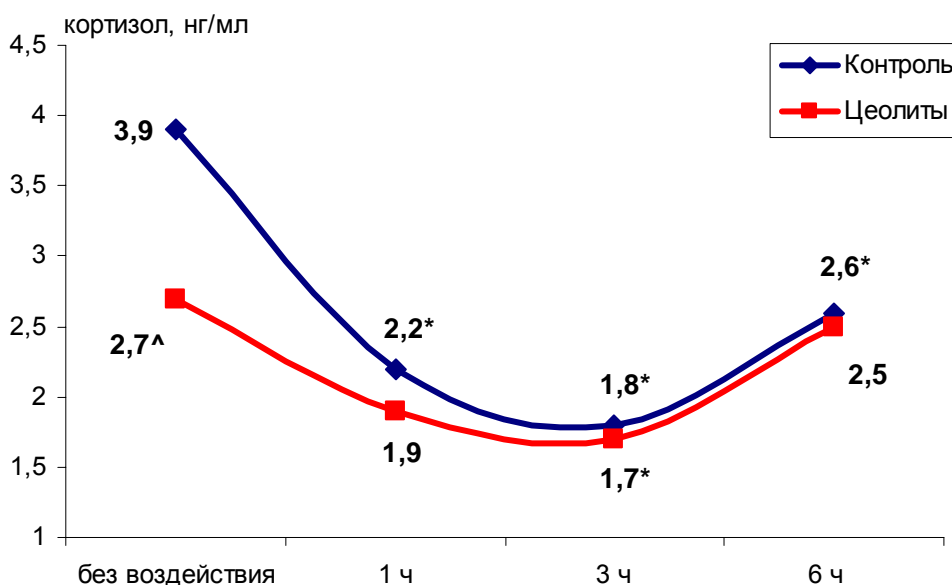


Рис. 5. Динамика содержания кортизола после введения тромбопластина

Примечание: \* - достоверно по отношению к показателям до воздействия, ^ - к показателям контроля ( $p < 0,05$ )

Данные, представленные в этом разделе исследований, свидетельствуют о том, что предварительное введение цеолитов оптимизирует субстратное энергообеспечение клеток, ускоряя время восстановления альтернативных анаэробным путей метаболизма. Судя по графикам, представленным на рис. 4 и 5, природные цеолиты реализуют свое действие как классические

антистрессорные эффекторы, «сглаживая» кривые, характеризующие состояние метаболизма гормонов надпочечников при реакции напряжения.

### **Влияние природных цеолитов на выживаемость животных и гистологическую картину внутренних органов при экзогенной тромбопластинемии**

В этой серии опытов мы использовали модель, интегрально отражающую потенциальную возможность организма противостоять внезапно развивающейся активации свертывания крови: крысам вводили тромбопластин в дозах, вызывающих гибель примерно каждого второго животного (4 мг/100 г массы, активность 15 с). Взвесь коммерческого тромбопластина вводили внутривенно интактным и получавшим природные цеолиты животным, контролируя их выживаемость в течение 24 ч.

На фоне предварительного введения цеолитов выживаемость животных составила 58,7%, в контроле – 47,6% (рис. 6).

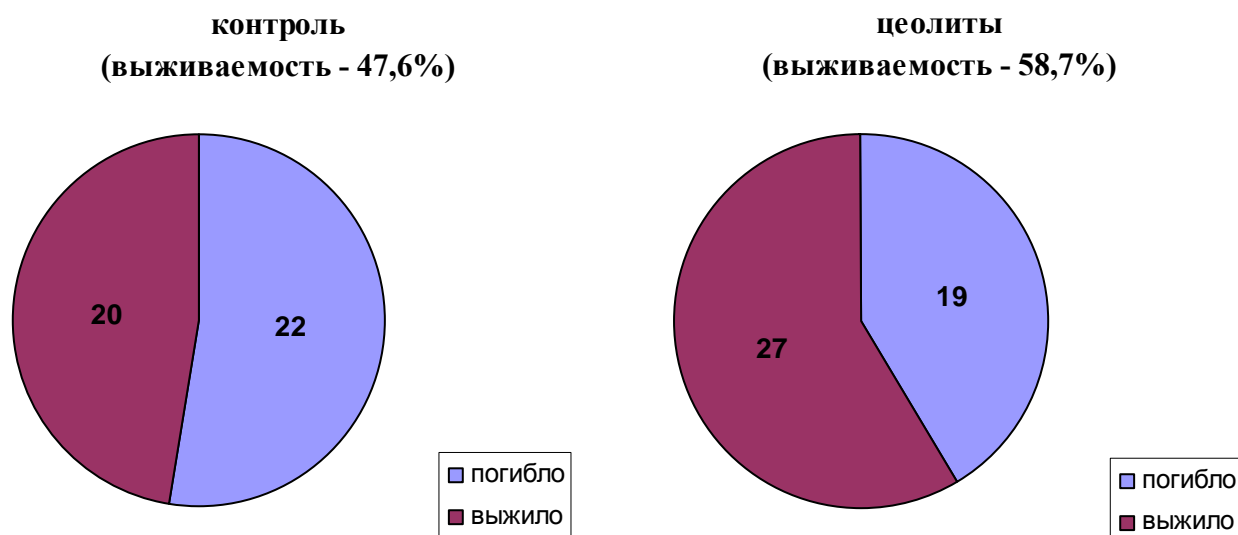


Рис. 6. Выживаемость животных, получавших и не получавших цеолиты при введении тромбопластина в дозе LD<sub>50</sub>

Поскольку причиной гибели животных при внутривенном введении тромбопластина является внутрисосудистое свертывание крови [Б.А. Кудряшов, 1975], приведенные данные подтверждают на организменном уровне способность цеолитов повышать толерантность к воздействию индукторов тромбоногенеза.

Так как в качестве причины гибели животных при введении смертельных доз тромбопластина считают внутрисосудистое тромбообразование, а также в связи с тем, что использовалась доза, вызывающая гибель только 50% животных, мы провели гистологические исследования внутренних органов,



выбрав те, нарушения кровообращения в которых чаще чем в других являются причиной гибели при внутрисосудистом свертывании [Д.Д. Зербино, 1989].

Через 1 ч после введения тромбопластина в легочной ткани контрольных животных выявлялись спазмы, окклюзии, тромбозы мелких ветвей пульмональных артерий, артериол и прекапилляров. К 3-му часу дисфункция микрососудов нарастала: наблюдались стаз венозного русла и капилляров, нарушения целостности сосудистой стенки, диапедез эритроцитов в межальвеолярную соединительную ткань и геморрагии в полость альвеол. Присоединялись деструктивные изменения компонентов альвеол с распадом и десквамацией эпителиальных клеток, их выходом с плазмой, форменными элементами крови и макрофагами в полость альвеол.

Еще сильнее эти явления выражены к 6-му часу – реакция микрососудистого русла захватывала не только респираторный отдел, но и дольки органа. Развивалась длительная ишемия ткани, а стенки микрососудов становились порозными. Через сутки активизация транспортной функции бронхов приводила к опорожнению участков ацинусов в просветы бронхиол и бронхов, что сопровождалось выключением из функции значительных зон респираторного отдела.

У животных, получавших цеолиты, через 1 ч после воздействия сосуды были канализированы, а их спазмы и тромбирование не выявлялись. К 3 ч определялись лишь очаги диапедеза в полость альвеол в периферических отделах органа, а к 6 ч реакция капиллярного русла на инъекцию тромбопластина проявлялась участками гиперемии и застоя. Спустя сутки капиллярное русло легких приходило к физиологической норме, хотя и сохранялись проявления последствий стресс-реакции.

Таким образом, морфологическая картина легких после введения тромбопластина свидетельствует о нарушении органной микроциркуляции, связанным с внутрисосудистым тромбированием, сопровождающимся ростом проницаемости стенок сосудов и выходом компонентов крови во внесосудистое пространство. На фоне цеолитов те же явления выражены в меньшей степени, а через 24 ч гистологическая картина нормализуется, в то время как в контроле сохраняются выраженные признаки морфофункциональной патологии.

Реакция сосудистого русла почки на тромбинопластинемию проявилась, главным образом, спазмированием приносящих артериол нефрона, приведшим в последующем к дистрофии клеточных элементов почечного клубочка. К концу эксперимента определялись очаги некроза клубочков и заполнение капсулы Шумлянского излившейся кровью. Деструктивные изменения выявлялись и в канальцевых структурах.

У животных, получавших цеолиты, основной формой ответной реакции сосудистого бассейна почки явилась стойкая гиперемия коркового вещества, в том числе наполнение петель артериального клубочка. Сладжей, тромбозов и некрозов мы не наблюдали, хотя и имелись участки с нарушением целостности эпителиальной выстилки в канальцах.

Наиболее характерной реакцией надпочечников на введение тромбопластина в контрольной группе явилось исчезновение границы сетчатой зоны и мозгового вещества, что связано с интенсивным секретированием клетками органа биологически активных продуктов. В капиллярах надпочечников определялись нарушения целостности эндотелиальной выстилки и десквамация эндотелия – фактор, способствующий тромбообразованию.

На фоне введения цеолитов наблюдалась более умеренная реакция клеток надпочечников, в связи с чем, граница между корковой и мозговой зоной прослеживалась четко. Сосуды были гиперемированы, однако, повреждения эндотелия не выявлялись. К концу опыта гистохимическая и структурная характеристики клеток свидетельствовали об их нормальной функциональной активности, чего не наблюдалось у контрольных животных.

Таким образом, введение тромбопластина сопровождалось структурными и функциональными нарушениями в органах с обильно развитой системой васкуляризации, обеспечивающих его элиминацию (легкие, почки) и структурах, состоятельность которых коррелирует с выраженностью стресс-воздействия (надпочечники). Эти изменения следует расценивать как результат диссеминированного внутрисосудистого свертывания, осуществляющегося, в первую очередь, в микроциркуляторной зоне и приводящего к нарушению метаболических процессов в них.

Предварительное введение природных цеолитов обеспечивает защиту изученных органов от повреждающего действия экзогенной тромбопластинемии. Цеолиты исследуемой минералогической группы, являясь «ловушкой» свободных радикалов, оказывают мембранопротективное действие, способствуя сохранению клеточной цитолеммы и ее компонентов, стабилизируют межклеточное вещество. На организменном уровне действие цеолитов реализуется и за счет их антистрессорного эффекта. Это подтверждается менее выраженной ответной реакцией на введение тромбопластина надпочечников, а также высокой толерантностью сосудистого русла, особенностями реакции клеточных элементов и соединительной ткани легких и почек.

### **Влияние природных цеолитов на коагуляционный потенциал клеток крови и функциональную активность тромбоцитов**

Реальную возможность объяснить пути реализации эффекта цеолитов мы видели и в изучении их влияния на свойства некоторых образований, участвующих в поддержании гемостатического потенциала, обратив, в первую очередь, внимание на коагуляционную активность эритроцитов и тромбоцитов.

Важнейшим свойством тромбоцитов, обеспечивающим их участие в гемостазе, является, так называемая, тромбопластическая активность (ТПА), связанная с наличием коагуляционно-активных фосфолипидов мембранных образований, локализующихся как в наружном, так и внутреннем слоях мембран [И.Я. Ашкинази, 1977; А.Ш. Бышевский, 1998; R.F.A. Zwaal, 1977]. В

связи с этим мы изучили ТПА разрушенных (принимая ее как общую ТПА) и цельных клеток.

Как оказалось, введение цеолитов не сказывается на ТПА цельных клеток, но снижает ТПА лизированных форм, то есть уменьшает общую тромбопластическую активность (рис. 7). В связи с этим, можно заключить, что разрушение тромбоцитов особей, получавших цеолиты, потенциально приведет к меньшим последствиям, чем разрушение клеток животных сравняваемой группы.

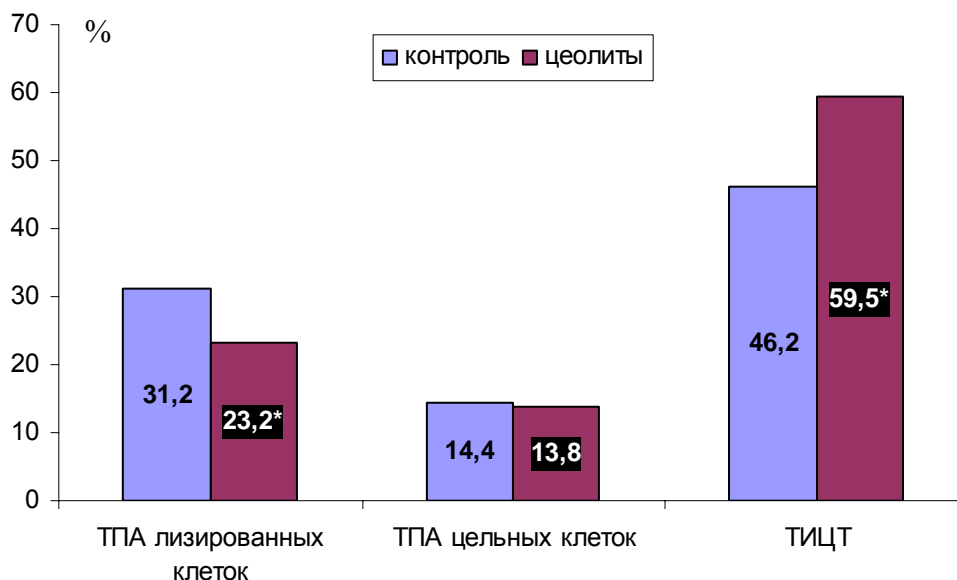


Рис. 7. Тромбопластическая активность тромбоцитов на фоне введения цеолитов  
 Примечание: ТИЦТ - тромбопластический индекс цельных тромбоцитов,  
 \* - достоверно по отношению к показателям контроля ( $p < 0,05$ )

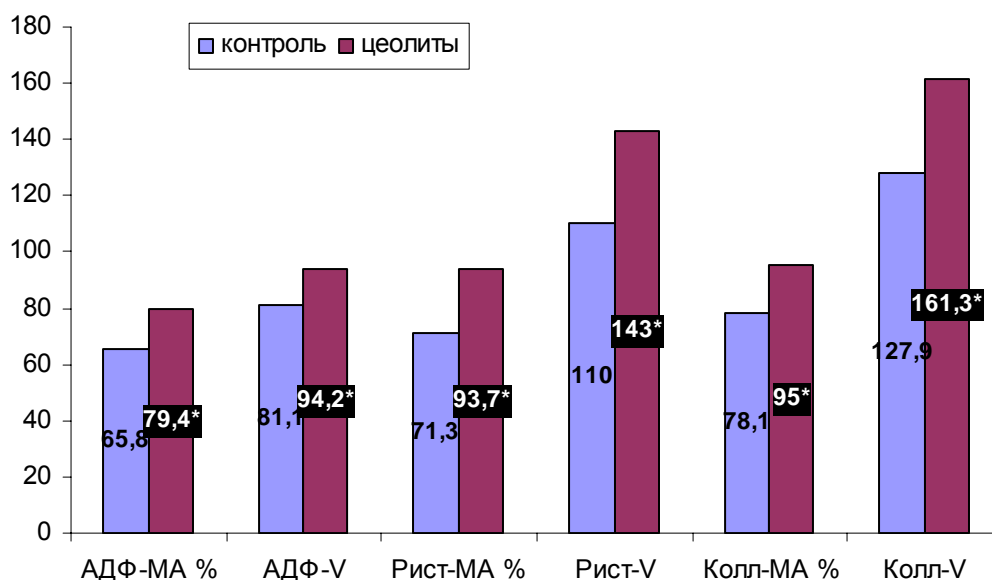


Рис. 8. Реакция тромбоцитов на различные индукторы агрегации у животных, получавших цеолиты  
 Примечание: МА – максимум амплитуды агрегации, V – скорость агрегации,  
 \* - достоверно по отношению к показателям контроля ( $p < 0,05$ )

Существенно, что на фоне цеолитов увеличивается вклад цельных тромбоцитов в общую ТПА, что свидетельствует о наличии гемостатического потенциала, экспрессированного на поверхности плазматических мембран, позволяющего адекватно реагировать на внешние стимулы. Об этом свидетельствуют и данные изучения функциональной активности тромбоцитов, полученные при исследовании агрегатограмм. Как следует из данных рисунка 8, цеолиты повышают функциональную готовность клеток к ответу на внешние стимулы в условиях нормокоагулемии, но, как было отмечено выше, это не сопровождается потреблением тромбоцитов при активации свертывания крови.

Интерес к исследованию гемостатических возможностей эритроцитов объясняется, прежде всего, тем, что большое число патологических состояний, сопровождающихся ухудшением реологии крови, связано с нарушением их морфофункциональных свойств [Г.И. Козинец, 1997].

Хотя эритроцитам и не отводят ведущего места в коагуляционных процессах, их многочисленность в кровотоке создает весьма высокий совокупный гемостатический потенциал и заставляет исследователей искать пути его коррекции при состояниях, связанных с ускорением непрерывно протекающего свертывания крови [А.И. Абдель Керим, 1982; П.А. Ангелуца, 1985].

Считается, что, как и в тромбоцитах, непосредственными носителями тромбопластической активности эритроцитов являются мембранные фосфолипиды, ассиметрично расположенные в билипидном слое и наиболее активно включающиеся в образование протромбиназы при разрушении клеток или экспрессировании на наружной поверхности мембраны [Д.М.Зубаиров и соавт., 2000]. Естественно, что любые воздействия, сказывающиеся на физико-химическом состоянии мембранных структур (в частности – рост ПОЛ), являются потенциальными модификаторами тромбопластической активности клеток.

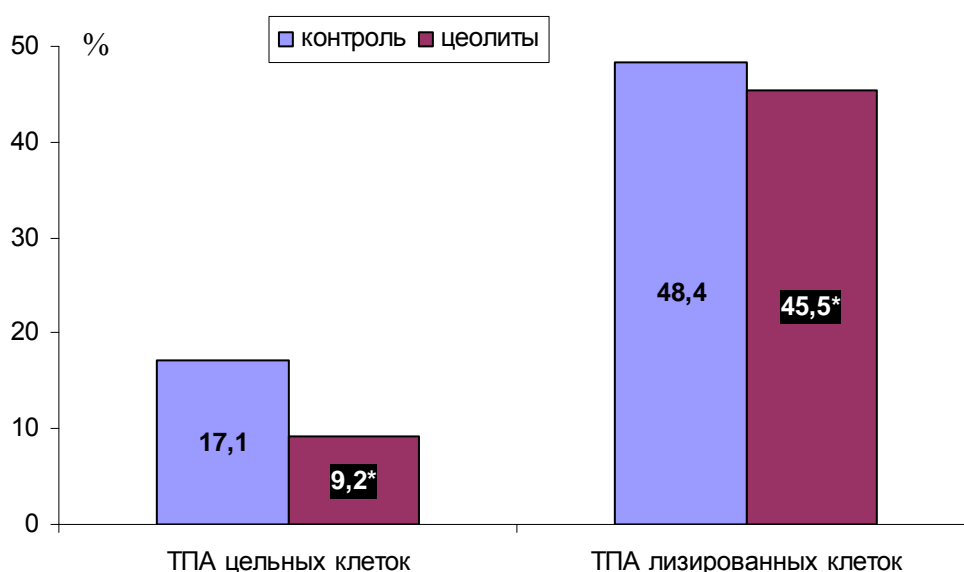


Рис. 9. Тромбопластическая активность эритроцитов на фоне введения цеолитов  
Примечание: \* - достоверно по отношению к показателям контроля (p<0,05)

Наши исследования показали, что введение цеолитов снижает ТПА цельных и (в меньшей степени) гемолизированных эритроцитов (рис. 9).

Полученные данные свидетельствуют о том, что цеолиты, ограничивая процессы липопероксидации, с одной стороны, уменьшают экспрессию на поверхность клеток тромбопластически активных фосфолипидов, чем уменьшают гемостатический потенциал интактных эритроцитов. Очевидно, что последний механизм приобретает особое значение, если учитывать многообразие патологических состояний, сопровождающихся активацией ПОЛ, ухудшением гемодилуции и склонностью к тромботическим состояниям. С другой стороны, ослабление ПОЛ в эритроцитах под влиянием цеолитов ограждает их от повышенного разрушения и, следовательно, уменьшает возможность участия клеток в свертывании крови, тем более что уменьшается и прокоагулянтная активность гемолизата.

В заключение мы оценили влияние цеолитов на способность эритроцитов к участию в заключительном этапе плазмокоагуляции. Оказалось, что эритроциты животных опытной группы оказывают меньший вклад в ускорение фибринообразования, чем эритроциты животных контрольной группы.

Анализируя результаты исследований, мы пришли к убеждению, что цеолиты обладают гаммой свойств, обеспечивающих повышение защитного ответа на действие экзогенных факторов среды, способных трансфертировать стрессовую ситуацию в реакцию защитного характера и реализовывать комплекс адаптивных механизмов.

## **ВЫВОДЫ**

1. Природные цеолиты VII минералогической группы, вводимые перорально в дозах, вызывающих ослабление интенсивности свободнорадикальных процессов, вызывают у животных мягкий гипокоагулемический эффект.

2. Уменьшение коагуляционного потенциала при введении цеолитов связано со снижением содержания в крови ряда факторов плазмокоагуляции и ростом фибринолитической активности.

3. Предварительное введение природных цеолитов снижает частоту гибели животных при экзогенной тромбопластинемии, ограничивая нарушения микроциркуляции, индуцированные внутрисосудистым свертыванием крови, и ослабляет дистрофические и деструктивные изменения функционально зрелых элементов внутренних органов.

4. Защитный эффект цеолитов при интенсивной активации гемостаза реализуется за счет снижения коагуляционной активности клеток крови, ограничения коагулопатии потребления и оптимизации функциональных возможностей тромбоцитов.

5. Уменьшение коагуляционного потенциала тромбоцитов и эритроцитов и ослабление их потребления при тромбопластинемии на фоне введения цеолитов связано с торможением свободнорадикальных процессов.

6. Оптимизация субстратного обеспечения клеток на фоне инверсивной реакции гормонов надпочечников в условиях тромбопластинемии, а также ограничение морфофункциональных изменений на клеточном и тканевом уровнях позволяют рассматривать природные цеолиты как фактор неспецифической защиты организма при стресс-воздействиях.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Кузнецова М.А.\* Влияние прокоагулянтов на функциональные свойства эритроцитов в эксперименте / В.Г. Соловьев, М.А. Кузнецова, В.В. Галкин, Р.У. Лукманов, А.С. Андреев // Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере: Сборник материалов международной научной конференции. ч.1. Секции 1-2. – Сургут, 2002. – С. 274-277.
2. Гагаро М.А. Коагуляционные свойства тромбоцитов и эритроцитов: влияние температурных режимов / В.Г. Соловьев, М.А. Гагаро, Е.А. Угорелова, А.В. Соловьева, В.В. Галкин, Р.У. Лукманов, Р.Ю. Исаков, С.В. Соловьев // Актуальные проблемы высшей школы в третьем тысячелетии. Материалы международной научно-практической конференции. Петропавловск: СКГУ, 2002. – Т.3. – С. 21-24.
3. Гагаро М.А. К механизму защитного эффекта цеолитов при стресс-воздействии / С.В. Соловьев, В.Г. Соловьев, М.А. Гагаро, В.В. Галкин, Е.М. Галкина, Д.В. Черменев // «Югра-эмбрио. Закономерности эмбриофетальных

- морфогенезов у человека и позвоночных животных»: Материалы международного эмбриологического симпозиума. 21-22 октября 2004 г., г. Ханты-Мансийск. – Ханты-Мансийск: Издательский центр ХМГМИ, 2004. – С. 340-342.
4. Гагаро М.А. Опыт использования цеолитов для коррекции гемостатических нарушений при стресс-воздействии / С.В. Соловьев, В.Г. Соловьев, В.В. Галкин, М.А. Гагаро, Е.М. Галкина // Известия Челябинского научного центра, спец. выпуск к 60-летию РАМН, 2004. – С. 34-40.
  5. Гагаро М.А. Коррекция интенсивности свободнорадикальных процессов при экспериментальной тромбопластинемии / В.Г. Соловьев, В.В. Галкин, М.А. Гагаро, А.В. Соловьева // Медицинская наука и образование Урала. – 2004. – № 3-4. – С. 188-189.
  6. Гагаро М.А. Влияние цеолитов на состояние плазмокоагуляции / М.А. Гагаро, В.Г. Соловьев // Научный вестник ХМГМИ. – 2006. – № 1. – С. 32.
  7. Гагаро М.А. Влияние цеолитов на гемостаз лабораторных крыс / М.А. Гагаро, В.Г. Соловьев // Научный вестник ХМГМИ. – 2006. – № 1. – С. 36-37.
  8. Гагаро М.А. Морфологическая картина внутренних органов при экспериментальной тромбопластинемии на фоне действия природных цеолитов / Г.С. Соловьев, М.А. Гагаро, В.Г. Соловьев // Научный вестник ХМГМИ. – 2006. – № 2. – С. 95-96.
  9. Гагаро М.А. Коррекция нарушений гемостаза и липопероксидации при активации свертывания крови (подано в печать).

---

\* Согласно свидетельства о заключении брака И-ПН № 537865, выданному 11 января 2002 года отделом ЗАГС администрации МО «Ханты-Мансийский район» Ханты-Мансийского автономного округа Тюменской области произведена смена фамилии Кузнецова на Гагаро.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	аденозиндифосфат
АОА	антиоксидантная активность
АРС	активированный протеин С
АТФ	аденозинтрифосфат
АТ-III	антитромбин III
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БАД	биологически активные добавки
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДК	диеновые конъюгаты
ЛПО	липопероксидация
МДА	малоновый диальдегид
ОЛ	общие липиды
ПДФ	продукты деградации фибрина/фибриногена
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЦ	природные цеолиты
СОД	супероксиддисмутаза
ТБК	тиобарбитуровая кислота
ТВ	тромбиновое время
ТИЦТ	тромбопластический индекс цельных тромбоцитов
ТПА	тромбопластическая активность
ТТП	тканевой тромбопластин
РКМФ	растворимые комплексы мономерного фибрина
Ф. (фф.)	фактор (факторы)
ФА	фибринолитическая активность
ФАТ	фактор активирующий тромбоциты
ФГ	фибриноген
РРР	бедная тромбоцитами плазма



Гагаро Маргарита Альбертовна

**Коррекция природными цеолитами гомеостатических сдвигов при активации свертывания крови**

03.00.04 – Биохимия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Оригинал-макет подготовлен  
в редакционном отделе Издательского центра ХМГМИ  
в авторской редакции

Подписано в печать 01 февраля 2007 г. Формат 60x84/16  
Усл. печ. л. 1,5. Печать трафаретная.  
Тираж 120 экз.

Отпечатано Издательским центром ХМГМИ при финансовой поддержке  
правительства ХМАО – Югры в рамках реализации национального проекта  
«Образование» в ХМАО – Югра  
«Развитие физиолого-биохимической научно-педагогической школы  
в Ханты-Мансийском государственном медицинском институте»  
(Договор № 10/06-1139 от 16.10.2006 г.)  
г. Ханты-Мансийск, ул. Рознина, 73  
Тел. (34671) 2-45-69

Ханты-Мансийский государственный медицинский институт  
628011, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра  
Тюменской области г. Ханты-Мансийск, ул. Рознина, 73  
Тел., факс (34671) 2-45-88