

*На правах рукописи*

СУЛКАРНАЕВА Гульнур Ахмеровна

**ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ, ТОЛЕРАНТНОСТЬ  
К ТРОМБИНУ, АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ И ИНТЕНСИВНОСТЬ  
ЛИПИДПЕРОКСИДАЦИИ ПРИ ГИПЕР - И ГИПОТИРЕОЗЕ**

03.00.04 – биохимия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Тюмень 2007

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

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

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор  
*Соловьев Владимир Георгиевич*

доктор медицинских наук, профессор  
*Камилов Феликс Хусаинович*

доктор биологических наук, профессор  
*Цейликман Вадим Эдуардович*

**Ведущая организация:** *Государственное учреждение  
«Гематологический научный центр РАМН» (Москва)*

Защита состоится 30 марта 2007г. в 9.00 часов на заседании диссертационного совета ДМ 212.274.07 при Тюменском государственном университете по адресу: 625003, г.Тюмень, ул. Пирогова, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки Тюменского государственного университета.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2007 г.

*Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор биологических наук, профессор*

*Е.А. Чирятьев*

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследований.** Одна из причин кровоточивости при оперативном лечении тиреотоксического зоба, не связанная с анатомическими особенностями ЩЖ, - изменения функционального состояния системы гемостаза [Б.П.Трач, 1971; В.М.Панченко, А.В.Антонидзе, 1973], что многократно подтверждено позднее [М.И.Неймарк, 1977; А.П.Ковалев, 1990; В.В.Янголенко, 1991; А.Ш.Бышевский и др., 2005; В.Kramann e.a., 1997; E.Morishita e.a., 1998; H.Hebenstreit e.a., 2000; N.McIvor e.a., 2000; J.Brinker, 2004; H.Bai e.a., 2006; J.Suttnar e.a., 2006]. Существует и обратная зависимость - гемокоагуляционные сдвиги, не связанные с заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ), могут сопровождаться изменениями функции ЩЖ [Г.В.Коршунов и др., 1973; В.Ф.Киричук, 1973; С.А.Георгиева, 1973]. О зависимости ЩЖ-гемостаз свидетельствуют и наблюдения на животных. Гипокоагулемию при тиреотоксикозе находили в экспериментах [С.А.Георгиева, 1975; В.Ф.Киричук, 1975; R.Niessen e.a., 1996; H.Seymen e.a. 2004], связывая её со снижением активности прокоагулянтов.

Однако четкие представления о характере и механизме гемостатических сдвигов не сложились и, несмотря на признание многими исследователями гипокоагулемии как причины кровоточивости при гипертиреоидных состояниях, не исключено вторичное происхождение гипокоагулемии.

В связи с изучением роли ЛПО в патогенезе тиреотоксикоза появились дополнительные сложности. Оказалось, что ЛПО тесно связана с гемостазом [В.П.Мищенко, 1981; А.Ш.Бышевский и др., 1995, 2000, 2006; А.А.Нелаева и др., 1998-2003; Р.Г.Алборов и др., 2000, 2003; П.Я.Шаповалов, 2000; С.Л.Галян и др., 2003; Bishevski e.a., 1995; R.Mogulkoc e.a., 2006], как и многие физиологические и патологические состояния [Ю.В.Виноходова и др., 2001; Л.Н.Гончарова и др., 2001; В.В.Щуковский, 2001; О.И.Цебржинский, 1999-2001; Е.А.Винокурова, 2003; И.А.Григорова и др., 2004; F.Martinez-Cruz e.a., 2002; S.Cuzzocrea e.a., 2004; T.Kumagai e.a., 2005; M.Thijssen e.a., 2005; T.Ronti e.a., 2006]: сахарный диабет [И.А.Поршенникова, 2001; И.В.Ральченко и др., 2002; Н.В.Грачева, 2002; D.Demozay e.a., 2004], гипертоническая болезнь [Д.М.Плотников и др., 2001; Н.В.Ионидис и др., 2004], атеросклероз и его осложнения [Г.Х.Мирсаева и др., 2002; С.Л.Галян и др., 2004; L.Badimon, 2001; A.Folsom, 2001], поражения печени [В.В.Недогода и др., 2002], герпетический кератит [Л.И.Соловьева, 2002], эндометриоз [Е.А.Целюба, 2002]. То же наблюдали в пожилом возрасте [В.В.Якубенко, 2001], при желчекаменной болезни [В.В.Якубенко, 2001; Г.Д.Кадочникова и др., 2004], аденоме простаты [Э.А.Согрин, 2004], уросепсисе [С.Ю.Мухачева и др., 2004], гестозах и оральной контрацепции [В.А.Полякова и др., 2001; Е.Ф.Котовщикова и др., 2002; J.Rosendaal e.a., 2001; С.Lockwood e.a., 2004], при адаптации к условиям крайнего Севера [С.Н.Суплотов, 2001], занятии виброопасными профессиями [В.Ю.Суровцева, Т.В.Болотнова, 2001], офтальмогерпесе [Н.А.Терёхина и др., 2002]. То же находили при экспериментальной патологии [R.Turner e.a., 2005], в частности, острых интоксикациях [Т.В.Болотнова и др., 2001; М.А.Юрина, 2002], гепатите [Д.В.Черданцев и др., 2001], перитоните [О.В.Коньшева и др., 2001].

Такой далеко не полный перечень состояний, при которых ускоряется ЛПО, демонстрирует высокую распространенность этого явления. Изучая свободноради-

кальные процессы при разных тиреоидных состояниях, нашли, что изменения ЛПО сопряжены с нарушениями функции ЩЖ, участвующей в поддержании перекисного окисления липидов [А.Ю.Рудзевич, 2000; С.Л.Галян и др., 2003; М.К.Умутбаева, 2003; Р.Г.Алборов, 2006; V.Badmaev e.a., 1996; С.Fitch e.a., 1999]. Так, генетически гипертиреоидные крысы (Gunn rats) в сравнении с крысами линии Wistar отличаются пероксидазной активностью фолликулярных клеток ЩЖ [S.Gomba e.a., 1976]. Показано, что Т<sub>3</sub> тормозит ЛПО в микросомальной фракции печени [K.Suwa, M.Nakano, 1975], хотя гипертиреоз характеризуется высокой интенсивностью ЛПО, затрагивающей и липопротеины [F.Constantini e.a., 1998], что антиоксиданты, замедляя ЛПО при дисфункции ЩЖ, вызванной прооксидантом, поддерживают сывороточные концентрации тиреоидных гормонов и способствуют сохранению мембранных структур клеток ЩЖ [S.Chaurasia, A.Kar, 1997], что селенпротеины клеток млекопитающих – важный компонент антиоксидантной защиты ЩЖ [V.Badmaev e.a., 1996], что состояние ЛПО в организме отражается на эффекте ингибиторов превращений арахидоновой кислоты [Р.Г.Алборов, А.И.Бродер, 2001; R.Ciccoli e.a., 2005], что гормон ЩЖ *in vitro* тормозит дозозависимо окисление ЛПНП [V.Sundaram e.a., 1997]. Найдено, что активация свободнорадикальных процессов может изменять доступность генома синтеза тиреоглобулина [R.Lonigro e.a., 2000].

Находили, что в малых дозах тиреоидные гормоны уменьшают уровень липидпероксидов в тканях, а в больших – угнетают антиоксидантную защиту [А.Возько e.a., 1990]. Есть указания и на дозозависимость влияния Т<sub>4</sub> на ЛПО [О.Ф.Мысник, 2001]. Такие противоречия не исключение, но несомненно, что ЛПО – один из механизмов адаптивных и патологических процессов, сдвиги интенсивности которого зависят от характера заболевания [В.И.Николаев и др., 1995; М.Н.Деев, 2001; М.И.Сидоркина, 2002; P.Ferroni e.a., 2004]. Эффекты тиреоидных гормонов на разные ткани не одинаковы [А.И.Марзоев и др., 1983], не одинаковы и сдвиги ЛПО при разных тиреоидных состояниях [А.И.Марзоев и др., 1985; С.Н.Вадзюк, 1992; Е.С.Ром-Бугославская и др., 1997; И.Е.Попова, 1999; P.Venditti e.a. 1998].

Небольшое число исследований свидетельствует, что антиоксиданты в эксперименте благоприятно влияют на функцию ЩЖ, а прооксиданты вызывают противоположный эффект [Р.Г.Алборов, 2001; P.Gupta e.a., 1998; С.Le Blanc e.a., 2005; R.Hirano-Ohmori e.a., 2005; W.Park e.a., 2005], что при разных тиреопатиях в плазме и эритроцитах увеличено содержание липидпероксидов [E.Rom-Bugoslavskaja e.a., 1998], а АОП снижен [I.Durak e.a., 1996], что мишень тиреостатиков – пероксидаза ЩЖ – [Orgiazzi, Millot, 1994] контролирует использование ЩЖ йода, и продукцию перекисей, что тиреолиберин гипоталамуса (TRF) тормозит липидпероксидазную активность в ЩЖ (прямое указание на связь ЛПО с функционированием ЩЖ) [Joseph e.a., 1989]. Есть и свидетельства модифицирующего влияния ингибиторов пероксидазы ЩЖ на ЛПО в ней [J.Pommier e.a., 1976; B.Davidson e.a., 1979; S.Chaurasia, e.a., 1996-1998], а также сведения о свойстве тиреолиберина ограничивать накопление липидпероксидов [R.Koz e.a., 1995].

Несомненно, однако, что ЩЖ – один из важных регуляторов интенсивности ЛПО, а её функционирование в свою очередь определяется, в частности, состоянием свободнорадикальных процессов.

За последние годы кафедрой биохимии совместно с клиническими кафедрами ТюмГМА и лечебными учреждениями города накоплены свидетельства связи гемостаз↔ЛПО, показана возможность ограничивать гемостатические сдвиги при ряде

заболеваний, протекающих с гипероксидацией, снижать опасность тромбозов и повышать толерантность к тромбину обогащением организма антиоксидантами-витаминами, экспериментально показано, что витамины-антиоксиданты при тромбинемии ограничивают гипокоагулирующую способность [С.Л.Галян, 1993; В.Г.Соловьев, 1997; В.А.Полякова, 2004; Д.С.Марченко, 1998; П.Я.Шаповалов, 2000; Р.Г.Алборов, 2006; Н.Н.Зороастрова, 2006], ограничивать активацию прооксидантами тромбоцитов [И.В.Ральченко и др., 1998; В.Г.Соловьев, 2000; А.Ш.Бышевский, 2002; Н.Б.Баклаева, 2005], ограничивать гемокоагуляционные сдвиги при остеосинтезе [А.Ш.Бышевский и др., 2005], гестозе [Е.А.Винокурова, 1999; Н.Н.Зороастрова, 2006], аорто-бедренном и бедренно-подколенном шунтировании в связи с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [К.В.Горбатиков, 1998; А.Ш.Бышевский и др., 2005], у оперированных по поводу миомы матки [Т.П.Шевлюкова, 2000], у беременных с хроническим гепатитом [Д.Т.Каюмова, 2001], при транспузырной аденомэктомии простаты [В.М.Шафер, 1989; Р.Е.Шульгин, 2001; Э.Н.Миневцев, 2006].

Известен положительный эффект антиоксидантов при лечении диабетических ангиопатий [Л.Е.Бобырева, 1998], нарушений гемостаза при длительной гипокинезии [Т.А.Куняева, А.В.Зорькина, 2002]. Особенно заметным оказался эффект антиоксидантного комплекса селмевит, используемого в тех же целях [А.А.Нелаева, 1997; Ю.Ф.Удалов и др., 2000; С.Л.Галян, 2001].

Зависимость гемостаз↔ЛПО [В.П.Мищенко, 1981; А.Ш.Бышевский, 1991-2004; П.Я.Шаповалов и др. 1999; J.Eritsland, 2000; V.Senftleben e.a., 2000; P.Patrignani e.a., 2005; W.Zhang, R.Salomon, 2005; K.Rahman e.a., 2006; S.Vilar e.a., 2006 ], сведения о гемокоагуляционных сдвигах при тиреотоксикозе, положительное влияние витаминов-антиоксидантов на гемостаз определили актуальность планируемой нами работы. Недавнее сообщение о том, что вещества, ускоряющие образование радикалов O<sub>2</sub>, могут уменьшать концентрацию тромбогенных факторов [О.В.Дунаева и др., 2002] противоречит основному числу работ этого направления, что ещё более актуализирует необходимость продолжения исследований.

Важно, что нет данных о зависимости между содержанием продуктов ВТФ в кровотоке и функционированием ЩЖ. Вместе с тем, содержание маркеров ВТФ в плазме отражает состояние НВСК, интенсивность которого характеризует степень напряженности гемостаза. Нет и сведений о зависимости толерантности к тромбину от функциональной активности ЩЖ и от состояния ЛПО и АОП в тромбоцитах - клетках, существенно влияющих на уровень липидпероксидов в крови [Т.А.Батрак, 1999; М.К.Умутбаева, 2003, 2005].

Интерес к оценке НВСК, протекающего в условиях физиологической нормы с малой интенсивностью [Д.М.Зубаиров, 1978, 2000; И.Н.Бокарев, 2000 а, б, в, 2002; А.Ш.Бышевский и др., 1990, 2003, 2006], связан с тем, что при экстремальных воздействиях сдвиги плазменного содержания маркеров НВСК (маркеров ВТФ) определяют склонность к гипер- или гипокоагуляции [А.П.Момот, 1999; Т.А.Батрак, 1999; И.Н.Бокарев, 2000; М.К.Умутбаева, 2003]. Не известно, однако, как зависит от функционального состояния ЩЖ и от скорости ЛПО в тромбоцитах внутрисосудистое свертывание крови. Интенсивность же НВСК, как показано в экспериментах и в клинике, тесно связана с интегральным показателем состояния системы гемостаза - толерантностью к тромбину [Р.Г.Алборов, 2005; А.Ш.Бышевский и др., 2006; Н.Н.Зороастрова, 2006].

**Цель исследований:** изучить динамику изменений общей свертывающей активности крови, плазменное содержание маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген, толерантность к тромбину, перекисное окисление липидов и антиоксидантный потенциал тромбоцитов при разных тиреоидных состояниях, с тем, чтобы уточнить механизмы связи ЛПО-гемостаз и оценить целесообразность коррекции антиоксидантами гемостатических сдвигов при гипертиреозе.

**Задачи исследований:** 1. Изучить общую свертывающую активность крови, агрегационную и «высвобождающую» активность тромбоцитов (далее – коагуляционную активность), плазменное содержание маркеров ВТФ, липидпероксидацию и антиоксидантный потенциал в тромбоцитах больных ДТЗ с повышенным уровнем в крови  $T_3$  и  $T_4$  при поступлении, после предоперационной подготовки, после оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде; 2. Изучить те же показатели у больных ДТЗ, терапия которых дополнялась антиоксидантом (селмевитом); 3. Параллельно изучить то же у здоровых доноров, используя те же методы исследования (контроль); 4. Изучить у экспериментальных животных изменения тех же показателей и толерантности к тромбину при гипо-, гипертиреозе и тиреотоксикозе, вызываемых введением тиреостатических соединений на фоне угнетения и ускорения липидпероксидации введением про- или антиоксидантов; 5. Изучить в эксперименте изменения тех же показателей и толерантности к тромбину при гипо-, гипертиреозе и тиреотоксикозе при введении ингибиторов каждой из трёх стадий превращения арахидоновой кислоты; 6. Изучить в эксперименте *in vivo* дозозависимость влияния тироксина на ЛПО, АОП тромбоцитов, их активность, на плазменное содержание маркеров ВТФ и на толерантность к тромбину.

#### **Научная новизна.**

Впервые установлено, что у больных ДТЗ наряду со снижением общей свертывающей активности крови, ускорена ЛПО и снижен АОП в тромбоцитах, повышена их агрегационная активность и способность к реакции высвобождения, повышено плазменное содержание маркеров ВТФ (т.е. ускорено НВСК), причем, глубина этих сдвигов тем значительнее, чем выше уровень  $T_3$  и  $T_4$  в кровотоке.

Показано, что после субтотальной резекции ЩЖ изменения ЛПО и гемостаза усиливаются, ослабляясь постепенно, и не достигают донорских значений к моменту выписки больных.

Впервые показано, что дополнение обычной медикаментозной терапии, обеспечивающей восстановление эутиреоидного состояния, комплексным антиоксидантом селмевитом, сопровождается более заметным приближением всех лабораторных показателей (ЛПО, АОП, гемостаза, особенно содержания маркеров ВТФ) к донорским значениям, ограничивает вызываемые операцией сдвиги, интраоперационную кровопотерю, и сокращает период восстановления нормальных значений.

Впервые показано, что эффект селмевита не связан с его влиянием на содержание  $T_3$  и  $T_4$  в кровотоке, а реализуется через ограничение ЛПО и поддержание АОП в тромбоцитах.

Впервые показано, что на ранних этапах введения  $T_4$  активируются тромбоциты (агрегация и реакции высвобождения), а позднее повышается общая свертываемость крови, сменяющаяся при длительном введении  $T_4$  гипокоагулемией потребления и продолжающимся ускорением ВТФ (т.е. НВСК).

Впервые установлена дозозависимость влияния тироксина на ЛПО, АОП, коагуляционную активность тромбоцитов, плазменное содержание маркеров ВТФ и то-

лерантность к тромбину.

Установлена с помощью ранее не применявшихся экспериментальных моделей (гипо-, гипертиреоз и тиреотоксикоз) прямая зависимость между степенью активации ЛПО в тромбоцитах и ростом их коагуляционной активности, а также то, что торможение ЛПО антиоксидантами уменьшает вторичную гипокоагулемию, рост коагуляционной активности тромбоцитов, прирост плазменного содержания маркеров ВТФ и повышает толерантность к тромбину.

Впервые установлено, что вызываемую тироксином активацию тромбоцитов ограничивают ингибиторы превращения арахидоновой кислоты (ингибиторы фосфолипаз, циклооксигеназы и тромбоксансинтазы), и что эффект ингибиторов проявляется с большей силой на фоне антиоксидантов и с меньшей-на фоне прооксиданта.

**Практическая значимость работы** заключена в том, что полученные нами данные указали на целесообразность включения селмевита (возможно и других эффективных антиоксидантов) в комплекс обычной терапии больных ДТЗ или иными заболеваниями ЩЖ, сопровождающимися гипертиреозом. Наиболее эффективным является включение селмевита в период подготовки к оперативному вмешательству.

Наши данные использованы при разработке практических рекомендации по применению селмевита у больных, готовящихся к операции, а также при разработке методических рекомендаций по применению аналога селмевита (компливита) для профилактики гемостатических сдвигов, сопровождающих использование этинилэстрадиола и левоноргестрела как компонентов оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии.

Полученные нами данные использованы при написании монографий «О роли щитовидной железы в регуляции гемостаза» (А.Ш.Бышевский и др. - М.: Медицинская книга, 2006), «Витамины, внутрисосудистое свертывание крови и липидпероксидация» (А.Ш.Бышевский и др. - М.: Медицина. – 2006), «Гемостаз при оперативных вмешательствах в гинекологической практике» (Е.А.Винокурова - М.: Медицинская книга. – 2006).

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У больных ДТЗ при госпитализации с показаниями к оперативному лечению, выявляется гипокоагулемия потребления, повышенная активность тромбоцитов и интенсификация непрерывного внутрисосудистого свертывания крови на фоне ускоренной ЛПО и сниженного АОП в тромбоцитах.

2. После субтотальной струмэктомии активируется ЛПО, снижается АОП тромбоцитов, усугубляется гипокоагулемия и интенсивность непрерывного внутрисосудистого свертывания крови. Эти изменения, связанные с травмированием тканей-источников тканевого фактора, ослабляются к моменту выписки, не исчезая полностью.

3. Введение  $T_4$  экспериментальным животным сопровождается дозависимым ростом агрегационной активности тромбоцитов и усилением реакции высвобождения фф.  $P_3$  и  $P_4$  при одновременном ускорении ЛПО и снижении АОП в них. При продолжительном введении гиперкоагуляция сменяется гипокоагулемией потребления на фоне нарастающего ускорения внутрисосудистого свертывания крови и активации тромбоцитов.

4. Активация тромбоцитов, рост общей свертывающей активности крови и интенсивность внутрисосудистого свертывания при экспериментальном гипертиреозе (введение умеренных доз  $T_4$ ) или гипотиреозе (введение мерказолила или 6-МТУ)

коррелирует с содержанием в тромбоцитах липидпероксидов, и находятся в отрицательной связи с изменениями антиоксидантного потенциала в них. При тиреотоксикозе (высокие дозы T<sub>4</sub>) глубина изменений и скорость их возникновения увеличивается.

5. Включение в обычную терапию больных ДТЗ селмевита и обогащение рациона животных антиоксидантами сглаживает эффекты тиреоидных гормонов на гемостаз, особенно на тромбоцитарный компонент, что свидетельствует о целесообразности использования антиоксидантов для ограничения нарушений гемостаза при заболеваниях ЩЖ, протекающих с развитием гипертиреоза.

**Апробация и публикации.** Основные положения диссертации доложены на Международных симпозиумах «Медицина и охрана здоровья» (Тюмень, 2000, 2001, 2004, 2005 и 2006), «Молекулярные механизмы регуляции функции клетки» (Тюмень, 2005); Международном конгрессе «International congress on thrombosis, haemostasis, vascular pathology» (St.Petersburg, 2004); 2-й Всероссийской научной конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии»; межрегиональной научно-практической конференции «Новая идеология в единстве фундаментальной науки и клинической медицины» (Самара, 2005); региональной научно-практических конференциях «Экологическое образование и здоровый образ жизни» (Сургут, 2005, 2006); на II городской научно-практической конференции «Перспективы развития амбулаторно-поликлинической помощи в Тюмени» (Тюмень, 2004); на заседаниях Тюменского областного отделения ВБО и Тюменского регионального отделения РАЕ (2006).

По материалам диссертации опубликовано 40 работ, из них 20 статей в журналах и сборниках, в том числе рекомендованных ВАК для публикации материалов докторских диссертаций - 13, в региональных – 7, монография - 1, главы в монографиях – 9, материалы конгрессов, симпозиумов, конференций – 10.

#### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 256 страницах, содержит 46 таблиц и 33 рисунка, включает введение, обзор литературы, собственные исследования (материалы, методы и результаты), обсуждение и заключение, выводы и практические рекомендации, список литературы (502 источника, из них 314 отечественных и 188 иностранных).

### **ОБЪЕКТЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**Характеристика обследованных.** Совместно с заведующей отделением городского эндокринологического центра «ЛИК» (г. Тюмень) к.м.н. И.Е.Поповой обследованы больные, госпитализированные для оперативного вмешательства - 98 пациентов (2/3 женщин и 1/3 – мужчины от 17 лет до 61 года) с диагнозом «Диффузный токсический зоб» (классификация В.Г.Баранова, 1977). Учитывали данные пациентов с зобом II-IV степени с показаниями к оперативному вмешательству (тяжелая форма заболевания, рецидивирующее течение на фоне длительной тиреостатической терапии и лекарственная непереносимость мерказолила). У 73 больных диагностирован ДТЗ средней степени тяжести и у 25 - тяжелая форма. Размеры зоба оценивали пальпаторно [О.Н.Николаев, 1966], объем - по данным УЗИ и компьютерной томографии.

В предоперационном периоде (со дня поступления в стационар) пациенты получали обычное лечение: 1% раствор Люголя (30 капель 3 раза в день, 7 дней перед операцией), рибоксин 2%, 5 мл внутривенно струйно, раствор KCl 4%, 20 мл + 5% раствор глюкозы, 400 мл внутривенно капельно), нозепам 0.01 - 1 табл. на ночь,

раствор глюкозы, 400 мл внутривенно капельно), нозепам 0.01 - 1 табл. на ночь, мерказолил (прекращали не менее чем за 3 сут до операции и не назначали при его непереносимости), преднизолон (только перед операцией при тяжелой форме). Антикоагулянты и дезагреганты не применяли.

У всех больных после достижения эутиреоидного состояния выполнена субтотальная резекция ЩЖ. По показаниям в ходе операции вливали эритромассу (при кровопотере > 500 мл - «капля за каплю»). Активную трансфузионную терапию (до 2-3 л) проводили первые 2-3 сут после операции.

Больных разделили на группы сравнения (обычное лечение) и основную (обычное лечение+селмевит). Селмевит - комплекс витаминов и минеральных веществ с высокими антиоксидантными свойствами за счет присутствия «ловушек» свободных радикалов, мембранопротектора, протектора HS-групп и селена - компонента энзимов антиоксидантной защиты [А.Ш.Бышевский и др., 1995-2006; Ю.Ф.Удалов, 1997]. Сопоставимость группы сравнения и основной достигали попарным распределением больных (клинико-anamnestическая характеристика- в табл. 1).

**Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика группы сравнения и основной группы (в % от числа пациентов в группе)**

Сопоставляемые признаки	Группа сравнения, n - 48	Основная группа, n -50
Возраст, лет	37,9	38,8
Пароксизмальная мерцательная аритмия	8	9
Офтальмопатия (в фазе стабилизации)	56,0	60,6
Токсическое поражение печени	6	7
Артериальная гипертензия	16	21,2
Ишемическая болезнь сердца	4	3
Хронический холецистит, ЖКБ	4	6
Хронический гастрит, гастродуоденит	4	3
Церебральный атеросклероз	4	6

Пробы крови из локтевой вены брали на 1-2 сут госпитализации (до начала предоперационной подготовки), на 6-7 сут предоперационной подготовки, на 3 и 7 сут по операции. Отбор производили в утренние часы с учетом суточного ритма активности гемостаза [С.С.Краюшкин и др., 2001]. Объем интраоперационной кровопотери устанавливали по описанию [Б.И.Альперович, 1987]. Контролем состояния ЛПО и гемостаза явились 50 здоровых доноров без поражения ЩЖ (34 женщины и 6 мужчин от 18 до 60 лет (контроль или донорские показатели)).

**Методы лабораторного обследования больных.** Наряду со специальными приемами обследования, общим анализом крови и мочи, выполняемыми способами, принятыми в клинико-диагностических лабораториях, у больных в соответствие с целью работы определяли показатели, характеризующие гемостаз с интересующих нас позиций, а также интенсивность ЛПО в тромбоцитах.

**Для оценки гемостаза** согласно задачам исследований определяли тесты, позволяющие судить об общей свертывающей активности крови, о содержании продуктов ВТФ (для суждения об интенсивности НВСК), оценивали количество тромбоцитов, их способность к агрегации и реакции высвобождения):

1. Активированное время рекальцификации (АВР) [Г.Н.Детинкина и др. 1984];
2. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) [Г.Н.Детинкина и др. 1984]). /Тесты 1-й и 2-й позволяют судить об общей свертывающей

*активности крови (нормо-, гипо- или гиперкоагулемии).*

3. Содержание продуктов деградации фибрина (ПДФ) - маркера ВТФ или компенсаторной активации фибринолиза [Т.А.Рудницкая, 2003; N.Kobayashi e.a., 1987; H.Wada e.a., 1994, 1995, 2003] - в модификации А.Ш.Бышевского и др. [1991].

4. Содержание РКМФ - показатель скорости ВТФ [С.Т.Ветрилэ и др. 2003; H.Wada e.a., 1994, 1996] - определяли количественно [А.П.Момот и др., 1999].

5. Содержание D-димеров - маркеров ВТФ или компенсаторного фибринолиза [А.П.Момот и др., 2003; Н.К.Зяблицкая 2003; Е.Г.Соболева и др. 2003; De P.Moerloose, F.Boehlen, 2003] - метод латексной агглютинации с моноклональными по отношению к D-димерам антителами (набор «D-dimer test», Roche).

6. Концентрацию в плазме фибриногена, осаждаемого тромбином (снижение при наличии других признаков активации свертывания, свидетельствует об ускорении ВТФ) [Н.Н.Боровков, 2002; В.А.Шабанов и др., 2002; H.Wada e.a., 2003] определяли спектрофотометрически [А.Ш.Бышевский, В.Мохнатов, 1969].

7. Содержание ф. P<sub>3</sub> в плазме оценивали по разнице показателей АВР в нормальной и бестромбоцитной плазме [Rabiner, Groder в описании В.П.Балуды и др. 1980].

8. Содержание ф. P<sub>4</sub> в плазме - по действию прогретой и обедненной тромбоцитами плазмы (источник термостабильного ф. P<sub>4</sub>) на тромбин-гепариновое время свертывания плазмы (источник фибриногена и антитромбина III). Укорочение времени свертывания - мера активности ф. P<sub>4</sub> [В.П.Балуда и др., 1980].

9. Количество тромбоцитов определяли в периферической крови [З.С.Баркаган, А.П.Момот, 1999] - их ускоренное потребление позволяет судить об ускорении ВТФ [З.С.Баркаган, 1988; Н.Н.Боровков, 2002; H.Wada e.a., 2003].

10. Агрегацию тромбоцитов - на агрегометре «Биола», индуктор агрегации - АДФ [З.А.Габбасов и др., 1989].

11. Спонтанную агрегацию - по Н.И.Тарасовой [В.П.Балуда и др., 1980]. Концентрацию тромбоцитов в плазме приводили к 250 - 500 тыс. клеток в мкл (диапазон, корректный для работы на агрегометре), разбавляя нормальную исследуемую плазму гомологичной (1:2), предварительно обедненной тромбоцитами плазмой.

Расшифровывая агрегатограммы, в части опытов устанавливали значения максимальной агрегации (МА) и начальную скорость АДФ-агрегации соответственно при малой (1 tg a) и высокой (10 tg a) концентрации АДФ (1 и 10 ммоль/л).

ЛПО и АОП оценивали по содержанию первичных и вторичных липидпероксидов (ДК и ТБК-продуктов соответственно), величине периода индукции (ПИ) и по скорости окисления (СО) в тромбоцитах, которые раньше других клеток реагируют на многие воздействия, в частности, на про- и антиоксиданты, являясь важным источником липидпероксидов в плазме крови [В.Г.Соловьев, 1997; П.Я.Довгалевский и др., 2000; K.Rahman e.a., 2006; D.Seguga e.a, 2006]. Липиды экстрагировали 100-кратным избытком смеси равных объемов гептана и изопропилового спирта. Содержание ДК устанавливали по оптической плотности ( $\lambda = 232$  нм) гептановой фазы. Содержание ТБК-продуктов определяли в том же экстракте флуориметрически [В.Н.Ушкалова и др., 1986, 1987]. Интенсивность флуоресценции возбуждения оценивали на флуориметре «Биан 130».

В экстрактах определяли и кинетические величины прямого инициированного окисления липидов молекулярным O<sub>2</sub> в присутствии инициатора свободнорадикального окисления (динитрилазобисизомааслянная кислота) - скорость окисления (СО),

которую выражали углом наклона линейного участка кинетической кривой [С.Н.Ельдецова, 1990]. Период индукции (ПИ) выражали как время, затрачиваемое на поглощение исследуемой пробой 25 мм<sup>3</sup> О<sub>2</sub>. Выделяли и отмывали тромбоциты для оценки ЛПО по описанию [А.Б.Самаль и др., 1990].

*Гормоны щитовидной железы* Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> определяли радиоиммунным методом, используя набор рию-Т<sub>3</sub>-ПГ и рию-Т<sub>4</sub>-ПГ), содержание общего Т<sub>3</sub> выражали в нмоль/л, содержание свободного Т<sub>4</sub> - в пмоль/л. Определяли также и тиреотропный гормон (ТТГ), выражая его содержание в мКМЕ/мл.

**Экспериментальные исследования** проведены на нелинейных белых крысах-самцах (454 особи, 200±15 г), которых содержали на смешанном рационе вивариума, а за неделю до начала и во время опытов на рационе, приготовляемом в виде вязкой кашицы из смеси ячменной и овсяной круп с добавлением пекарских дрожжей и растительного масла (такой рацион позволяет вводить вещества, эффект которых изучается). Для полного потребления добавок их вносили в 1/2 суточной порции рациона, помещаемой в кормушку в утренние часы. После потребления этой части рациона в кормушку вносили его оставшуюся часть (всего 100 г рациона на 1 кг массы тела).

Пробы крови брали из яремной вены, наркотизируя животное (диэтиловый эфир) и фиксируя затем на препаровальном столике. Вену обнажали овальным разрезом, кровь брали в шприц, содержащий 3,8% лимоннокислый натрий, 1:10, затем накладывали шелковые швы. Сроки отбора проб определялись задачами отдельного эксперимента (приведены при описании опытов). В плазме животных и в тромбоцитах определяли все перечисленные выше показатели.

*Для оценки толерантности к тромбину* в части опытов животным внутривенно вводили тромбин (1 мл/кг, активность по времени свертывания 0,2% раствора фибриногена - 17 или 25 с), оценивая частоту гибели и степень реакции на экзогенную тромбинемию по изменению (через 0.5 ч после инъекции) АВР, АЧТВ и по изменению концентрации фибриногена, содержания ПДФ, РКМФ и тромбоцитов в плазме. Совокупность этих показателей позволяет определить глубину (степень выраженности) гипокоагулемии потребления [Л.В.Михайлова, 1970; Б.А.Кудряшов, 1975]. Уже в процессе работы появилось описание способа количественной оценки толерантности к тромбину [А.Ш.Бышевский и др., 2003], что позволило в ряде экспериментов применить и этот новый приём.

*Гормоны Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>* определяли теми же способами, что и у больных, ТТГ у животных не определяли.

*Извлекали ЩЖ* у животных, находящихся в состоянии глубокого эфирного наркоза. На часовом стекле под контролем бинокля освобождались от прилежащих тканей. Обе дольки взвешивали на торсионных весах и помещали в жидкость Буэна (на 24 ч). После проведения через спирты заливали в парафин. Толщина срезов - 7 микрон, окраска - азан. Принимали во внимание характер окраски, массу, размеры фолликулов и высоту клеток фолликулярного эпителия, т.е. показатели, рекомендованные протоколом TG 407 для обнаружения эндокринных дефектов (протокол ратифицирован после проверки с применением антиэстрогенов и антиандрогенов, Т<sub>4</sub> и пропилтиоурацила. [G.Cunha, van B.Ravenzwaay, 2005]. Микроскопическую структуру срезов изучали при увеличении в 400<sup>x</sup>. Измеряли высоту эпителиальных клеток и диаметр фолликулов (сумма двух взаимоперпендикулярных диаметров - наибольший и наименьший, деленная на два) с помощью окулярного микрометра (увеличение 900<sup>x</sup>, иммерсионная система). Средняя величина изучаемого объекта в препарате вы-

числялась из результатов 100 измерений.

**Анализ результатов.** Полученные цифровые результаты обрабатывали методом вариационной статистики для малых рядов наблюдений с вычислением средней арифметической ( $M$ ), средней ошибки средней арифметической ( $m$ ) и среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ ). Для определения достоверности отличий вычисляли доверительный коэффициент Стьюдента ( $t$ ) и величину вероятности ( $p$ ). При сопоставлении интенсивных показателей использовали альтернативное варьирование с определением тех же величин [И.Ойвин, 1960]. Различия оценивали как достоверные при значениях степени вероятности ( $p$ ) < 0.05. Для оценки результатов совместного действия двух факторов устанавливали, имеет ли место суммация, синергизм или антагонизм известным математическим приёмом [Э.Уэбб, 1966]. Графический анализ проводили в системе Microsoft Graf (приложение MS Word 97) с построением аппроксимационных кривых, корректность которых характеризовали по значению коэффициентов аппроксимации ( $R^2$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Тиреоидные гормоны, ТТГ, гемостаз, ЛПО и АОП у больных ДТЗ групп сравнения и основной.** В соответствии с алгоритмом исследований (представлен в виде задач работы) вначале изучали гемостаз, ЛПО и АОП при обычной терапии и при терапии, дополненной селмевитом. Наблюдавшиеся больные имели показания к оперативному вмешательству и поэтому с 1-2 дня госпитализации проводилась подготовка к операции, главная цель которой - достижение эутиреоидного состояния.

Данные, приведенные в таблицах 2-13, показали, что концентрация  $T_3$  и  $T_4$  в сыворотке крови больных ДТЗ средней степени тяжести при поступлении выше, а сывороточное содержание ТТГ ниже, чем у доноров. В этот же срок наблюдали удлинение АВР, АЧТВ, увеличение содержания ПДФ, РКМФ и D - димеров.

Содержание тромбоцитов ниже контрольного, СА и АДФ-агрегация при малой и высокой концентрациях АДФ увеличены (показатели скорости агрегации оказались мало информативны и в связи с этим мы их здесь не рассматриваем). Содержание в плазме фф.  $P_3$  и  $P_4$  также увеличено.

Таким образом, при ДТЗ, наряду с ожидаемым высоким сывороточным уровнем  $T_3$  и  $T_4$  и сниженным содержанием ТТГ, снижается общая свертываемость крови, сопровождаемая умеренной тромбоцитопенией, ростом СА, АДФ-агрегации и плазменного содержания маркеров ВТФ.

Степень этих изменений значительнее при тяжелой форме тиреотоксикоза. При восстановлении эутиреоидного состояния интенсивность изменений уменьшается. После оперативного вмешательства все сдвиги вновь усиливаются, сохраняясь до конца наблюдений, хотя и в меньшей степени.

**Таблица 2. Содержание  $T_3$ ,  $T_4$  и ТТГ в сыворотке крови больных ДТЗ средней степени тяжести при обычной терапии (группа сравнения)**

Сроки отбора проб	$T_3$ , нмоль/л	$T_4$ , пмоль/л	ТТГ, мкЕД/мл
Доноры (контроль)	1,72±0,09	18,2±1,3	4,5±0,30
1-2 дни после госпитализации	2,62±0,31*	23,6±1,2*	0,9±0,03*
6-7 дни предоперационной подготовки	1,93±0,16	19,1±0,9	1,1±0,03*
3 день после операции	1,01±0,19*	11,2±0,8*	2,4±0,27* <sup>x</sup>
7 день после операции	1,43±0,05*	9,9±0,6*	3,9±0,14* <sup>x</sup>

Обозначения: \* - достоверные отличия от контроля, <sup>x</sup> - от уровня перед операцией

**Таблица 3. Общая свертывающая активность, плазменное содержание маркеров ВТФ и состояние тромбоцитов у больных ДТЗ средней степени тяжести при обычной терапии (группа сравнения)**

Показатели	Доноры	1-2 дни пред-операционной подготовки	6-7 дни пред-операционной подготовки	3 день после операции	7 день после операции
АВР, с	<b>69,3±1,0</b>	76,1±1,6*	76,2±2,3*	77,6±2,2*	70,3±2,1»
АЧТВ, с	<b>38,9±0,8</b>	42,1±1,5*	40,2±1,4	45,2±1,5*	41,3±2,4*
ПДФ, мг%	<b>14,2±0,9</b>	17,3±1,0*	15,8±1,1	22,9±1,2*	18,2±0,03*
РКМФ, мкг/мл	<b>22,0±0,5</b>	27,9±0,5*	25,6±0,4*	34,2±0,5*	26,9±1,0*
Д-Д, мкг/мл	<b>0,21±0,013</b>	0,29±0,013*	0,24±0,04*	0,35±0,01*	0,30±0,012
ФГ, г/л	<b>3,12±0,08</b>	3,25±0,13	3,10±0,18	2,31±0,12*	2,91±0,17»
ТЦ, 10 <sup>9</sup> /л	<b>258±11</b>	225±21*	245±22	219±20*	238±22
СА, %	<b>3,4±0,1</b>	6,7±0,4*	5,8±0,3*	7,9±0,4*	5,3±0,5*
АДФ-АГ, %					
1 ммоль/л	<b>5,21±0,2</b>	5,98±0,3	5,54±0,4	8,60±0,5*»	6,13±0,3*
10 ммоль/л	<b>40,3±1,6</b>	43,8±1,1*	47,2±1,0*	55,1±1,2*	46,3±1,2*
1.tg α	<b>9,4±0,8</b>	10,4±0,9*	9,6±0,7	11,7±1,0*	10,1±0,6*
10.tg α	<b>33,2±2,1</b>	40,0±2,4*	36,8±2,3	45,1±2,4*	41,1±2,2*
P <sub>3</sub> , %	<b>88,5±2,1</b>	96,7±2,0	93,6±2,7*	102,4±3,1*	90,2±3,0
P <sub>4</sub> , с	<b>4,5±0,08</b>	5,2±0,07*	4,9±0,05*	6,3±0,11*	5,3±0,06*

Обозначения: АВР - активированное время рекальцификации, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время плазмы, ПДФ - продукты деградации фибрина, РКМФ - растворимые комплексы мономерного фибрина, Д-д - D-димеры, ФГ - фибриноген, ТЦ - тромбоциты, СА - спонтанная агрегация, АДФ-АГ - АДФ-агрегация, 1.tg α и 10.tg α - начальная скорость АДФ-агрегации соответственно при концентрации АДФ, равной 1 и 10 ммоль/л; \* - достоверные отличия от донорских значений, » - достоверные отличия от показателей на 1-2 день предоперационной подготовки

Дополнение обычной терапии селмевитом ограничивает интенсивность ЛПО к концу предоперационной подготовки, приближая к донорским значениям в конце послеоперационного периода. Изменение ЛПО сопровождается ограничением интенсивности гемостатических сдвигов. На фоне селмевита к выписке больных, в том числе и с тяжелой формой ДТЗ, происходит почти полное восстановление показателей общей свертываемости крови и интенсивности ВТФ до донорских значений, в то время как при обычном лечении это не наблюдается.

**Таблица 4. ЛПО и АОП в тромбоцитах больных с ДТЗ средней степени тяжести (группа сравнения)**

Сроки отбора проб	ДК, А/мг ЛП	ТБК, ед/мг ЛП	ПИ, мин/мл	СО, мм <sup>3</sup> /мин
<b>Доноры</b>	<b>0,15±0,006</b>	<b>0,67±0,01</b>	<b>57,2±2,8</b>	<b>0,81±0,03</b>
1-2 дни предоперационной подготовки	0,17±0,008*	0,89±0,06*	49,9±3,1*	0,89±0,03*
6-7 дни предоперационной подготовки	0,12±0,009	0,71±0,011	54,3±2,3	0,84±0,03
3 день после операции	0,34±0,020*	0,99±0,011*	32,3±2,9*	0,97±0,03*
7 день после операции	0,25±0,009*	0,78±0,009*	45,21±2,4*	0,91±0,03*

Обозначения: ДК - диеновые конъюгаты, ТБК - продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, ПИ - период индукции, ЛП - липид., СО - скорость окисления; знак \* - достоверные отличия от донорских значений

**Таблица 5. Содержание Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> и ТТГ в сыворотке крови больных с тяжелой формой ДТЗ (группа сравнения)**

Сроки отбора проб	Т <sub>3</sub> , нмоль/л	Т <sub>4</sub> , пмоль/л	ТТГ, мкЕД/мл
Доноры	1,72±0,09	18,2±1,3	4,5±0,30
1-2 дни предоперационной подготовки	3,81±0,43*	30,1±1,9*	0,6±0,02*
6-7 дни предоперационной подготовки	2,80±0,21*	24,4±1,1	0,9±0,031*
3 день после операции	1,5±0,18* <sup>x</sup>	11,2±0,8* <sup>x</sup>	2,0±0,30* <sup>x</sup>
7 день после операции	1,4±0,05* <sup>x</sup>	8,4±0,6* <sup>x</sup>	3,7±0,14* <sup>x</sup>

Обозначения: Т<sub>3</sub> - трийодтиронин, Т<sub>4</sub> - тетраидтиронин, \* - достоверные отличия от контроля, <sup>x</sup> - от уровня перед операцией

**Таблица 6. Гемостаз у больных с тяжелой формой ДТЗ (группа сравнения)**

Показатели	Доноры	1-2 дни предопер. подготовки	6-7 дни предопер. подготовки	3 день после операции	7 день после операции
АВР, с	<b>69,3 ±1,0</b>	79,6±1,8*	80,2±2,4*	81,3±2,1*	76,2±2,4*
АЧТВ, с	<b>38,9 ±0,8</b>	45,3±1,5*	43,2±1,7	47,9±1,9*	44,2±3,2*
ПДФ, мг%	<b>14,2±0,9</b>	18,8±1,0*	15,7±1,1	25,7±1,2*	19,2±0,02*
РКМФ, мкг/мл	<b>22,0±0,5</b>	29,8±0,6*	26,9±0,3*	38,5±0,6*	27,6±0,9*
Д-Д, мкг/мл	<b>0,21±0,013</b>	0,32±0,012*	0,27±0,05*	0,38±0,016*	0,33±0,014*
ФГ, г/л	<b>3,12±0,13</b>	3,25±0,13	3,10±0,18	2,03±0,17*	2,87±0,17*
ТЦ, 10 <sup>9</sup> /л	<b>258±11</b>	187±24*	237±21	191±22*	218±15*
СА, %	<b>3,4±0,1</b>	7,2±0,5*	6,0±0,4*	8,1±0,5*	5,8±0,4*
АДФ-АГ, %					
1 ммоль/л	<b>5,2±0,2</b>	6,2±0,3*	5,7±0,3*	9,7±1,0*	6,8±0,3*
10 ммоль/л	<b>40,3±1,6</b>	53,7±2,0*	50,2±1,8*	58,9±1,9*	51,5±1,7*
1.tg α	<b>9,4±0,8</b>	11,3±0,9*	10,2±0,5*	13,3±0,7*	12,2±0,6*
2.tg α	<b>33,2±2,1</b>	43,3±2,5*	39,1±1,9*	47,0±1,9*	43,8±1,7*
Р <sub>3</sub> , %	<b>88,5±2,1</b>	99,8±2,3*	95,4±2,1*	109±2,2*	94,9±1,5*
Р <sub>4</sub> , с	<b>4,6±0,08</b>	5,7±0,07*	5,1±0,05*	6,8±0,09*	5,5±0,06*

Обозначения: как к табл. 3

При ДТЗ одновременно с ростом содержания Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> и уменьшения уровня ТТГ снижена общая свертываемость крови, наблюдается умеренная тромбоцитопения, рост концентрации маркеров ВТФ, а также агрегационной и «высвобождающей» способности тромбоцитов.

**Таблица 7. ЛПО и АОП в тромбоцитах больных с тяжелой формой ДТЗ (группа сравнения)**

Сроки отбора проб	ДК, А/мг ЛП	ТБК, ед./мг ЛП	ПИ, мин/мл	СО, мм <sup>3</sup> /мин
<b>Доноры</b>	<b>0,15±0,006</b>	<b>0,67±0,009</b>	<b>57,2±2,8</b>	<b>0,81±0,03</b>
1-2 дни предоперационной подготовки	0,31±0,015*	0,99±0,011*	93,2±2,9*	0,93±0,03*
6-7 дни предоперационной подготовки	0,25±0,009*	0,83±0,010*	65,0±3,1*	0,89±0,03*»
3 день после операции	0,43±0,04*	1,09±0,09*	1,01±4,8*	1,17±0,05*»
7 день после операции	0,35±0,03*	0,86±0,010*	79,1±3,0*	0,99±0,03*»*

Обозначения: ДК – диеновые конъюгаты, ТБК – ТБК-активные продукты, ПИ – период индукции: знак \* - достоверное отличие от контроля, знак « - от значения на 1-2-й дни предоперационной подготовки

Ускорение НВСК, оцениваемое по содержанию маркеров ВТФ, позволяет допустить, что гипокоагулемия не связана со свойством  $T_3$  и  $T_4$  уменьшать активность или продукцию прокоагулянтов или повышать противосвертывающий потенциал крови. Более вероятно, что гипокоагулемия обусловлена активацией ВТФ, приводящей к ускоренному потреблению факторов свертывания. Об этом свидетельствуют снижение содержания фибриногена и тромбоцитов, а также рост уровня продуктов ВТФ [З.С.Баркаган, 1988]. Возможно, рост содержания тиреоидных гормонов первоначально активирует свертывание крови, а при длительном повышении уровня  $T_3$  и  $T_4$ , как это имеет место у больных ДТЗ, развивается гипокоагулемия потребления. После операции гемокоагуляционные сдвиги усиливаются и сохраняются (хотя и ослабевают) до выписки пациентов. Так как концентрация  $T_3$  и  $T_4$  накануне операции уже близка к норме, а после операции понижена, усиление гемостатических сдвигов после операции можно расценить как следствие «тромбопластинемии» (т.е. повышения в крови уровня тканевого фактора), обусловленное травмированием ткани ЩЖ, богатой высокоактивным тканевым фактором [А.Ш.Бышевский и др., 1993; В.П.Скипетров и др., 1999; Л.П.Папаян, 2003; Z.Chen e.a., 2001; F.Diaz-Quijano e.a., 2006; H.Kuhl e.a., 2006; S.Mousa, 2006].

**Таблица 8. Содержание гормонов  $T_3$ ,  $T_4$  и ТТГ в сыворотке крови больных ДТЗ средней степени тяжести, получавших селмевит на фоне обычной терапии**

Сроки отбора проб	$T_3$ , нмоль/л	$T_4$ , пмоль/л	ТТГ, мкЕД/мл
<b>Доноры</b>	<b>1,72±0,09</b>	<b>18,2±1,3</b>	<b>4,5±0,30</b>
1-2 дни предоперационной подготовки	2,60±0,30*	22,9±1,3*	1,4±0,04
6-7 дни предоперационной подготовки	1,89±0,15 <sup>x</sup>	20,0±0,8 <sup>x</sup>	1,7±0,06*
3 день после операции	1,10±0,17** <sup>x</sup>	10,3±0,7** <sup>x</sup>	2,1±0,44** <sup>x</sup>
7 день после операции	1,39±0,04** <sup>x</sup>	10,0±0,3** <sup>x</sup>	3,8±0,15** <sup>x</sup>

Обозначения: знак \* - достоверные отличия от значений у доноров, <sup>x</sup> - от значений на 1-2 дни предоперационной подготовки

При тяжелой форме гипертиреоза и гипертиреозе средней степени тяжести, ЛПО активирована, АОП снижен: уровень ДК и ТБК-продуктов выше, ПИ сокращен, а СО ниже величин, найденных у доноров (табл. 7).

**Таблица 9. Гемостаз у больных с ДТЗ средней степени тяжести, получавших селмевит на фоне обычной терапии (основная группа)**

Показатели	Доноры	1-2 дни предопер. подготовки	6-7 дни предопер. подготовки	3 день после операции	7 день после операции
АВР, с	<b>69,3±1,0</b>	74,6±1,6*	71,1±2,3	73,6±1,8*	68,7±2,1
АЧТВ, с	<b>38,9±0,8</b>	42,1±1,3*	40,0±1,1	43,0±1,0*	38,7±2,2
ПДФ, мг%	<b>14,2±0,9</b>	15,4±0,9	16,9±1,0*	19,7±1,1*	15,3±1,3
РКМФ, мкг/мл	<b>22,0±0,5</b>	26,9±0,4*	27,2±0,3	31,0±0,3*	24,8±1,0
Д-Д, мкг/мл	<b>0,21±0,013</b>	0,28±0,013*	0,22±0,04	0,31±0,011*	0,23±0,012
ФГ, г/л	<b>3,12±0,13</b>	3,23±0,13	3,09±0,10	3,89±0,15*	3,16±0,16
СА, %	<b>3,4±0,1</b>	6,6 ±0,4*	5,0±0,1*	6,8±0,5*	3,7±0,5
ТЦ, 10 <sup>9</sup> /л	<b>258±11</b>	231±19*	264±20	249±12	271±23
АДФ-АГ, %					
1 ммоль/л	<b>5,2±0,2</b>	5,7±0,3	5,5±0,3	7,5±0,6*	5,0±0,4
10 ммоль/л	<b>40,3±1,6</b>	44,0±1,4*	41,2±1,1	51,1±1,3*	42,0±1,4
1.tg α	<b>9,4±0,8</b>	10,4±0,8*	9,1±0,4	10,0±1,1*	9,3±0,7
10.tg α	<b>33,2±2,1</b>	39,0±2,1*	34,8±2,2	41,2±2,3*	34,9±2,6
P <sub>3</sub> , %	<b>88,5±2,1</b>	96,9±2,7*	91,3±2,7	98,0±3,3*	87,9±3,1
P <sub>4</sub> , с	<b>4,6±0,08</b>	5,2±0,05*	4,7±0,04	5,4±0,11*	4,9±0,07

**Таблица 10. ЛПО, АОП в тромбоцитах больных ДТЗ средней степени тяжести, получавших селмевит на фоне обычной терапии**

Сроки отбора проб	ДК, А/мг липида	ТБК, Ед/мг липиды	ПИ, мин/мл	СО, мм <sup>3</sup> / мин
<b>Доноры</b>	<b>0,15±0,006</b>	<b>0,67±0,009</b>	<b>57,2±2,8</b>	<b>0,81±0,03</b>
1-2 дни предоперационной подготовки	0,26±0,010	0,84±0,011*	46,0±2,9*	0,93±0,03*
6-7 дни предоперационной подготовки	0,09±0,005*	0,59±0,10*	69,2±2,1*	0,89±0,03*»
3 день после операции	0,29±0,009*	0,80±0,0098	49,8±2,0	1,17±0,05*»
7 день после операции	0,08±0,002*	0,45±0,08*	61,5±2,0*	0,87±0,03*»*

Обозначения: ДК – диеновые конъюгаты, ТБК – продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой (вторичные продукты ПОЛ), ПИ – период индукции, СО - скорость окисления

**Таблица 11. Содержание Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> и ТТГ в сыворотке крови больных с тяжелой формой ДТЗ, получавших селмевит на фоне обычной терапии (основная группа)**

Сроки отбора проб	Т <sub>3</sub> , нмоль/л	Т <sub>4</sub> , пмоль/л	ТТГ, мкЕД/мл
<b>Доноры</b>	<b>1,72±0,09</b>	<b>18,2±1,3</b>	<b>4,5±0,30</b>
1-2 дни предоперационной подготовки	3,95±0,47*	31,2±1,8*	0,8±0,03*
6-7 дни предоперационной подготовки	2,79±0,24* <sup>+</sup>	23,9±1,0	0,9±0,05*
3 день после операции	1,5±0,18* <sup>+</sup>	12,0±0,9* <sup>+</sup>	1,9±0,05*
7 день после операции	1,2±0,07* <sup>+</sup>	8,7±0,6* <sup>+</sup>	3,8±0,11* <sup>+</sup>

Обозначения: Знак \* - достоверные отличия от значений у доноров, <sup>+</sup> - достоверные отличия от значений, найденных на 1-2 дни предоперационной подготовки

**Таблица 12. Общая свертывающая активность крови, плазменное содержание маркеров ВТФ, и состояние тромбоцитов у больных с тяжелой формой ДТЗ, получавших селмевит на фоне обычной терапии (основная группа)**

Показатели	Доноры	1-2 дни предопер. подготовки	6-7 дни предопер. подготовки	3 день после операции	7 день после операции
АВР, с	<b>69,3±1,0</b>	79,6±1,8*	80,2±2,4*	81,3±2,1*	76,2±2,4
АЧТВ, с	<b>38,9±0,8</b>	45,3±1,5*	43,2±1,7	47,9±1,9*	44,2±3,2*
ПДФ, мг%	<b>14,2±0,9</b>	16,8±1,0*	17,7±1,1*	21,6±1,2*	16,4±1,1*
РКМФ, мкг/мл	<b>22,0±0,5</b>	26,9±0,4*	22,4±0,3	31,0±0,3*	24,8±1,0
D-Д, мкг/мл	<b>0,21±0,013</b>	0,28±0,013*	0,22±0,04	0,31±0,011*	0,23±0,012
ФГ, г/л	<b>3,12±0,13</b>	3,12±0,12	3,10±0,17	2,11±0,17*	2,87±0,17*
ТЦ, 10 <sup>9</sup> /л	<b>258±11</b>	187±24*	237±21	191±22*	228±21*
СА, %	<b>3,4±0,1</b>	7,20,4*	5,9±0,3*	7,9±0,6*	4,6±0,4*
АДФ-АГ, %					
1 ммоль/л	<b>5,2±0,2</b>	6,9±0,3*	5,59±0,4	7,7±0,6*	5,7±0,2
10 ммоль/л	<b>40,3±1,6</b>	60,4±1,7*	49,9±1,1*	54,9±1,7*	44,0±1,5
1.tg α	<b>9,4±0,8</b>	11,3±0,7*	9,9±0,5	11,3±1,2*	9,9±0,6
2.tg α	<b>33,2±2,1</b>	41,0±2,3*	34,9±2,2	41,2±2,3*	34,9±2,6
P <sub>3</sub> , %	<b>88,5±2,1</b>	104±2,9*	95,6±2,4*	104±3,2*	86,1±3,0
P <sub>4</sub> , с	<b>4,6±0,08</b>	6,3±0,05*	4,5±0,03	5,6±0,10*	5,0±0,06

Обозначения: знак \* - достоверные отличия по сравнению с донорами

Степень активации ЛПО и угнетения АОП при тяжелой форме ДТЗ значительно выше, чем при тиреотоксикозе средней степени тяжести.

**Таблица 13. ЛПО и АОП в тромбоцитах больных с тяжелой формой ДТЗ, получавших селмевит на фоне обычной терапии.**

Сроки отбора проб	ДК, А/мг ЛП	ТБК, Ед/мг ЛП	ПИ, мин/мл	СО, мм <sup>3</sup> /мин
<b>Доноры</b>	<b>0,15±0,006</b>	<b>0,72±0,010</b>	<b>54,2±2,6</b>	<b>0,81±0,03</b>
1-2 дни предоперационной подготовки	0,31±0,010	0,88±0,012*	44,9±2,8*	0,93±0,03*
6-7 дни предоперационной подготовки	0,09±0,005*	0,60±0,10*	70,0±2,2*	0,89±0,03*»
3 день после операции	0,33±0,008*	0,86±0,0098	48,9±1,7	1,17±0,05*»
7 день после операции	0,09±0,003*	0,47±0,07*	60,7±2,1*	0,87±0,03*»*

Кроме того, оказалось, что величина интраоперационной кровопотери, зависящая непосредственно от состояния гемостаза, снижается при дополнении обычной терапии селмевитом с **251±24** мл (группа сравнения) до **190±11** мл (т.е. на 24,3%, **p<0,05**) при включении в терапию селмевита. Снизилась и частота показаний к гемотрансфузиям (в группе сравнения **15,7±1,7 %** больных, в основной группе – **12,6±1,4 %** больных, что ниже на 19.7%, **p<0,05**). Продолжительность госпитализации применение селмевита не изменило: **20,4±0,99** дня в группе сравнения и **19,9±1,07** дня – в основной (**p > 0,05**).

В конечном счете, важно, что при ДТЗ имеется гипокоагулемия, степень которой значительно выше при более высоком содержании в крови Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>, и параллелизм между активацией ЛПО и гемостатическими сдвигами. Неясно, однако, что первично при ДТЗ в паре ЛПО-гемостаз.

Гипокоагулемия у больных компенсирована - при выраженном потреблении прокоагулянтов падала бы активность антитромбинов за счет антитромбина III, и снижалось содержание фибриногена [З.С.Баркаган, 1988; В.П.Скипетров и др., 1999], чего у аналогичных больных при обследовании в те же сроки не наблюдали [И.Е.Попова, 1999]. Естественно, мы наблюдали больных не в первые дни усиленного функционирования ЩЖ. Видимо, то, что мы находим у этих больных при обращении к врачу – вторичное следствие гиперкоагулемии.

У больных с тяжелой формой ДТЗ биохимические сдвиги в принципе такие же, но выражены значительно выше: содержание Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> при поступлении заметно выше, более высоким оно сохраняется и к концу предоперационной подготовки, снижаясь после операции в меньшей мере, чем при ДТЗ средней степени тяжести.

Таким образом, показатели общей свертываемости крови у больных с тяжелой формой ДТЗ изменены заметнее, чем при тиреотоксикозе средней тяжести.

На рис.1 (рассмотрены только величины, которые отличались от донорских статистически достоверно) видно, что у больных с тяжелой формой тиреотоксикоза в крови содержание Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> более, чем в 2 раза выше, чем при токсикозе средней степени тяжести. Выше у них и степень удлинения АВР и АЧТВ (более глубокая гипокоагулемия), а также плазменное содержание маркеров ВТФ, особенно D-димеров, а также СА и АДФ-индуцируемая агрегация, выше и скорость высвобождения тромбоцитарных факторов.

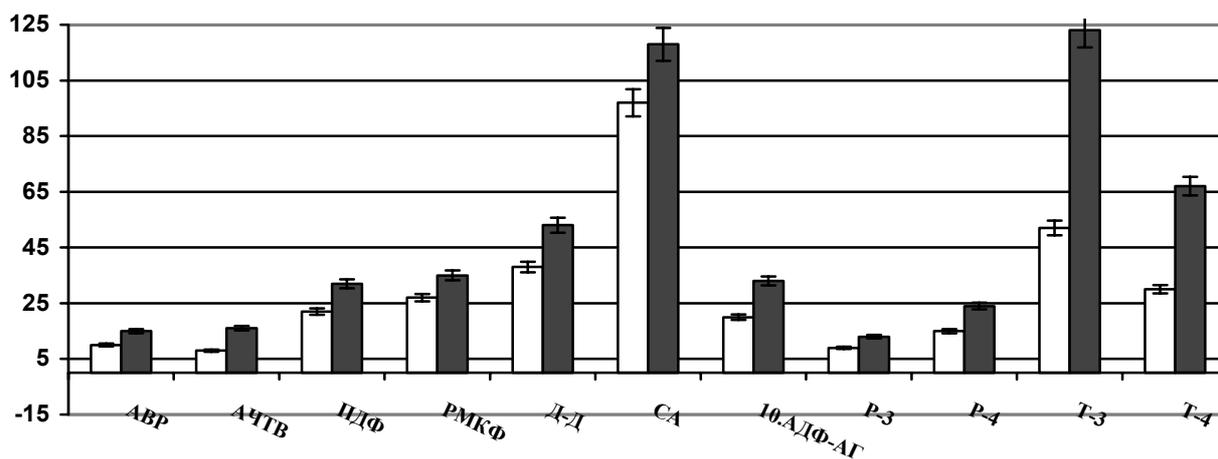


Рисунок 1. Степень отклонения (% от контроля) показателей уровня гормонов и гемокоагуляции у больных группы сравнения при ДТЗ средней тяжести (светлые столбцы) и тяжелой форме (темные столбцы) на 1-2 дни госпитализации

Обозначения: АВР - активированное время рекальцификации, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, ПДФ – продукты деградации фибрина, РКМФ - растворимые комплексы фибринмономера, Д-Д - D-димеры, СА – спонтанная агрегация, АДФ-АГ - АДФ-агрегация с большей концентрацией АДФ, P-3 и P<sub>4</sub> - фф. P<sub>3</sub> и P<sub>4</sub>, T-3 и T-4 – трийодтиронин и тетраiodтиронин, ДТЗ ССТ – ДТЗ средней степени тяжести, ДТЗ ТФ – ДТЗ тяжелая форма

Согласуется с содержанием T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> и ускорение ЛПО. То, что высокий уровень тиреоидных гормонов может стать причиной активации свертывания и усилить процессы ЛПО, известно из литературы [F.Morishita e.a., 1996; G.Tapia e.a., 1997; F.Constantini e.a., 1998; S.Benvenga, 1998]. В сочетании с этим наши данные – свидетельствуют, что гипокоагулемия у больных ДТЗ - гипокоагулемия потребления.

Итак, у больных с тиреотоксикозом, рост уровня в сыворотке крови T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> сопровождается гипокоагулемией и ростом содержания в плазме крови маркеров ВТФ. Одновременно растет уровень продуктов ЛПО в тромбоцитах, сокращается ПИ и увеличивается СО. С восстановлением эутиреоза ослабевают сдвиги гемокоагуляции, уменьшается и степень активации ЛПО. Степень всех сдвигов растет с увеличением тяжести тиреотоксикоза в предоперационном периоде, указывая на связь гемостатических изменений и сдвигов ЛПО с уровнем тиреоидных гормонов в крови. После операции изменения ЛПО, АОП и гемокоагуляционные сдвиги существенно усиливаются в том же направлении, которое выявлено при поступлении.

Назначение селмевита на содержании T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> у больных не сказывалось, но ограничивал существенно гемостатические сдвиги: АВР при поступлении (1-2 дни) одинаково у обеих групп больных: на 6-7 дни предоперационной подготовки и на 3 день после операции АВР было короче при назначении селмевита, АЧТВ, удлиненное при ДТЗ средней степени тяжести, в послеоперационном периоде укорачивается при включении в терапию больных селмевита.

Введение в терапию селмевита сопровождалось снижением уровня маркеров ВТФ (рис.2): при поступлении на фоне селмевита уровень ПДФ, РКМФ и D-димеров ниже уже на 6-7-й дни подготовки), рост их содержания через 1 сут после операции также ниже на фоне селмевита. К концу наблюдений (7-й день после операции), когда сдвиги содержания маркеров ВТФ при обычном лечении приблизилось к найденным при поступлении (1-2-й дни госпитализации), у больных, получавших селмевит, отклонения от донорских значений менее значительны.

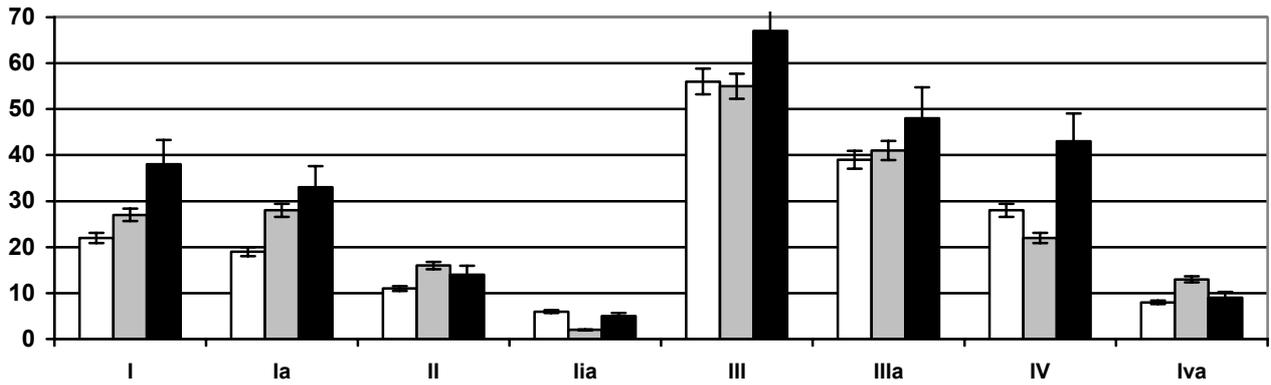


Рисунок 2. Изменения плазменного содержания маркеров ВТФ (в % от контроля) у больных с ДТЗ средней степени тяжести: I, II, III, IV - при поступлении, на 6-7-й дни предоперационной подготовки, 3 и 7-й дни после операции у (больных, не получавших селмевит; Ia, IIa, IIIa и IVa - то же у больных получавших селмевит)  
 Обозначения: Светлые столбцы - ПДФ, серые - РКМФ и темные - D-димеры

На рисунке 3 (А, Б и В) видно, что при назначении селмевита интенсивность ЛПО угнетается, а АОП растет.

Следовательно, ограничению ЛПО и росту АОП при использовании в лечении ДТЗ селмевита соответствует выраженное снижение содержания маркеров ВТФ, т.е. снижение интенсивности взаимодействия тромбин-фибриноген.

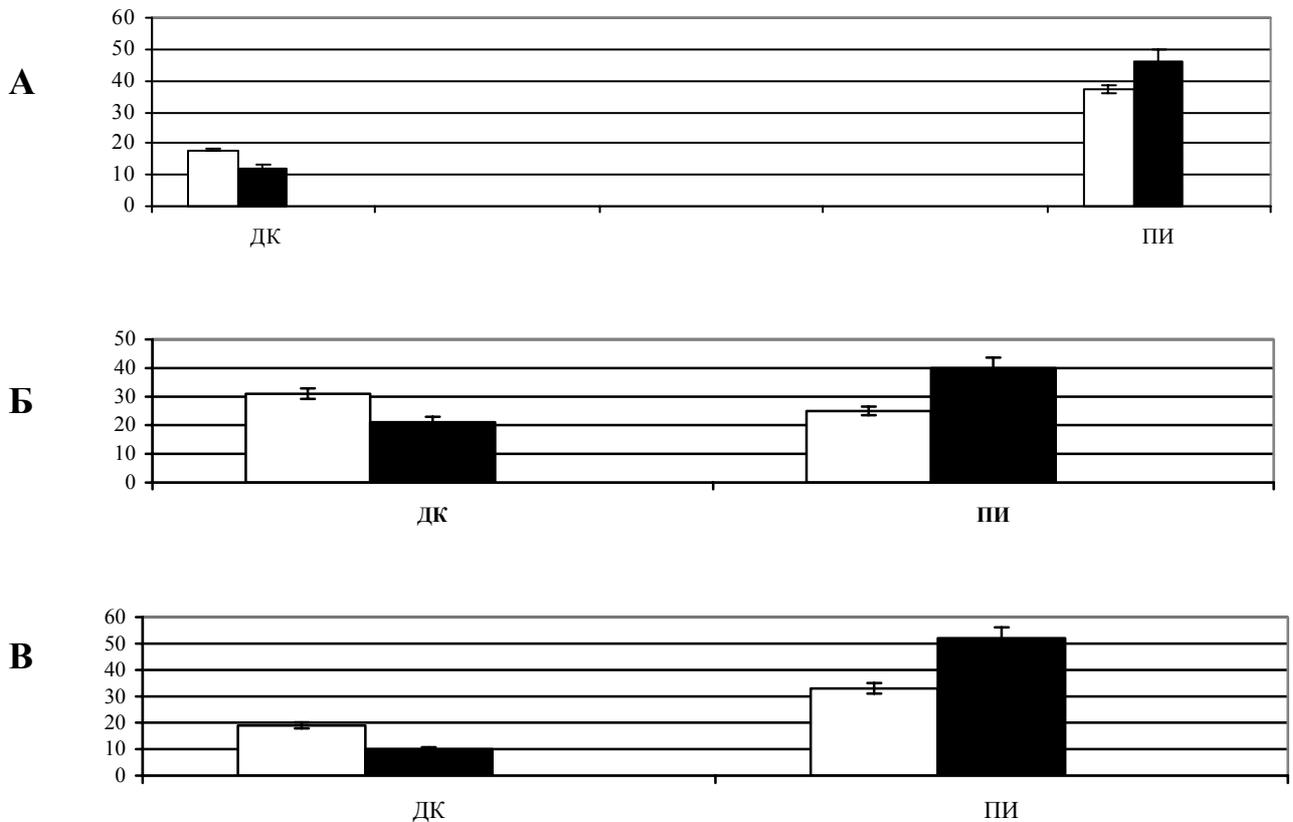


Рисунок 3. Абсолютные значения уровня ДК и ПИ в тромбоцитах. А - на 6-7 дни предоперационной подготовки, Б - на 3-й, В - на 7-й день после операции у больных с ДТЗ средней степени тяжести  
 Обозначения: Светлые столбик - обычное лечение, темные - обычное лечение + селмевит (концентрации ДК умножены на 100, чтобы их можно было представить в общей с АВР системе координат).

Такие же результаты дает анализ данных, полученных при обследовании больных с тяжелой формой ДТЗ: у них степень изменения концентрации  $T_3$  и  $T_4$  в сыворотке крови одинакова при использовании в лечении селмевита и без него, т.е. как и у больных со средней степенью тяжести ДТЗ – видимо, нет различий и в уровне обоих гормонов в зависимости от включения селмевита в курс лечения.

При использовании селмевита в лечении больных на всех сроках обследования значения АВР и АЧТВ укорочены относительно показателей при обычной терапии (рис. 4 А и Б).

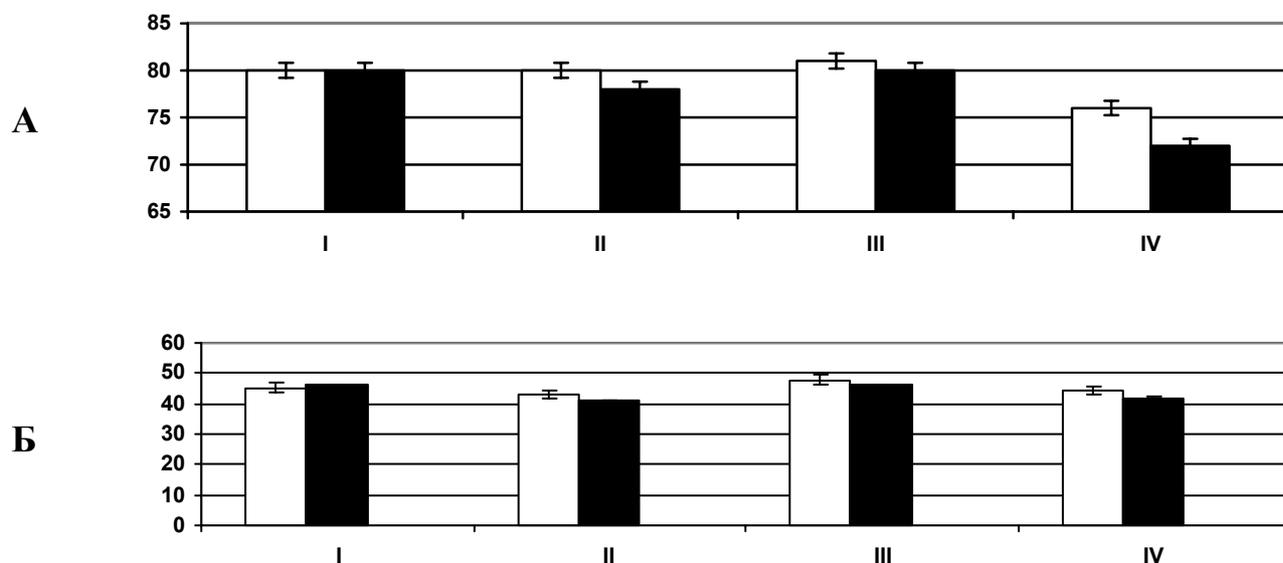


Рисунок 4. Абсолютные значения АВР (А) и АЧТВ (Б) у больных с ДТЗ тяжелой формы в разные сроки обследования

Обозначения: светлые столбики - обычное лечение, темные столбики - обычное лечение + селмевит.

Назначение селмевита (рис. 5) сопровождается ограничением уровня маркеров ВТФ. Как и у больных с ДТЗ средней степени тяжести, в 1-2 сут госпитализации разница не обнаруживается - к этому сроку больные получили селмевит только один или два раза. На всех последующих сроках различия весьма существенны.

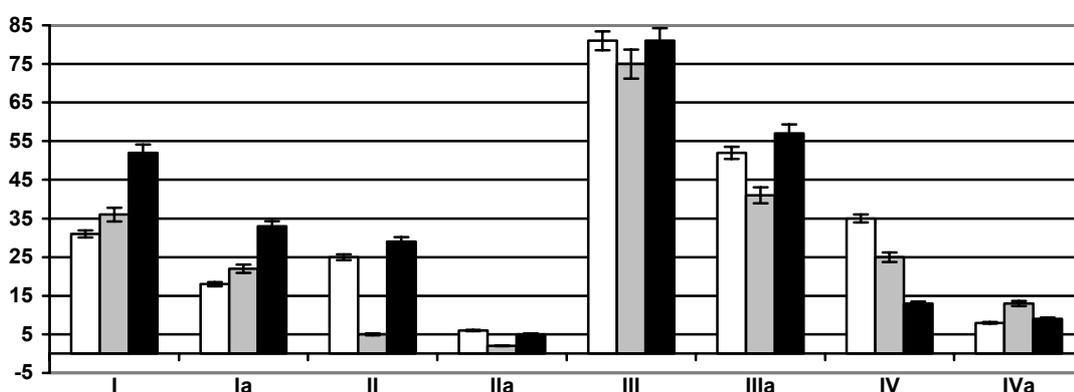


Рисунок 5. Изменения плазменного содержания маркеров ВТФ (в % от контроля) у больных с тяжелой формой ДТЗ: I, II, III, IV - при поступлении, на 6-7-й дни предоперационной подготовки, 3 и 7-й дни после операции у больных, не получавших селмевит; Ia, IIa, IIIa и IVa - то же у больных получавших селмевит.

Обозначения: Светлые столбцы - ПДФ, серые - РКМФ и темные - D-димеры

Так, в конце предоперационной подготовки (6-7 дни госпитализации) содержание ПДФ на фоне селмевита ниже примерно в 6 раз, РКМФ - в 2, D-димеров - почти в 6 раз. Рост содержания маркеров ВТФ через 1 день после операции на треть ниже на фоне селмевита, на 7-й день их содержание в группе сравнения несколько ниже, чем при поступлении, а на фоне селмевита ещё ниже. На рисунках 6 А, Б и В прослеживается то же, что обнаружено при анализе данных у больных с ДТЗ средней степени тяжести (сравнить с рис. 5).

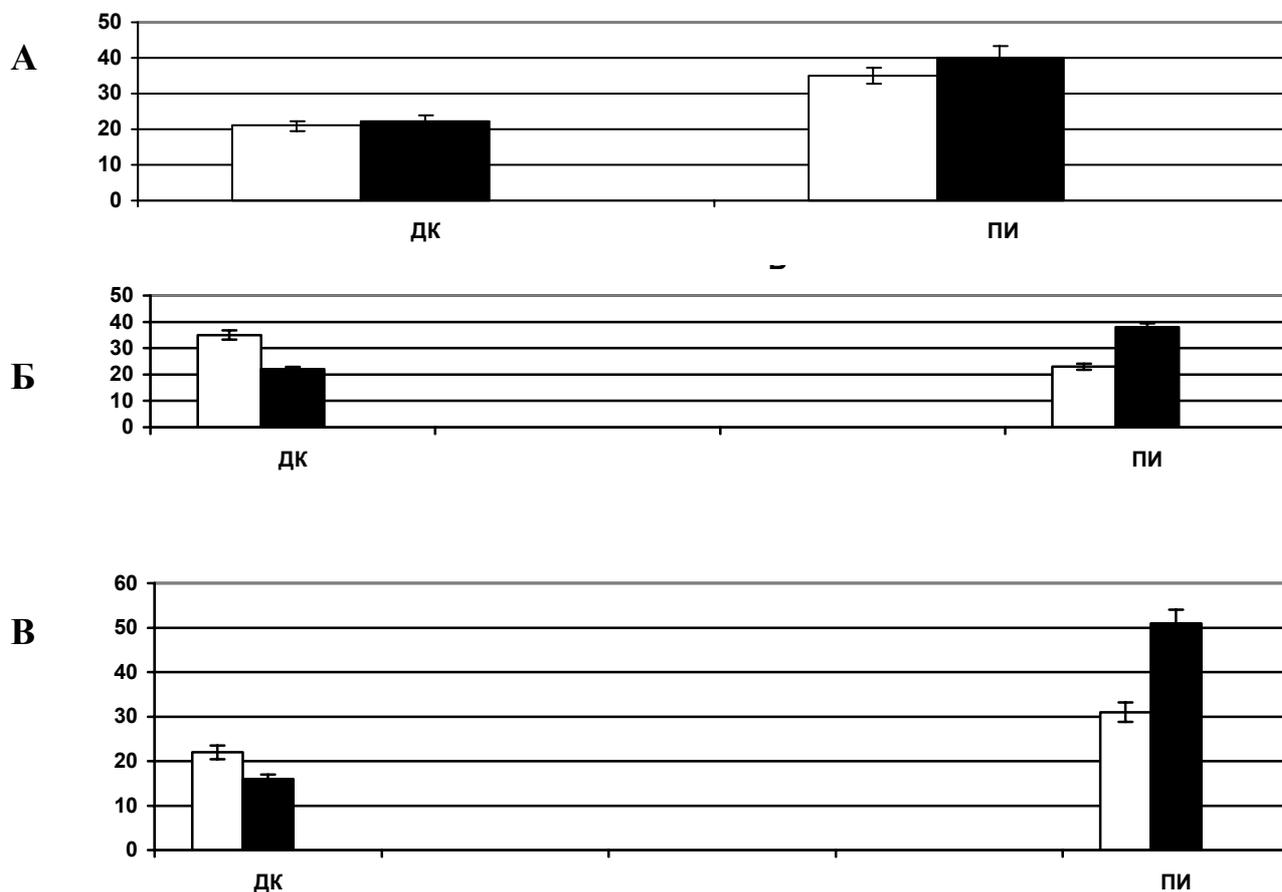


Рисунок 6. Абсолютные значения уровня ДК и ПИ в тромбоцитах: А - на 6-7 дни предоперационной подготовки, Б - на 3-й и В - на 7-й дни после операции у больных ДТЗ тяжелой формы

Обозначения: светлые столбики - обычное лечение, темные - обычное лечение + селмевит (концентрации ДК умножены на 100 для представления в общей системе ординат)

Ограничению ЛПО и росту АОП при назначении селмевита соответствует снижение интенсивности ВТФ (снижение уровня содержания маркеров ВТФ).

Чтобы оценить зависимость эффектов селмевита от степени тиреотоксикоза выбрали данные пациентов с тяжелой формой тиреотоксикоза, полученные на 6-7 дни применения селмевита (срок, к которому уже проявился его эффект) и данные, полученные на 7-й день после операции. На рис. 7 видно, что в конце предоперационной подготовки при тяжелой форме тиреотоксикоза назначение селмевита мало сказавшись на показателях общей свертываемости крови (АВР и АЧТВ), ограничило прирост маркеров ВТФ, способствовало снижению концентрации ДК и удлинению ПИ (уменьшению скорости ЛПО и увеличению АОП. Вместе с тем, видно, что все исследуемые показатели отличаются от их значений у доноров.

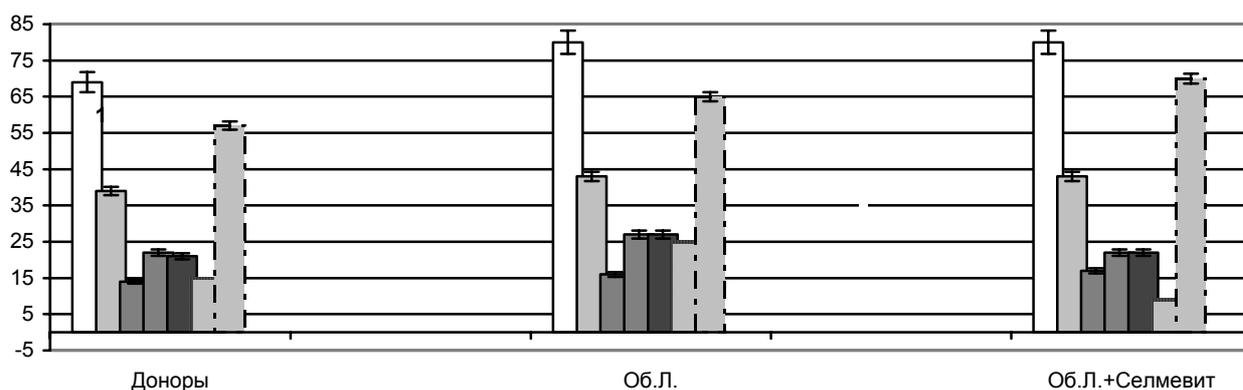


Рисунок 7. Абсолютные значения (слева направо у доноров и больных ДТЗ): АВР, АЧТВ, ПДФ, РКМФ и Д-димеров, концентрации ДК и величина ПИ на 6-7 дни лечения у больных с тяжелой формой токсикоза. Об.Л. - при обычном лечении, Об.Л.+ селмевит - при обычном лечении, дополненном селмевитом

На рис. 8 приведены те же показатели на 7 день после операции: здесь видно, что к выписке у оперированных больных показатели общей свертываемости крови у больных с тяжелой формой тиреотоксикоза приблизились к донорским. Причем, это более заметно у больных, получавших селмевит.

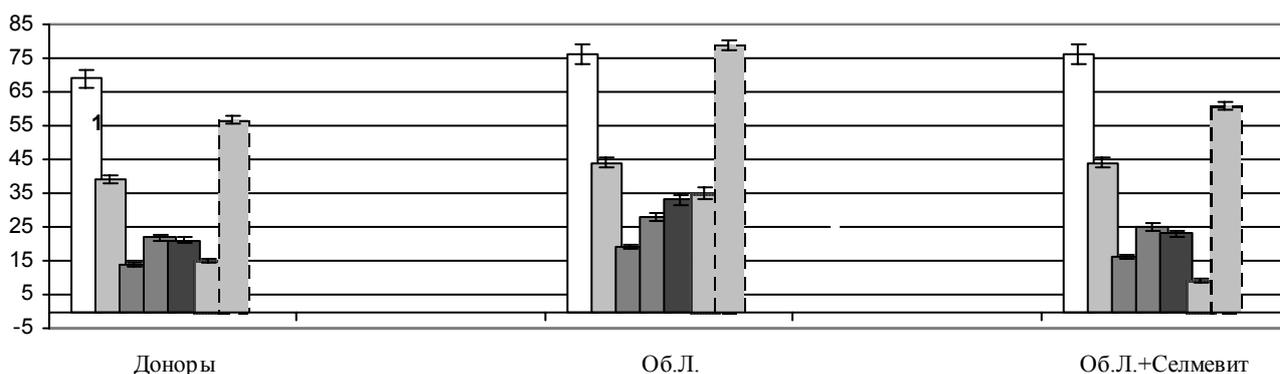


Рисунок 8. Абсолютные значения (слева направо - доноры и больные ДТЗ) АВР, АЧТВ, содержания ПДФ, РКМФ и Д-димеров, ДК и ПИ на 7-й день после операции у больных с тяжелой формой токсикоза. Об.Л. - при обычном лечении, Об.Л.+ селмевит - при обычном лечении, дополненном селмевитом

Показатели интенсивности НВСК (маркеры ВТФ) продолжают заметно превышать донорский уровень при обычном лечении, а у больных, получавших селмевит, их содержание заметно ближе к донорскому.

Изменился к концу лечения, включающего селмевит, показатель интенсивности ЛПО - концентрация ДК сравнялась с донорской. Еще значительно изменился на фоне селмевита показатель АОП – продолжительность ПИ у получавших селмевит стала даже несколько большей, чем у доноров.

С учетом цели нашего обследования больных ДТЗ наиболее важно следующее. При ДТЗ удлиняется АВР, АЧТВ, повышено содержание маркеров ВТФ и уменьшено число тромбоцитов. Эти изменения – признак гипокоагулемии. Именно такие изменения нередко расценивали как признак того, что рост содержания тиреогормонов в крови снижает общую свертываемость [A.Oosterom e.a., 1976; L.Dintenfass, 1976; R.Chadarevian e.a., 1998], что косвенно подтверждалось сведениями о противоположных по направлению сдвигах при гипотиреозе [R.Chen, T.Reeve, 1977].

Мы считаем обоснованной иную трактовку, полагая, что гипокоагулемия у наблюдавшихся нами больных - явление вторичного характера, обусловленное потреблением факторов свертывания. Причина потребления - активация свертывания крови на ранних этапах тиреотоксикоза. О такой возможности развития событий свидетельствуют: наличие тромбоцитопении, появления признаков ускоренного НВСК (рост содержания продуктов ВТФ – ПДФ, РКМФ, D-димеров), а также фф. P<sub>3</sub> и P<sub>4</sub>, - косвенных признаков роста тромбинемии (тромбин, как один из агрегатов, активирует тромбоциты, способствует их агрегации, следовательно, реакции высвобождения [С.А.Шитикова, 2000; M.Gawaz, 2001; N.Sybirna e.a., 2004; O.Gende, 2005]). Повышают вероятность защищаемого нами представления, имеющиеся в периодике данные, указывающие на активацию свертывания при введении в кровоток избытка гормонов ЩЖ. Так, T<sub>4</sub> повышает продукцию гепатоцитами фф. I, II и X [R.Nissen e.a., 1995] и снижает уровень антитромбина III [C.Cuzick e.a., 1992], а экстракты ткани ЩЖ больных тиреотоксикозом повышают *in vitro* степень тромботеста, сокращают время рекальцификации, увеличивают толерантность плазмы к гепарину, обладают фибринстабилизирующими свойствами [А.Н.Люлька, А.П.Ковалев, 1975], отличаются высоким содержанием тканевого фактора, антифибринолитической, антитромбиновой и антигепариновой активностью [А.П.Ковалев, 1985; Е.Г.Гуменецкий, 1995; В.П.Скипетров и др., 1999].

Предоперационная подготовка (мероприятия, направленные на восстановление эутиреоза) приводит по нашим данным к ограничению гемокоагуляционных сдвигов. Это во времени совпадает с восстановлением нормального уровня T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> в сыворотке крови. Дополнение обычной предоперационной терапии селмевитом оптимизирует эти эффекты, хотя и не влияет заметно на уровень тиреогормонов. Следовательно, селмевит оказывает влияние на гемостаз иным путем.

Наши данные свидетельствуют, что наряду с гемокоагуляционными сдвигами, гипертиреозу сопутствуют активация ЛПО и снижение АОП. Селмевит же, как сильный антиоксидант, ограничивает рост ЛПО и снижение АОП [Ю.Ф.Удалов и др., 1997, 2000] при экстремальных состояниях.

В наших наблюдениях негативные гемокоагуляционные сдвиги синхронизированы с активацией ЛПО в тромбоцитах, а ограничение этих сдвигов селмевитом уменьшает изменения скорости НВСК и способствует восстановлению её исходной интенсивности к моменту выписки больных из стационара.

Видимо, эффект селмевита на гемокоагуляцию реализуется косвенно через его влияние на свободнорадикальные процессы. В корректности такого предположения убеждают, прежде всего, данные о тесной взаимосвязи между системами гемостаза и свободнорадикального окисления (его компонента, который определяют как ЛПО). Связь проявляется тем, что при активации тромбогенеза, каким бы приемом это не вызывалось, интенсифицируется ЛПО [С.Л.Галян, 1993; В.Г.Соловьев, 1997]. И наоборот - при активации ЛПО прооксидантами [И.В.Ральченко, 1998; П.Я.Шаповалов, 2000], экстремальными внешними воздействиями [С.Н.Ельдецова, 1990; M.Gawaz, 2001], механической травмой, гипоксией [В.Г.Соловьев, 1997], а также введением половых стероидов [П.Я.Шаповалов и др., 2000, 2001; Р.Г.Алборов, 2006] активируется тромбогенез, а это при достаточно интенсивном воздействии проявляется развитием ДВС крови I-II стадии, повышением содержания в кровотоке маркеров ВТФ. Напротив, повышение АОП введением «ловушек» свободных радикалов и протекторов NS-групп снижает интенсивность внутрисосудистого тромбогенеза, уменьшая

уровень циркулирующих в крови продуктов ВТФ [Л.С.Лошкарева, 1999; Е.А.Матейкович, 2005].

Известны и косвенные подтверждения связи ЛПО-тромбиногенез: при многих состояниях с активацией НВСК, в плазме и клетках крови снижается АОП наряду с ростом уровня липидпероксидов: при гестозах [В.А.Полякова, 1994; Н.Н.Арлозорова, 2006], атеросклерозе сосудов нижних конечностей [К.В.Горбатиков, 1998], при переломе длинных трубчатых костей [А.А.Вакулин, 1994] и других патологических состояниях. Подтверждает сказанное и эффективность использования антиоксидантов, которые на фоне здоровья не отражаются на свертываемости крови, а при сниженном АОП оказывают противосвертывающее действие [А.Ш.Бышевский, 1997, 2006: А.Ю.Рудзевич, 2006; A.Rojas e.a., 2006].

Возможно, ускорение НВСК при тиреотоксикозе происходит в такой последовательности: рост концентрации  $T_3$  и  $T_4$  вызывает активацию свертывания и активацию ЛПО. Ускорение ЛПО повышает свертывающую активность крови, а усиливающийся тромбиногенез по положительной обратной связи активизирует ЛПО. На такую возможность указывает тот, обнаруженный нами факт, что по достижении медикаментозного эутиреоза интенсивность ЛПО приближается к нормальным значениям, а признаки вторичной гипокоагулемии ослабляются.

После оперативного вмешательства развивается гипотиреоз, однако, свертывание крови и ЛПО вновь активируются. В этом случае вполне вероятно, что связанное с операцией проникновение в кровоток тканевого фактора, которым богаты ткани ЩЖ, стимулирует внутрисосудистый тромбиногенез, а операционная травма и сопровождающая операцию гипоксемия стимулируют свободнорадикальные процессы: **активация тромбиногенеза, следовательно, и НВСК → активация ЛПО → активация тромбиногенеза** (цикл замыкается).

Позитивный эффект антиоксидантов, выявленный нами, может объясниться тем, что их влияние приводит к разрыву (или ослаблению) связи в этом аутокаталитическом цикле. О такой возможности свидетельствует то, что селмевит ограничивает не только ЛПО и угнетение АОП, но и гемокоагуляционные сдвиги при тиреотоксикозе (т.е. до операции), а также в условиях, когда уровень тиреогормонов снижается ниже нормы. Подтвердить или опровергнуть эти допущения мы пытались экспериментально.

Общую свертываемость крови, маркеры ВТФ, активность тромбоцитов, ЛПО, АОП и толерантность к тромбину при разных тиреоидных состояниях изучали с тем, чтобы получить дополнительную информацию о роли тиреогормонов в регуляции свертывания и о возможных механизмах их участия.

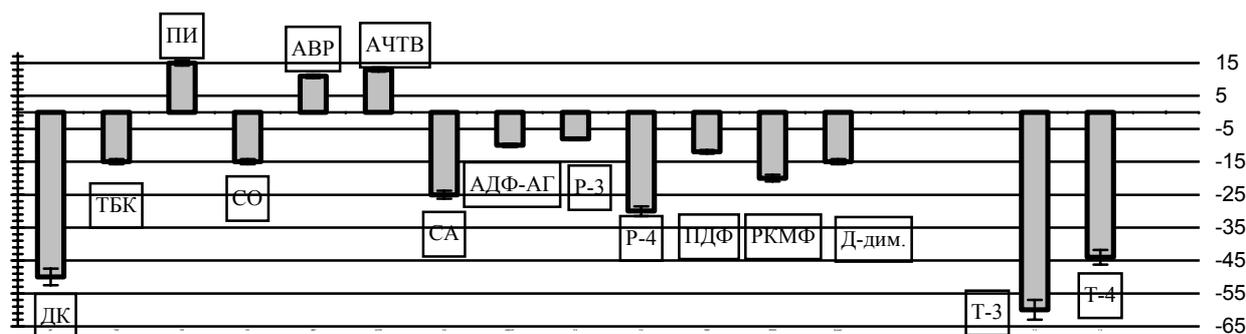


Рисунок 9. Изменения (в % к контрольным значениям) ЛПО и АОП в тромбоцитах, общей свертываемости, маркеров ВТФ, коагуляционной активности тромбоцитов и содержания  $T_3$  и  $T_4$  на 15-й день введения мерказолила (12,0 мг/кг)

Изучение гемостаза при гипотиреозе, вызванном введением мерказолила, подтвержденного определением уровня  $T_3$  и  $T_4$  в крови, показало, что введение тиреостатика изменяет ВТФ, коагуляционную активность тромбоцитов, процессы ЛПО и АОП в них. Сдвиги эти отражают снижение интенсивности ЛПО с увеличением сроков введения мерказолила - уже на 15-й день наблюдений сдвиги оказались достоверными. К концу наблюдений выявилось следующее (рис. 9):

1. Снижены показатели накопления первичных (ДК) и вторичных (ТБК) липидпероксидов, т. е. снижена интенсивность ЛПО в тромбоцитах;
2. Удлинен период индукции (ПИ) и снижена скорость инициированного окисления (СО), т.е. повышен АОП потенциал тромбоцитов;
3. Удлинены АВР и АЧТВ – признак гипокоагулемии;
4. Снижено содержание ПДФ, РКМФ и D-димеров – снижение интенсивности НВСК;
5. Снижена интенсивность спонтанной и АДФ-агрегации (СА и АДФ-АГ) - ослаблены агрегирующие свойства тромбоцитов;
6. Снижен уровень в плазме фф.  $P_3$  и  $P_4$  - признак ослабления реакции высвобождения тромбоцитов.

В совокупности это явные признаки снижения общей свертывающей активности крови, торможения процессов ЛПО и повышения АОП. Эти явления возникают на фоне гипотиреоза, подтвержденного низким уровнем в крови  $T_3$  и  $T_4$ .

Сопоставляя сдвиги ЛПО и гемостаза с глубиной гипотиреоидного состояния, провели эксперименты с более сильным тиреостатиком (6-МТУ), предварительно оценив состояние ЩЖ в разные сроки его введения в дозе, вызывающей глубокий гипотиреоз, оцениваемый по изменению массы тела (рост среднесуточного прироста) и изменению отношения массы ЩЖ к массе тела, а также по размерам фолликулов и высоты фолликулярного эпителия. Оказалось и то, что снижение уровня  $T_3$  и  $T_4$  сопровождается пропорциональным снижением интенсивности ЛПО и ростом АОП (рис. 10). Здесь видно и то, что одновременно со снижением содержания  $T_3$  и  $T_4$  падает концентрация продуктов ЛПО – ДК и ТБК-продуктов.

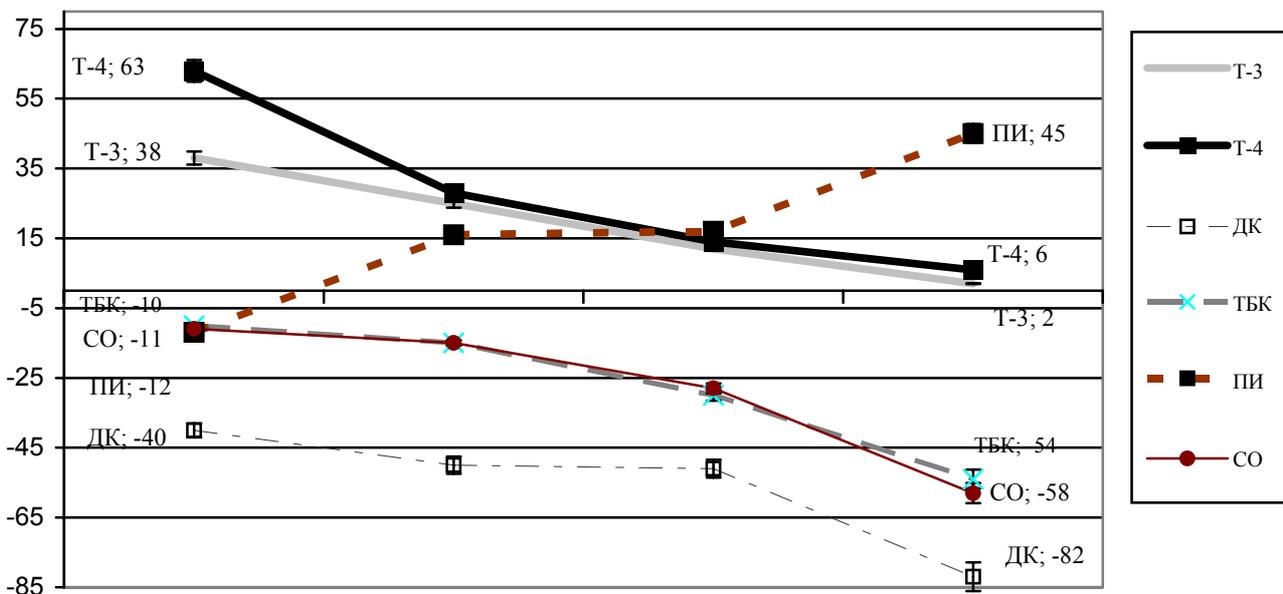


Рисунок 10. Степень сдвигов (в % к контролю) содержания ДК, ТБК, значений ПИ и СО как функция изменений содержания  $T_3$  и  $T_4$ , вызываемых 6-МТУ.

*Примечание:* кривая ТБК почти сливается с кривой СО (расхождение только на конечном участке).

Уменьшается вместе с уровнем гормонов ЩЖ скорость инициированного окисления (СО) и удлиняется (ПИ), т.е. нарастают признаки роста АОП.

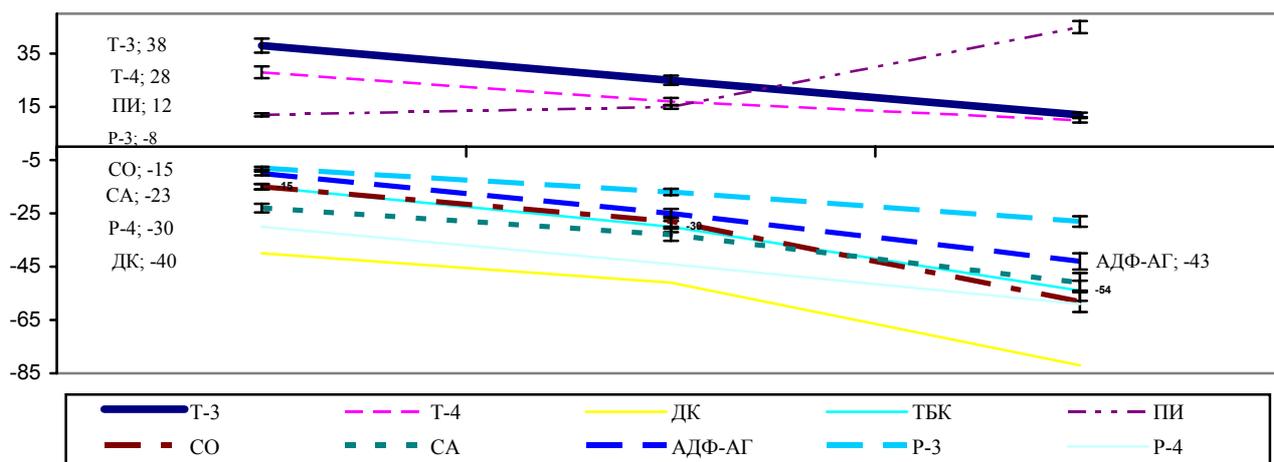


Рисунок 11. Изменения (в % к контролю) ЛПО, АОП и показателей активности тромбоцитов, вызываемых 6-МТУ, в зависимости от изменений содержания  $T_4$

На рис. 11 видно, что активность тромбоцитов меняется одновременно с изменением активности ЛПО и также зависят от концентрации  $T_3$  и  $T_4$  в крови.

Видно и то, что снижение содержания  $T_3$  и  $T_4$  сопровождается торможением ЛПО (падает уровень ДК и ТБК) и увеличением АОП (удлинение ПИ и снижение СО). Когуляционная активность тромбоцитов также падает параллельно снижению уровня  $T_3$  и  $T_4$  (уменьшение СА и АДФ-АГ, содержания фф.  $P_3$  и  $P_4$ ).

Итак, снижение уровня  $T_3$  и  $T_4$  сопровождается угнетением ЛПО, ростом АОП и снижением агрегации тромбоцитов. Наблюдать эти зависимости в динамике при обследовании больных мы, естественно, не имели возможности.

Снижению агрегационной способности тромбоцитов сопутствует снижение общей свертываемости крови и замедление ВТФ – графики рис. 12.

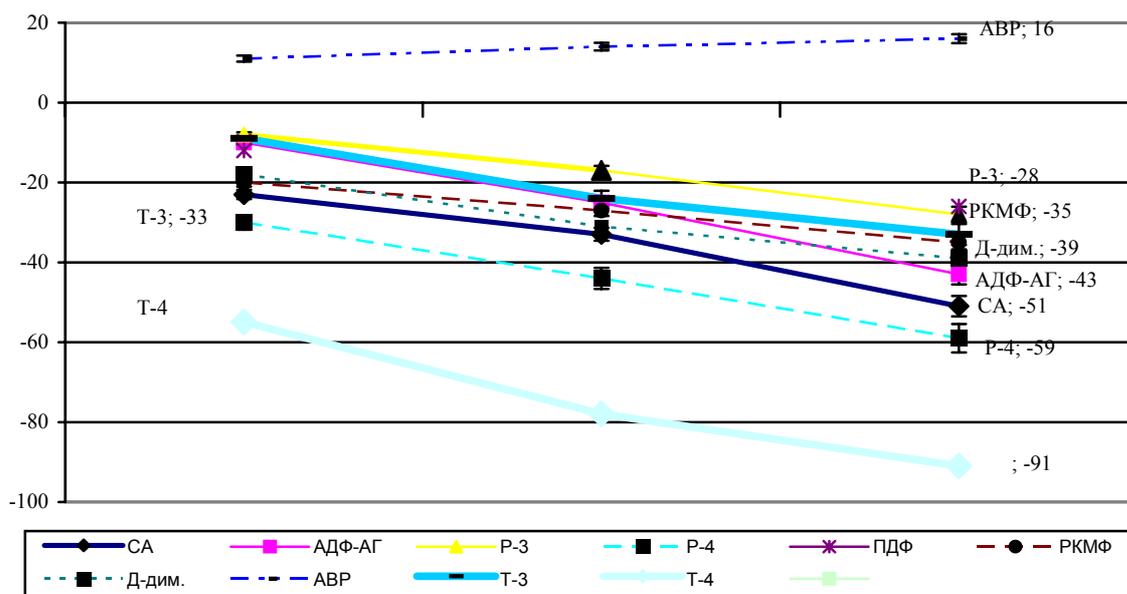


Рисунок 12. Изменения коагуляционной активности тромбоцитов, коагуляционного гемостаза и ЛПО при изменении уровня  $T_3$  и  $T_4$  в крови, вызываемого 6-МТУ

Кривые сдвигов уровня  $T_3$  и  $T_4$  на этом рисунке свидетельствуют, что снижение концентрации гормонов сопровождается снижением активности тромбоцитов и содержания в плазме продуктов ВТФ (РКМФ, ПДФ и D-димеров).

Снижению показателей интенсивности ВТФ (т.е. и НВСК), сопутствует удлинение АВР (развитие гипокоагулемии). Видимо, в данном случае наблюдается гипокоагулемия, обусловленная уменьшением интенсивности ВТФ.

Те же зависимости при экзогенной гипертироксинемии таковы: при ежедневном введении  $T_4$  (1,5 мг/кг, доза, вызывающая гипертиреоз) [А.И.Марзоев и др., 1985; С.Н.Вадзюк, 1992]) и отбором проб на 3-й, 5-й, 10-й и 15 дни, обнаружилось, что ЛПО активируется, а АОП снижается с увеличением длительности введения  $T_4$ , т.е. с нарастанием тиреотоксикоза; то же происходит с коагуляционной активностью тромбоцитов и с ВТФ, которые активируются по мере нарастания тиреотоксикоза. При введении  $T_4$  в дозе 15 мг/кг возникают изменения той же направленности, однако, их интенсивность заметно выше и появляются они раньше. В связи с этим мы изучили сдвиги основных показателей ЛПО и гемостаза в динамике. На рис. 13 и 14 приведены важнейшие из показателей: уровень ДК, характеризующий ЛПО, скорость индуцированного окисления (характеризует АОП), спонтанную агрегацию (СА), характеризующую активность тромбоцитов и содержание ПДФ (характеризует интенсивность ВТФ) и АВР (характеризует отклонения от нормокоагулемии).

Динамика этих показателей проанализирована при двух дозах  $T_4$  – 1,5 и 15 мг/кг. На рисунках 13 и 14, можно видеть сколь заметнее активируется ЛПО (рост содержания ДК и увеличение СО) при большей (15 мг/кг) дозе  $T_4$ . Здесь же можно оценить зависимость прироста СА и содержания ПДФ от дозы  $T_4$ .

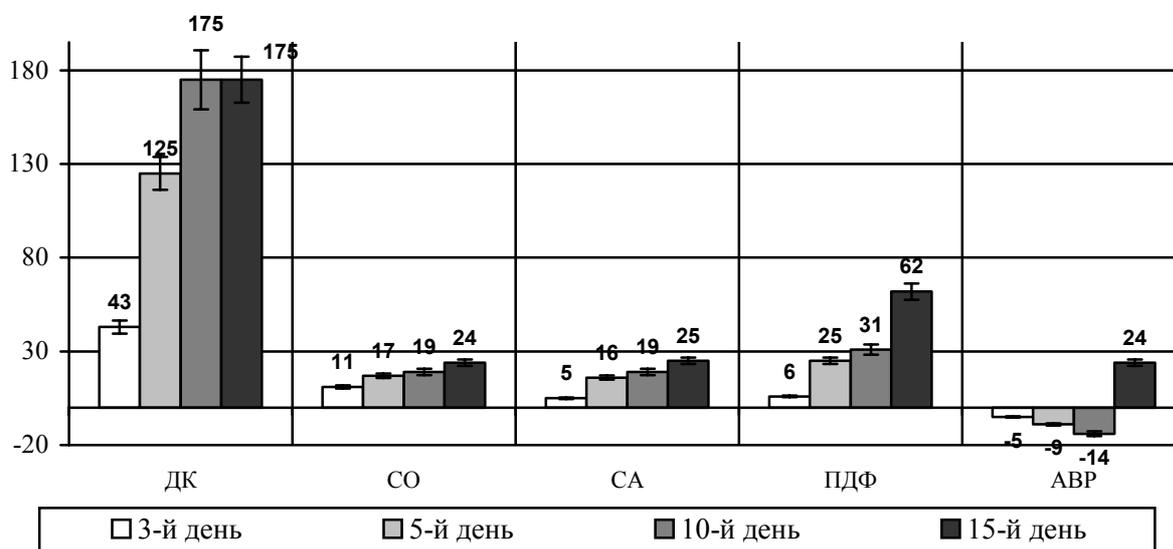


Рисунок 13. Динамика изменений (в % к контролю) содержания ДК, СО в тромбоцитах, СА, содержания ПДФ и АВР при длительном введении  $T_4$  в дозе 1,5 мг/кг

АВР при обеих дозах  $T_4$  вначале укорачивается, затем удлиняется. При бóльшей дозе удлинение выявляется раньше – уже на 10-й день, когда на фоне меньшей дозы еще сохраняется укорочение показателя. Кроме того, видно, что степень изменения интенсивности ЛПО на всех этапах наблюдений выше степени изменения показателей коагуляционной активности тромбоцитов (сопоставить рисунки 13 и 14).

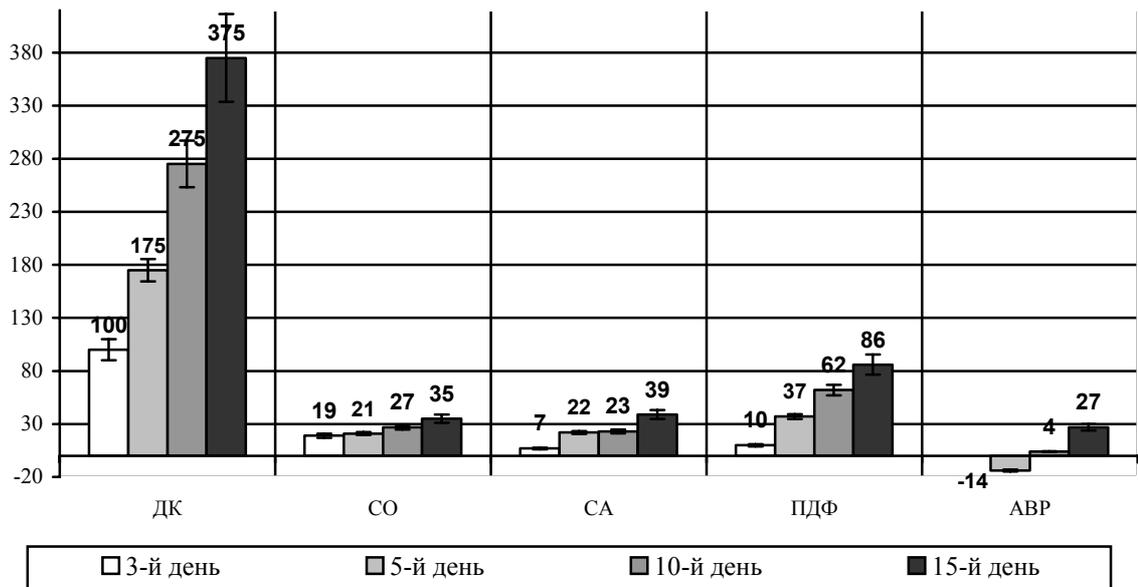


Рисунок 14. Динамика изменений (в % к контролю) содержания ДК и СО в тромбоцитах, ПДФ и АВР при длительном введении  $T_4$  в дозе 15 мг/кг

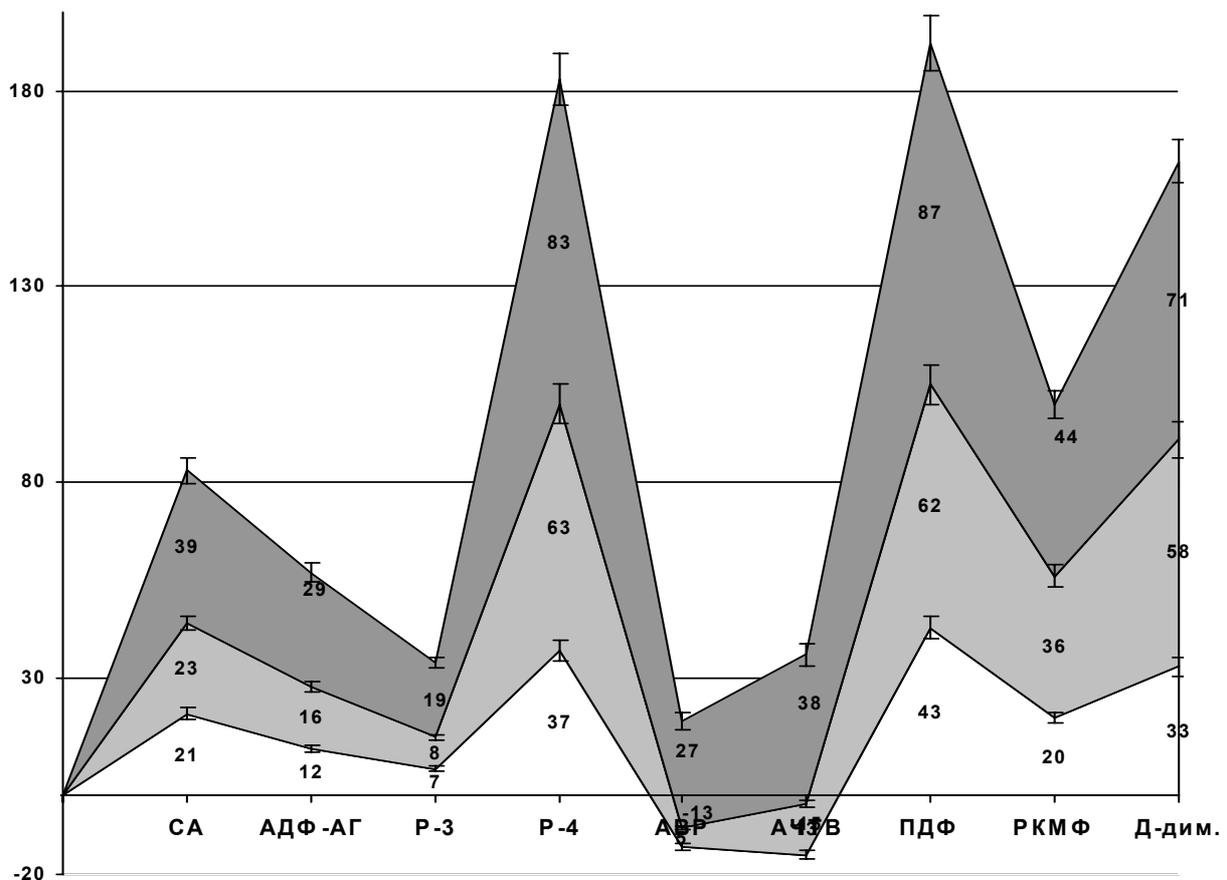


Рисунок 15. Изменения (в % от контроля) показателей активности тромбоцитов и содержания маркеров ВТФ при повторном введении  $T_4$  (15 мг/кг ежедневно в течение 5-ти, 10-ти и 15-ти дней (бесцветный, серый и темные графики соответственно)

Очередность появления сдвигов при введении бóльшей дозы  $T_4$  (15 мг/кг) такова: на 5-й день активированы тромбоциты, укорочены АВР и АЧТВ, повышен уровень ПДФ, РКМФ и D-димеров. Затем изменения нарастают и на 15-й день сдвиги содержания маркеров ВТФ преобладают над изменениями тромбоцитов (исключая ф.  $P_4$  - его уровень меняется примерно в той же мере, что и показатели ВТФ). Гиперкоагулемия сменяется на 10-й и 15-й дни гипокоагулемией (удлинение АВР и АЧТВ), как явлением вторичным. То же подтверждает и высокий уровень продуктов ВТФ (ПДФ, РКМФ и D-димеры).

Динамике изменений, вызванных высокой дозой  $T_4$ , не позволяет уверенно определить, тромбоцитарный или коагуляционный гемостаз изменяется первым. Не вносит полной ясности и графический анализ динамики сдвигов, вызываемых меньшей дозой  $T_4$  - на рис. 16, видно, что на 5-й, 10-й и 15-й дни введения тромбоциты, общая свертываемость и ВТФ активированы примерно одинаково, хотя к 15-му дню и преобладает ускорение ВТФ. Однако, сопоставляя динамику сдвигов, представленных на рисунках 15 и 16, можно отметить, что особенно интенсивно и рано увеличивается содержание в плазме ф.  $P_4$ . Видимо, это следствие роста проницаемости тромбоцитарных мембран, связанное с активацией ЛПО [С.Н.Ельдецова, 1990, В.Г.Соловьев, 1997].

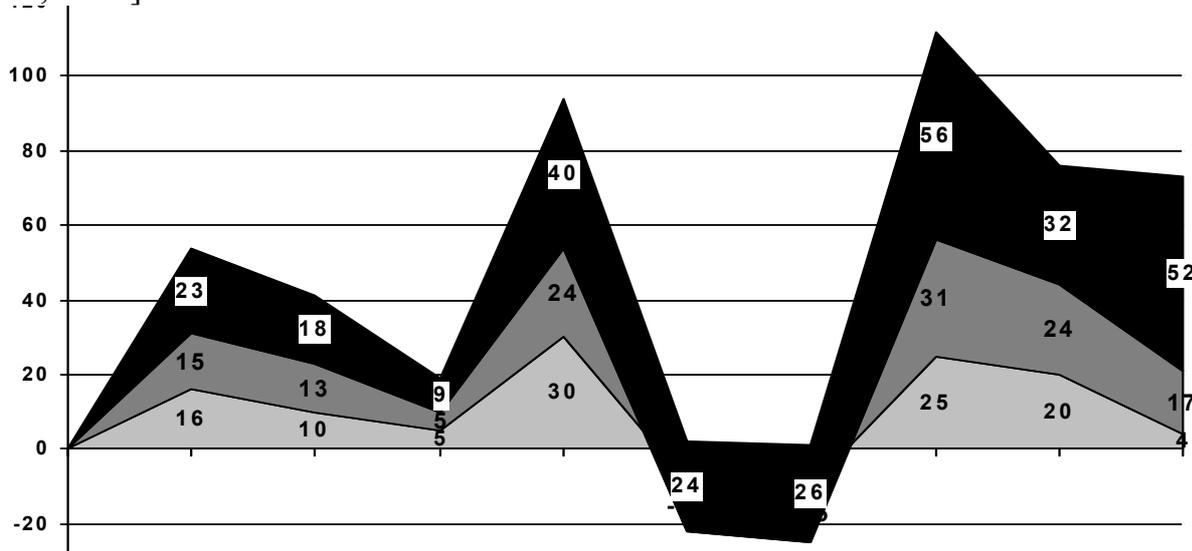


Рисунок 16. Изменения (в % от контроля) показателей активности тромбоцитов, общей свертываемости крови и содержания маркеров ВТФ при введении малой дозы  $T_4$  (1.5 мг/кг ежедневно в течение 5-ти, 10-ти и 15-ти дней (бесцветный, серый и темные графики соответственно).

Оценка изменений интенсивности ЛПО в тромбоцитах, СА, АВР и ПДФ при введении разных доз  $T_4$ , выявила (рис. 17), что: зависимость уровня ДК от дозы  $T_4$  практически линейна – линейный тренд точно аппроксимирован (коэфф. аппроксимации – 0,9877).

Примерно так же изменена и степень СА в зависимости от изменения интенсивности ЛПО - описывается линейным трендом с высокой степенью достоверности аппроксимации ( $R^2 = 0,9895$ ). Сходно изменяется с увеличением дозы  $T_4$  содержание ПДФ (коэффициент аппроксимации линейного тренда здесь также близок к единице – 0,9098).

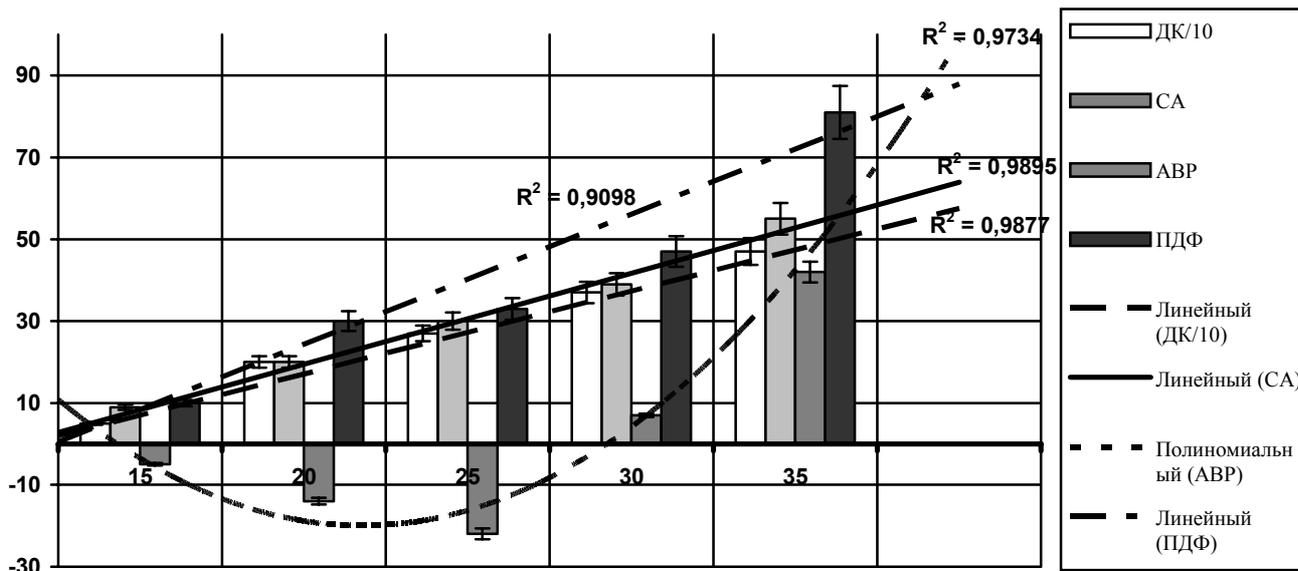


Рисунок 17. Сдвиги (в % к контролю) содержания ДК (ДК/10) в тромбоцитах, СА, АВР и ПДФ при введении разных доз T<sub>4</sub> (абсцисса). Представлены тренды (линейные для ДК, СА и ПДФ, полиномиальный – для АВР (из-за чередования положительных и отрицательных величин). Против трендов - коэффициенты аппроксимации.

Так как АВР к моменту отбора проб крови при малых дозах T<sub>4</sub> было укорочено, а при увеличении дозы – удлинено, мы использовали полиномиальную кривую, коэффициент аппроксимации которой также оказалась высоким – 0,9734.

Следовательно, можно с высокой степенью достоверности утверждать, что существует линейная зависимость между дозой T<sub>4</sub> и ускорением ЛПО в тромбоцитах, и такая же зависимость между дозой T<sub>4</sub> с одной стороны, уровнем ПДФ и спонтанной агрегации тромбоцитов – с другой.

Показатель общей свертывающей активности крови АВР при малых дозах T<sub>4</sub> укорачивается, отражая активацию, при больших – удлиняется, отражая снижение свертывающей активности.

При повторном введении T<sub>4</sub> (см. выше) наблюдали вначале укорочение АВР, затем - удлинение. В сочетании с результатами рассматриваемых опытов это позволяет утверждать, что первичный эффект T<sub>4</sub> на гемостаз - повышение общей свертываемости крови, гипокоагулемия же – явление вторичного порядка. Вторичная гипокоагулемия с наибольшей вероятностью обусловлена потреблением факторов свертывания, вызванным повышением интенсивности НВСК. О наличии потребления свидетельствует рост содержания продуктов ВТФ (РКМФ, ПДФ и D-димеров), более заметный при увеличении дозы или длительности введения T<sub>4</sub>.

О том, что гипокоагулемии может быть следствием потребления, свидетельствуют еще и снижение количества тромбоцитов в периферической крови, а также появление гипофибриногенемии в тех сериях опытов, где пробы брали через разные промежутки времени после введения большой дозы T<sub>4</sub> (35 мг/кг) – это отражено данными экспериментов (рис. 18), где видно, что с увеличением длительности наблюдений степень тромбоцитопении и гипофибриногенемии нарастает.

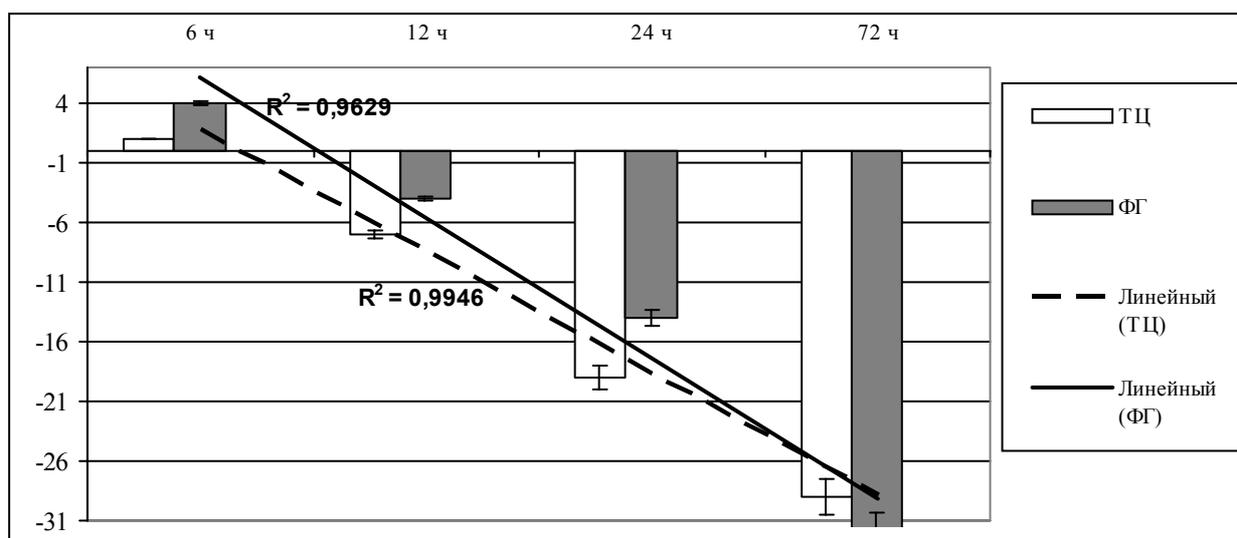


Рисунок 18. Изменения содержания тромбоцитов и фибриногена (в % к контролю) в разные сроки (абсцисса) после однократного введения  $T_4$  (35 мг/кг).

Динамика снижения содержания тромбоцитов и фибриногена описывается линейным графиком с высокой степенью аппроксимации (коэффициенты размещены на рисунке рядом с трендами).

Выше показано, что нет четких различий в сроках активации тромбоцитов и гемокоагуляции, но выявилось, что активация ЛПО и снижение АОП возникают раньше и степень их изменения значительнее, чем изменения гемостаза или активности тромбоцитов. То, что  $T_4$  активирует ЛПО в тромбоцитах (рис. 14, 17), согласуется с результатами изучения ЛПО в миокарде после введения  $T_4$  [Ф.З.Меерсон, 1981] и в гепатоцитах [G.Sadani e.a., 1996, 1997]. По данным А.И.Волкова [1999] введение  $T_4$  активирует ЛПО и в плазме - коллекторе продуктов, вырабатываемых клетками крови и эндотелиоцитами.

Рассмотренные результаты экспериментов позволяют выделить (в соответствие с задачами исследований) следующее:

- угнетение функции ЩЖ тиреостатиками замедляет ЛПО и повышает АОП, что сопровождается ограничением агрегации тромбоцитов, интенсивности ВТФ, и снижением общей свертывающей активности крови;

- при имитации повышенной активности ЩЖ введением  $T_4$  активируется ЛПО, усиливается агрегация реакция высвобождения тромбоцитов, ускоряется НВСК, возникают фазные сдвиги общей свертывающей активности.

Ведущим сдвиг является ускорение ЛПО, и это соответствует представлению о роли ЛПО в поддержании гемостатического потенциала [С.Л.Галян, 1993; А.Ш.Бышевский и др., 2004, 2006; Е.А.Матейкович, 2006] и значении тромбоцитов как клеток, реализующих связь ЛПО-гемостаз [В.Г.Соловьев, 1997; А.А.Нелаева, 1997; Л.С.Лошкарёва, 1999; В.П.Мищенко и др., 2005].

Является ли инициатором гемостатических сдвигов, вызываемых изменением уровня тиреоидных гормонов, тромбоцитарный или коагуляционный компонент гемостаза? На это ответить сложно, так как на всех этапах опытов с введением  $T_4$  оба компонента оказываются активированными. Вместе с тем, высокая степень высвобождения ф.  $P_4$  при введении  $T_4$  и раннее появление этого сдвига позволяют считать, что эффекты  $T_4$  на гемостаз реализуются по следующей цепи: **активация ЛПО → активация**

**тромбоцитов → усиленный выброс ф. P<sub>4</sub> (в меньшей мере ф. P<sub>3</sub>) → активация коагуляционного компонента гемостаза (ускорение НВСК) → гипокоагулемия потребления.** Это предположение согласуется с данными М.К.Умутбаевой [2004, 2005] и Р.Г.Алборова [2006], показавших, что при разных экспериментальных ситуациях, сопровождающихся ускорением ВТФ в крови, активации свертывания предшествует ускорение ЛПО. То же показано в акушерстве [Н.Б.Баклаева, 2005; Н.Н.Арлозорова, 2006] и в урологии [С.Н.Миневцев, 2005, 2006] Анализ гемоста-тических сдвигов *in vivo* при введении тромбина в кровотоки на фоне изменений функций ЩЖ позволил нам уточнить, в какой мере от её активности зависит толерантность к тромбину, т.к. мы нашли, что при гипо-, гипертиреозе и тиреотоксикозе система гемостаза неодинаково реагирует на экзогенную гипертромбинемию (рис. 19). На введение тромбина животные, пребывающие в состоянии гипотиреоза, реагируют развитием тромбоцитопении и гипофибриногенемии менее заметно, чем контрольные. На фоне гипертиреоза степень изменения этих показателей выше, чем в контроле. Особенно резкие сдвиги наблюдаются у животных с тиреотоксикозом.

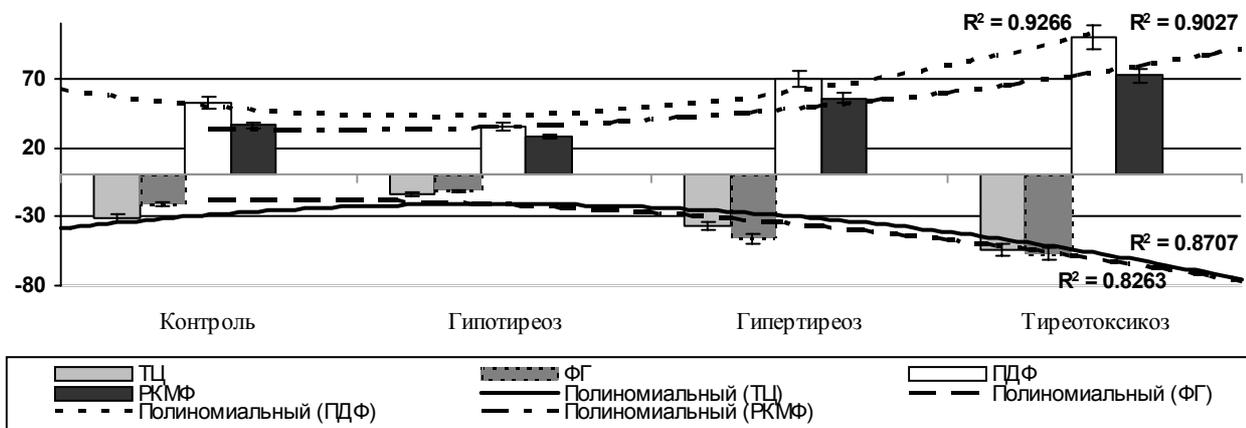


Рисунок 19. Степень изменения (в % к контролю) количества тромбоцитов /ТЦ/, плазменного содержания фибриногена /ФГ/, ПДФ и РКМФ через 0,5 ч после введения тромбина (активность – 25 с, 1 мл/кг) на фоне гипо-, гипертиреоза и тиреотоксикоза

Степень прироста содержания маркеров ВТФ (РКМФ и ПДФ) ниже, чем у контрольных животных при гипотиреозе и значительно выше на фоне гипертиреоза. Еще больше выросли эти показатели на фоне тиреотоксикоза.

Следовательно, реакция, вызываемая внутривенным введением тромбина в субтоксической дозе, наиболее благоприятна при гипотиреозе (толерантность повышена), менее благоприятна – при гипертиреозе и крайне неблагоприятна при тиреотоксикозе, когда введение тромбина вызывает выраженную гипофибриногенемии и тромбоцитопению потребления.

Кроме того, эти опыты с помощью нового подхода подтвердили, что гипокоагулемия при гипертиреозе или тиреотоксикозе - следствие потребления прокоагулянтов, а не результат снижения свертывающей активности под влиянием Т<sub>4</sub>, как это считали ранее. В пользу сказанного заметим, что М.И.Мамиконян и др. [1969], N.Farid e.a. [1976] находили при введении тиреогормонов рост содержания фибриногена и ф. VIII в плазме крови – признаки активации гемостаза, которую и мы наблюдали в ранние сроки после введения Т<sub>4</sub>.

Используя новый количественный метод оценки толерантности к тромбину, мы нашли, что на фоне введения тиреостатика (6-МТУ, вызывающего глубокий ги-

потиреоз) толерантность увеличивается к 15 дню на 39% относительно здоровых животных, а на фоне столько же длившегося введения  $T_4$  толерантность к тромбину составила лишь 25 % от свойственной интактным крысам.

Таким образом, с увеличением дозы степень активации тромбоцитов и ускорения ВТФ нарастает, а с уменьшением дозы падает. Это объясняет более выраженную степень гипокоагулемии потребления при введении больших доз  $T_4$ : растет степень активации НВСК и, как следствие, увеличивается потребление факторов свертывания (в наших наблюдениях – тромбоцитов и фибриногена).

То, что введение  $T_4$  активирует ЛПО в тромбоцитах пропорционально дозе, а активация коагуляционного гемостаза отстает во времени, подтверждает данные о том, что связь ЛПО-гемостаз - двусторонняя [В.П.Мищенко, 1981; А.Ш.Бышевский, 1996; И.А.Дементьева, 1998] и то, что тромбоцитам принадлежит важная роль в реализации этой связи, как допускали ранее на основании косвенных данных [С.Л.Галян, 1993; И.В.Селиванова, 1994; В.Г.Соловьев, 1997].

Далее представлялось важным выяснить, зависит ли реакция гемостаза на  $T_4$  от исходного состояния ЛПО в тромбоцитах.

*Общая свертываемость крови, содержание маркеров ВТФ, активность тромбоцитов, ЛПО, АОП и толерантность к тромбину у крыс с гипертиреозом на фоне воздействия, угнетающего или активирующего ЛПО в тромбоцитах.*

Вводя крысам  $T_4$  на фоне предварительного угнетения ЛПО и повышения АОП антиоксидантом (селмевитом) мы нашли (рис.20), что, как и в других наших опытах,  $T_4$  активировал ЛПО, агрегацию и снижал АОП тромбоцитов, ускорял ВТФ, снижал общую свертываемость. Введение селмевита вызывало противоположно направленные изменения, особенно показателей ЛПО и АОП.

При одновременном введении  $T_4$  (активатора ЛПО) и селмевита (ингибитора ЛПО) изменения заняли промежуточное положение между теми, которые находили при введении только  $T_4$  или только селмевита. Ограничение влияния  $T_4$  на ЛПО в тромбоцитах при торможении его селмевитом, и сопряженное с этим ограничение коагуляционных сдвигов указывает на роль липидпероксидации в реализации эффекта  $T_4$  на гемостаз.

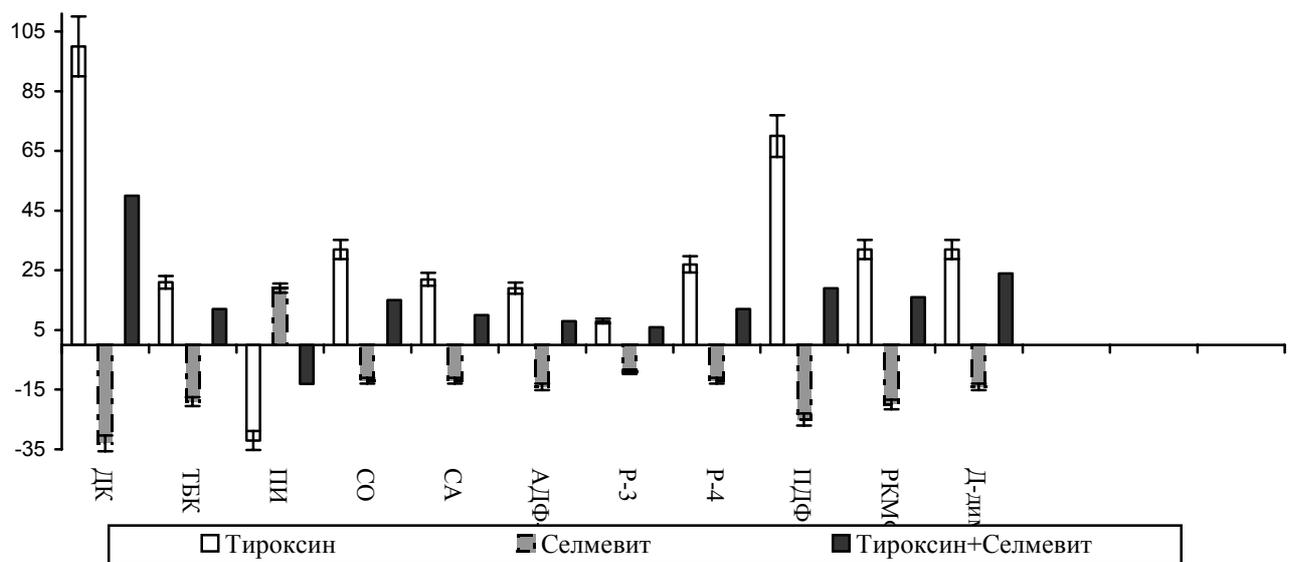


Рисунок 20. Изменения (в % к контролю) ЛПО, АОП в тромбоцитах, их активности и содержания маркеров ВТФ при введении  $T_4$  и селмевита порознь и одновременно

Это же подтверждается данными, которые мы получили в опытах с введением  $T_4$  на фоне прооксиданта (ацетата свинца) - рис. 21. Здесь видно, что у животных с ускоренной свинцом ЛПО эффект  $T_4$  усилился: содержание липидпероксидов выросло в 2 раза заметнее, чем при введении только  $T_4$ , заметнее удлинился ПИ и увеличилась СО. Значительнее стали сдвиги активности тромбоцитов, сдвиги содержания РКМФ, ПДФ и D-димеров, повысилась и степень гипокоагулемии.

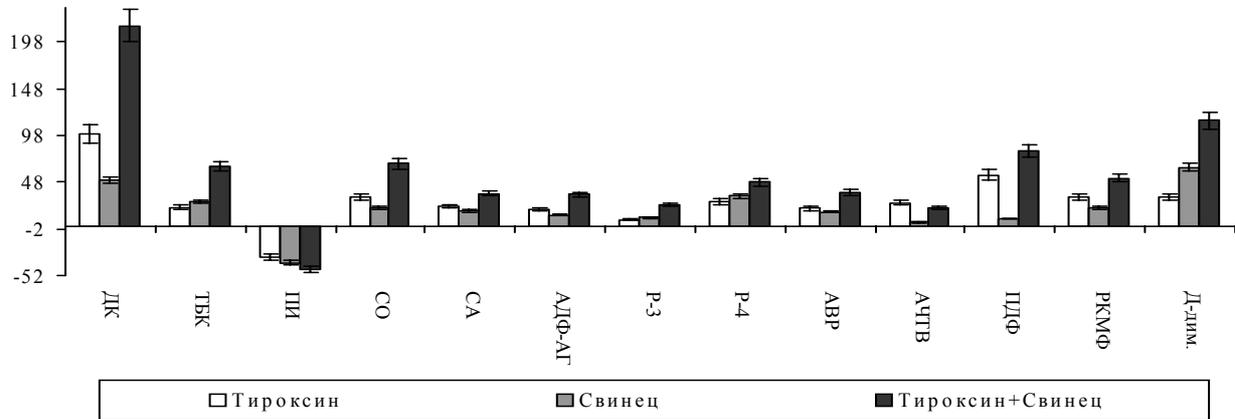


Рисунок 21. Изменения (в % к контролю) показателей ЛПО, АОП в тромбоцитах, их активности и уровня маркеров ВТФ при введении  $T_4$  и свинца порознь и одновременно

Для объективной оценки типа кооперации эффектов свинца и  $T_4$  использовали математический анализ, позволяющий дифференцировать в действии двух факторов (здесь двух активаторов ЛПО и гемостаза) синергизм, антагонизм или суммацию. Уравнение, представленное ниже [Э.Уэбб, 1966], может отличаться знаком (=, < или >), соединяющим его левую и правую части:

**I.**  $\alpha_{1,2} = (\alpha_1 + \alpha_2) - (\alpha_1 \times \alpha_2)$ ; **II.**  $\alpha_{1,2} < (\alpha_1 + \alpha_2) - (\alpha_1 \times \alpha_2)$ ; **III.**  $\alpha_{1,2} > (\alpha_1 + \alpha_2) - (\alpha_1 \times \alpha_2)$

В этом уравнении  $\alpha_1$  - парциальный эффект  $T_4$  (одного активатора),  $\alpha_2$  - парциальный эффект свинца (2-го активатора),  $\alpha_{1,2}$  - эффект  $T_4$  и свинца (двух активаторов, вводимых одновременно). Значение  $\alpha$  - частное деления показателя степени активации в опыте на тот же показатель в контроле, вычтенное из единицы. Результат, соответствующий уравнению I, - признак суммации, уравнению II - антагонизма и уравнению III - синергизма. В результате выполненных расчетов мы получили такие результаты для изучавшихся нами тестов:

- для ДК:  $0,71 = 0,32 + 0,57 - 0,18$  (суммация эффектов свинца и  $T_4$ )
- для ТБК:  $0,37 = 0,30 + 0,12 - 0,04$  (суммация эффектов свинца и  $T_4$ )
- для ПИ:  $0,70 < 0,39 + 0,39 - 0,06$  (антагонизм эффектов свинца и  $T_4$ )
- для СО:  $0,16 = 0,09 + 0,08 - 0,0$  (суммация эффектов свинца и  $T_4$ )
- для СА:  $0,64 > 0,54 + 0,0 - 0,0$  (синергизм эффектов свинца и  $T_4$ )
- для АДФ-АГ:  $0,24 = 0,14 + 0,11 - 0,00$  (суммация эффектов свинца и  $T_4$ )
- для P3:  $0,21 > 0,03 + 0,02 - 0,01$  (синергизм эффектов свинца и  $T_4$ )
- для P4:  $0,61 = 0,46 + 0,22 - 0,03$  (суммация эффектов свинца и  $T_4$ )
- для АВР:  $0,09 = 0,6 + 0,02 - 0,0$  (суммация эффектов свинца и  $T_4$ )
- для АЧТВ:  $0,35 = 0,31 + 0,02 - 0,00$  (суммация эффектов свинца и  $T_4$ )
- для ПДФ:  $0,44 = 0,38 + 0,12 - 0,006$  (суммация эффектов свинца и  $T_4$ )
- для РКМФ:  $0,51 = 0,29 + 0,30 - 0,08$  (суммация эффектов свинца и  $T_4$ )
- для D-димеров:  $0,52 = 0,30 + 0,29 - 0,07$  (суммация эффектов свинца и  $T_4$ )

Таким образом, эффекты  $T_4$  и свинца на ЛПО и другие показатели **суммируются**. Исключение - влияние на ПИ, где  $T_4$  и свинец выступают как **антагонисты** (видимо, это обусловлено тем, что длительность ПИ определяется многими антиоксидантными компонентами, и за взаимодействие с какими-нибудь из них исследуемые агенты конкурируют). Второе исключение – **синергизм** во влиянии  $T_4$  и свинца на СА тромбоцитов и на высвобождение ф.  $P_3$ . Это можно объяснить так: ф.  $P_3$  («тромбоцитарный тромбопластин») – фрагмент плазматической мембраны тромбоцита липопротеидной природы [Д.М.Зубаиров, 1978; 2000: А.Ш.Бышевский и др., 1993; В.П.Балуда и др. 1995]. Активация ЛПО повышает проницаемость мембран, а при значительном усилении вызывает их деструкции [Е.Б.Бурлакова 1975, 1999]. Суммарный эффект  $T_4$  и свинца на ЛПО может сопровождаться выраженными изменениями в мембране, следовательно, и непропорциональным ускорением агрегации тромбоцитов и высвобождения ф.  $P_3$ .

Связан ли защитный эффект антиоксиданта селмевита с его специфическими свойствами (свойствами витаминов), а не только с антиоксидантной активностью? Ответ на этот вопрос получен в опытах: крысам вместо селмевита вводили в нарастающих дозах ДМ – синтетический антиоксидант без витаминных свойств. Оказалось (рис. 22), что он дозависимо ограничивает эффекты  $T_4$  примерно в такой же степени, как селмевит.

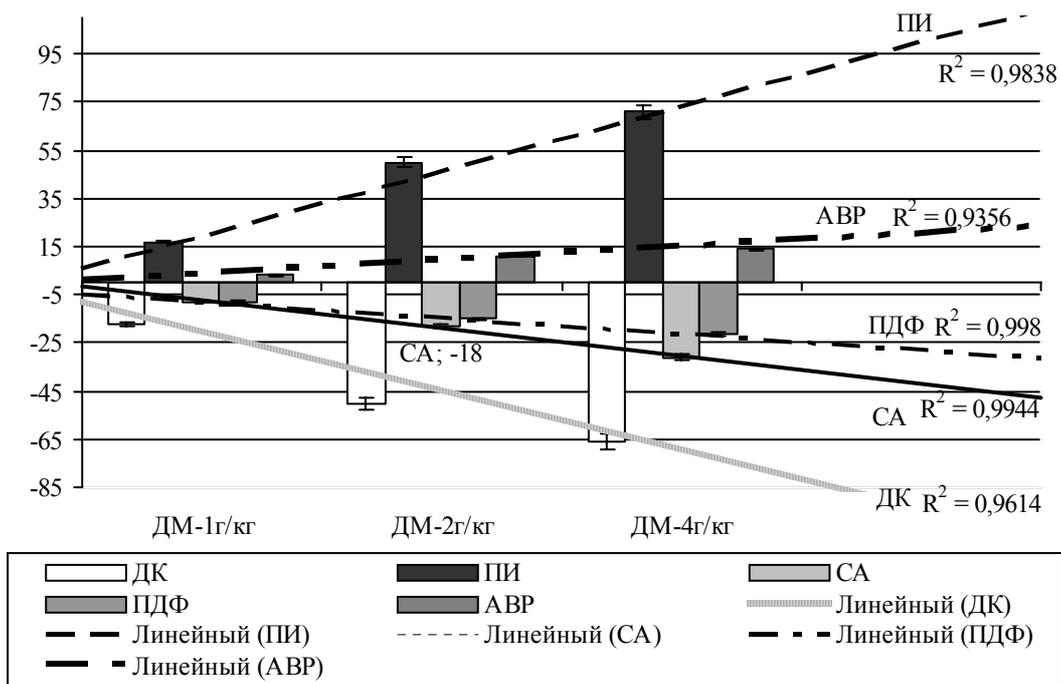


Рисунок 22. Степень изменения (в % от контроля показателей ЛПО, АОП, активности тромбоцитов и ВТФ от дозы димефосфона /ДМ/

Дозависимость эффекта ДМ практически линейна - тренды всех показателей аппроксимированы с высокой степенью достоверности (см. на рис. 22 коэффициенты  $R^2$ ), особенно для ДК и ПИ - коэффициенты аппроксимации близки к единице. Показатель интенсивности ВТФ (содержание ПДФ) примерно в той же мере и с той же достоверностью зависят от дозы ДМ (данные о содержании ТБК, РКМФ и D-димеров, об АЧТВ и СО не приведены – их изменения имели тот же характер, что соответствующие по информативности тесты – ДК, ПДФ, АВР и ПИ).

В итоге этот эксперимент выявил высокую степень достоверности сдвигов, указывающих на прямую зависимость между интенсивностью ЛПО в тромбоцитах и степенью их активации, а также на прямую зависимость между степенью активации тромбоцитов и степенью гипокоагулемии.

*Влияние  $T_4$  на эффекты ингибиторов трансформации арахидоновой кислоты при изменении ЛПО в тромбоцитах.* Ингибиторы фосфолипазы (мепакрин), циклооксигеназы (аспирин) или тромбосансинтазы (дазоксiben) ограничивают ЛПО и повышают АОП в тромбоцитах, снижая их коагуляционную активность [И.В.Ральченко, 1998; И.А.Дементьева, 1998; Р.Г.Алборов, 2001]. Это послужило основанием для проведения экспериментов, позволивших установить, как влияет  $T_4$  на фоне ингибиторов, вводимых в дозах  $I_{50\%}$  (сопоставимые дозы)

Анализ количественных данных о влиянии ингибиторов превращения арахидоновой кислоты на эффекты  $T_4$  (рисунки 23-27), позволил установить, что содержание ДК в ответ на введение  $T_4$  на фоне свинца резко увеличивается (на 360 %); мепакрин и дазоксiben ограничивают прирост уровня ДК в этих условиях примерно одинаково (прирост составил 260 и 280 % соответственно). На фоне аспирина ограничение заметнее – прирост составляет лишь 225%. Все эти отличия (рис. 23), как видно из значений доверительных интервалов, достоверны. Следовательно, ингибиторы превращений арахидоновой кислоты, особенно аспирин, ограничивают способность  $T_4$  активировать ЛПО в тромбоцитах.

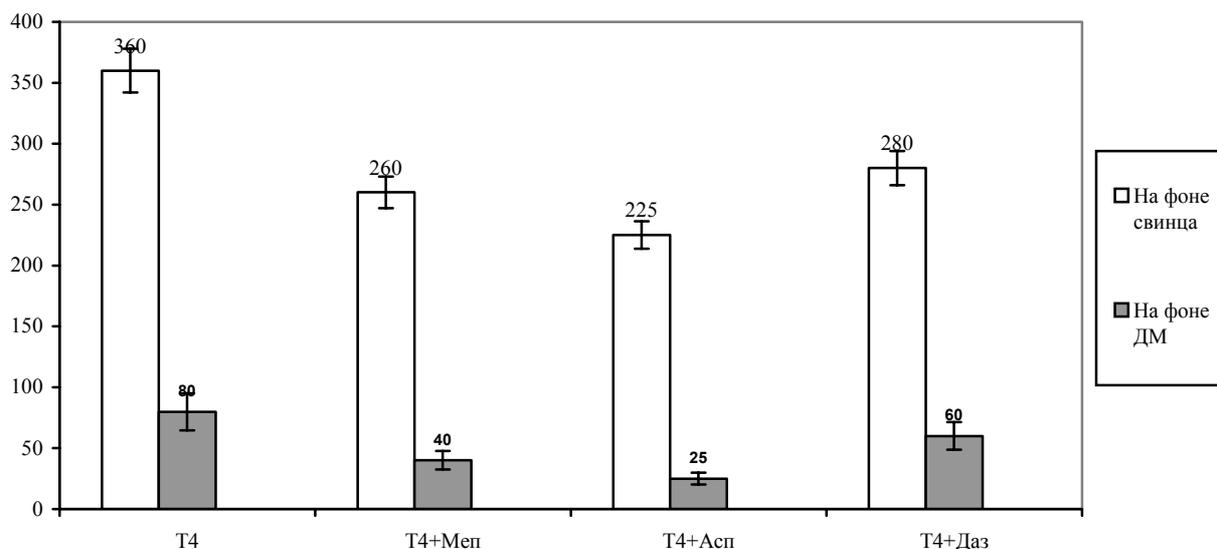


Рисунок 23. Изменения (в % к контролю) содержания ДК в тромбоцитах при введении  $T_4$  на фоне мепакрина (Меп), аспирина (Асп) или дазоксибена (Даз) у животных, получавших предварительно свинец или димефосфон (ДМ)

Изменения СА при введении мепакрина таковы (рис. 24): 1. Резкое увеличение при введении  $T_4$  на фоне свинца и ограничение прироста СА на фоне мепакрина и дазоксибена совместно со свинцом; 2. Ещё более значительное ограничение на фоне аспирина со свинцом; 3. При введении на фоне ингибиторов превращений арахидоната и димефосфона способность  $T_4$  активировать СА значительно ограничена, особенно на фоне аспирина и димефосфона (СА оказывается ниже, чем у контрольных крыс, т.е. суммарный дезагрегантный эффект аспирина и димефосфона заметнее, чем проагрегантный эффект  $T_4$ ).

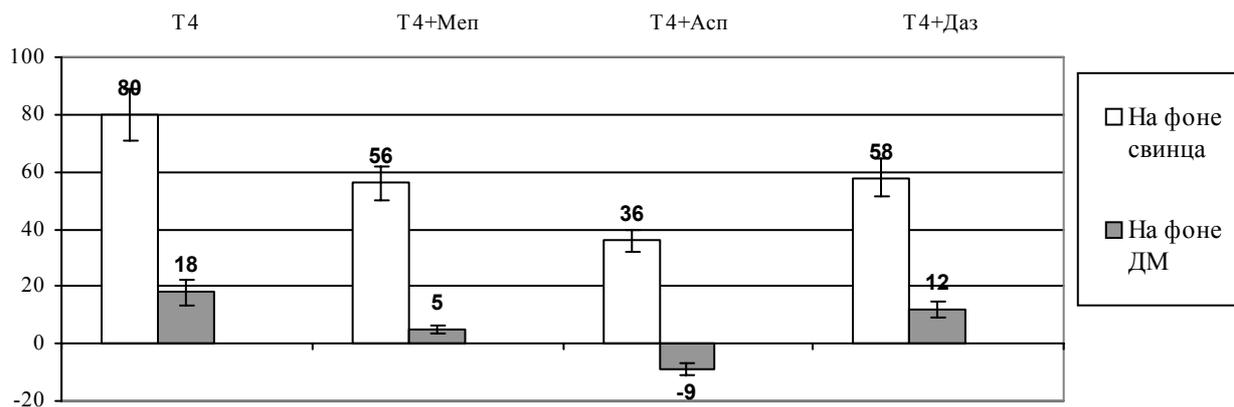


Рисунок 24. Изменения СА (в % к контролю) тромбоцитов при введении T<sub>4</sub> на фоне мепакрина (Меп), аспирина (Асп) и дазоксибена (Даз) у крыс, получавших предварительно свинец или димефосфон (ДМ)

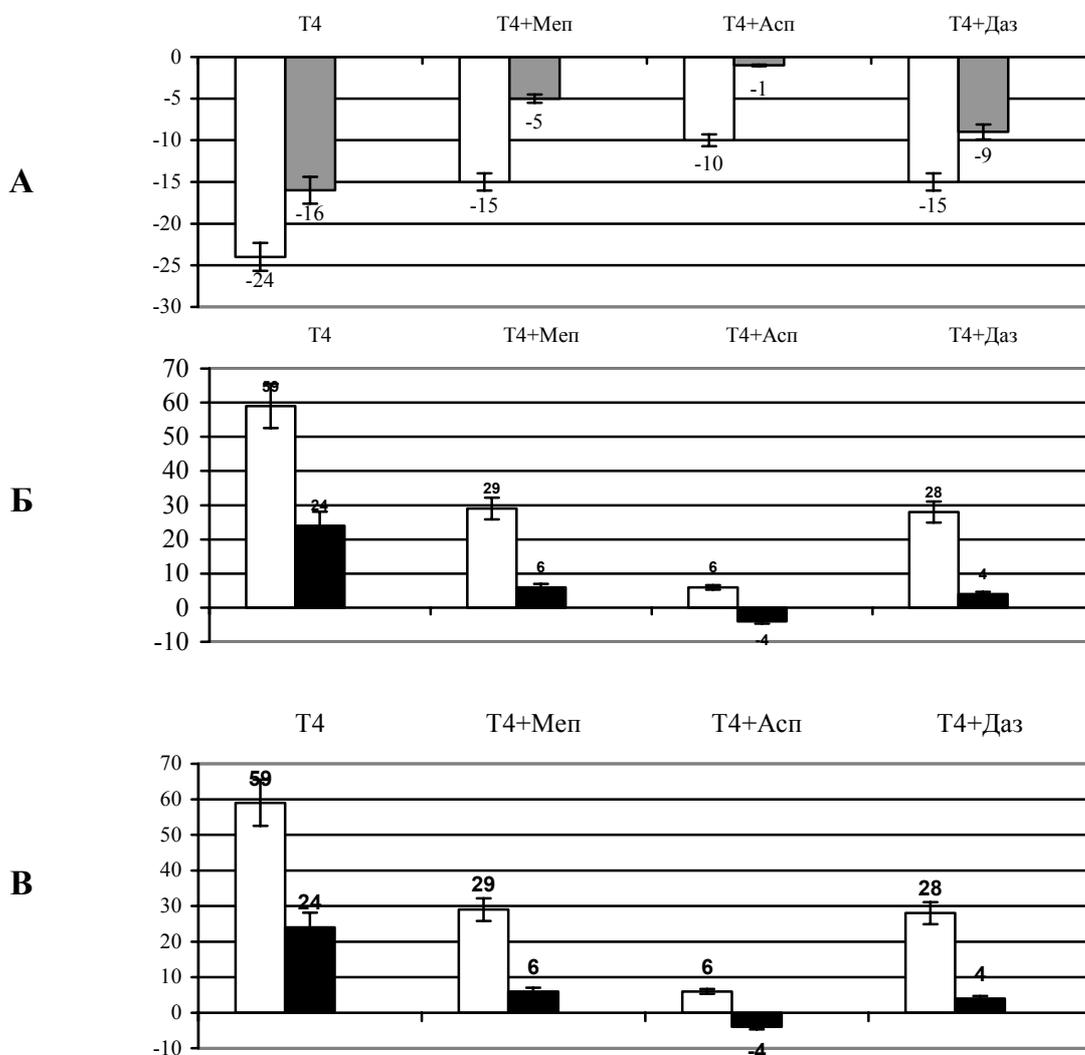


Рисунок 25. Изменения АВР (А), ПДФ (Б) и РКМФ (В) в % относительно контроля при введении тироксина (Т<sub>4</sub>) на фоне мепакрина (Меп), аспирина (Асп) или дазоксибена (Даз) у крыс, получавших предварительно свинец или димефосфон (ДМ)  
 Обозначения: светлые столбики – на фоне свинца, темные – на фоне ДМ

На рис. 25 А видно, что показатель общей свертываемости крови (АВР) сокращается заметно при введении  $T_4$  на фоне свинца, и менее заметно – на фоне ДМ. При введении  $T_4$  на фоне мепакрина, аспирина или дазоксибена крысам, получавшим свинец, сдвиг ограничивается, что ещё заметнее на фоне ДМ. На фоне аспирина ограничение эффекта  $T_4$  выше, чем на фоне других ингибиторов превращения арахидоната.

Аналогичны по направленности изменения содержания продуктов взаимодействия тромбин-фибриноген – ПДФ (рис. 25 Б) и РКМФ (рис. 25 В):

- тироксин повышает содержание этих продуктов в крови, особенно при введении на фоне свинца, и в меньшей степени - на фоне димефосфона;

- мепакрин, дазоксiben и особенно аспирин (ингибиторы фосфолипазы, тромбоксансинтазы и циклооксигеназы соответственно) ограничивают эти эффекты тироксина особенно заметно на фоне ДМ.

**Заключая обсуждение, выделим главное.** Наблюдения над больными с ДТЗ свидетельствуют, что у пациентов с высоким содержанием в крови  $T_3$  и  $T_4$ , что характерно для этого заболевания, наряду со снижением общей свертывающей активности крови, обнаруживается повышение агрегации тромбоцитов и ускорение, реакции высвобождения и НВСК, признаки активации ЛПО и снижения АОП в тромбоцитах; степень этих сдвигов становится значительнее с повышением уровня тиреоидных гормонов в крови.

Экспериментальные наблюдения позволили установить, что:

- на ранних этапах введения  $T_4$  активируются тромбоциты (растет агрегация и ускоряется реакция высвобождения), позднее повышается общая свертывающая активность крови, сменяющаяся при длительном введении  $T_4$  снижением общей свертываемости и нарастанием признаков интенсификации ВТФ;

- увеличение коагуляционной активности тромбоцитов, степень активации ЛПО, а также снижения в них АОП усиливаются с увеличением дозы  $T_4$ .

С помощью ранее неиспользовавшихся в этих целях моделей (гипо-, гипертиреоз и тиреотоксикоз) выявляется прямая зависимость между степенью активации ЛПО, снижением АОП в тромбоцитах с одной стороны, и ростом их коагуляционной активности – с другой, а также то, что торможение ЛПО антиоксидантами уменьшает коагуляционную активность тромбоцитов.

Показано, что вызываемую введением  $T_4$  активацию тромбоцитов ограничивают ингибиторы превращения арахидоновой кислоты, и что эффект этих ингибиторов проявляется с большей силой на фоне предварительного угнетения ЛПО антиоксидантами; что комплексный антиоксидант селмевит, содержащий ловушки свободных радикалов, протектор сульфгидрильных групп и компонент ферментов-антиоксидантов (селен), ограничивает ЛПО в тромбоцитах и что селмевит может использоваться как неспецифическое средство коррекции гемостатических сдвигов, вызываемых повышенным уровнем тиреоидных гормонов в кровотоке, а также то, что селмевит целесообразно использовать как дополнительный компонент терапии при оперативном вмешательстве по поводу ДТЗ для ограничения интенсивности гемостатических сдвигов после операции и для ускорения восстановления обнаруживающихся после операции гемостатических отклонений.

## ВЫВОДЫ

1. У больных диффузным токсическим зобом активированы процессы липидпероксидации, снижены антиоксидантный потенциал тромбоцитов и общая свертываемость крови, повышена коагуляционная активность тромбоцитов и плазменное содержание маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген, т.е. ускорено непрерывное внутрисосудистое свертывание крови (НВСК).

2. Активация тромбоцитов, содержание маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген, ускорение липидпероксидации и снижение антиоксидантного потенциала значительно при тяжелой форме тиреотоксикоза с более высоким содержанием три- и тетраiodтиронина, и приближаются к донорским величинам при восстановлении эутиреоидного состояния.

3. При медикаментозном достижении эутиреоза субтотальная резекция щитовидной железы вновь приводит к гемостатическим сдвигам того же характера, к активации ЛПО и снижению антиоксидантного потенциала тромбоцитов.

4. Дополнение обычной терапии селмевитом ограничивает изменения липидпероксидации, антиоксидантного потенциала, а также гемостатические сдвиги к концу предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде, к концу послеоперационного периода интенсивность липидпероксидации оказывается ниже, а антиоксидантный потенциал выше, чем у здоровых доноров, снижается у больных и объем интраоперационной кровопотери.

5. У больных диффузным токсическим зобом для суждения об изменениях интенсивности непрерывного внутрисосудистого свертывания крови наиболее информативны показатели содержания ПДФ, РКМФ и D-димеров, АВР и АЧТВ. Величины этих показателей к моменту выписки больных не нормализуются, но при назначении селмевита приближаются к донорским значениям.

6. При введении животным мерказолила или 6-метилтиоурацила, пропорционально степени гипотиреоза замедляется липидпероксидация, растет антиоксидантный потенциал, агрегация и реакция высвобождения тромбоцитов, снижаются общая свертываемость крови и содержание маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген в плазме.

7. При введении тетраiodтиронина в дозах, вызывающих гипертиреоз, дозозависимо ускоряется липидпероксидация в тромбоцитах, их коагуляционная активность, ускоряется и взаимодействие тромбин-фибриноген, т.е. непрерывное внутрисосудистое свертывание крови.

8. При гипотиреозе увеличивается, а при гипертиреозе – снижается толерантность животных к тромбину пропорционально степени гипо- или гипертиреоза; антиоксиданты (селмевит или димефосфон), ограничивая активацию липидпероксидации, поддерживают антиоксидантный потенциал, уменьшают гемостатические сдвиги, вызываемые тетраiodтиронином, а прооксидант (свинец) эти сдвиги усугубляет.

9. Тетраiodтиронин вызывает на уровне общей свертываемости крови гиперкоагулемию, сменяющуюся гипокоагулемией потребления; длительность гиперкоагулемической фазы сокращается с увеличением дозы гормона. Инициатор гиперкоагулемической фазы - активация коагуляционных свойств тромбоцитов, зависящая от интенсивности липидпероксидации, повышаемой тетраiodтиронином ещё до появления гемостатических сдвигов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наряду с малой коагулограммой, выполняющейся обычно неспециализированными клинико-диагностическими лабораториями, перед оперативным вмешательством, рекомендуется при обследовании больных ДТЗ определять содержание ПДФ, РКМФ и D-димеров (хотя бы одного из них), увеличение которых обнаруживается при тиреотоксикозе практически у всех больных.
2. Целесообразно назначать больным ДТЗ селмевит с первых дней госпитализации (по 1 табл. 2 раза в день), наряду с обычными медикаментозными средствами предоперационной подготовки, направленной на восстановления эутиреоидного состояния.
3. Селмевит или димефосфон можно использовать в экспериментальных исследованиях для моделирования состояний с низкой интенсивностью ЛПО в тромбоцитах, что необходимо при изучении зависимости эффекта каких-либо воздействий от состояния липидпероксидации.
4. Для контроля состояния ЛПО тромбоцитов в условиях эксперимента можно ограничиваться определением содержания диеновых конъюгатов, наряду с определением периода индукции или скорости окисления, а для контроля за прокагулянтной активностью тромбоцитов можно ограничиваться оценкой спонтанной агрегации, заметно активирующейся у всех больных ДТЗ и также при экспериментальном тиреотоксикозе.
5. Целесообразно продолжить изучение эффектов селмевита и других природных антиоксидантов в качестве неспецифических средств ограничения гемостатических нарушений у больных с гипертиреозом (тиреотоксикозом).

### Список опубликованных работ (по теме диссертации)

#### *Статьи в сборниках, журнальные статьи*

1. Гемостатические сдвиги при разных тиреоидных состояниях в зависимости от интенсивности процессов перекисного окисления липидов / Г.А.Сулкарнаева и др. //В сб. «Теория и методология современного научного исследования Тюменского региона» (Тюмень). – 2003. – С.119-120
2. Влияние половых стероидов (этинилэстрадиола и левоноргестрела) на взаимодействие тромбин-фибриноген /А.Ю.Рудзевич, Е.М.Шаповалова, Г.А.Сулкарнаева и др. //Там же – С.121-122
3. Комплексный антиоксидант селмевит в коррекции нарушений свертывания крови при диффузном токсическом зобе /Г.А.Сулкарнаева // Аллергология и иммунология (М.). – 2004. – 5. - 3. – С.505-506
4. Непрерывное внутрисосудистое свертывание крови и липопероксидация при некоторых нарушениях функции щитовидной железы /Г.А.Сулкарнаева // Успехи современного естествознания (М.). - 2004. – 6. – С. 76
5. Связь липидпероксидации и гемостаза, вторичность гипокоагуляционных сдвигов при гипертиреозе / Г.А.Сулкарнаева //Фундаментальные исследования (М.).- 2004.-5.- С.131-132
6. Зависимость взаимодействия тромбин-фибриноген от состояния липопероксидации /Г.А.Сулкарнаева // Медицинская наука и образование Урала (Тюмень).- 2004.- 3-4.- С.25-28
7. Гемостаз, взаимодействие тромбин-фибриноген и липопероксидация при гипотиреозе /П.Я.Шаповалов, Г.А.Сулкарнаева //Фундаментальные исследования (М.).-2005-2. - С.38 -39
8. Непрерывное внутрисосудистое свертывание крови и липопероксидация при глубоком гипертиреозе / Г.А.Сулкарнаева // Медицинская наука и образование Урала (Тюмень).– 2004. – 3-4. – С.202
9. Липопероксидация и гемостаз: взаимодействие и механизмы /Г.А.Сулкарнаева, П.Я.Шаповалов, С.Л.Галян и др.//Аллергология и иммунология (М.).-2004.-т.5. -№ 3.- С. 501

10. Щитовидная железа, гемостаз и перекисное окисление липидов /А.Ш.Бышевский, П.Я.Шаповалов, Г.А.Сулкарнаева и др. //Забайкальский медицинский вестник (Чита). 2004. - 4. - С. 24-28
11. Методика количественного определения толерантности животных к тромбину /Г.А.Сулкарнаева, П.Я.Шаповалов, и др. //Современные наукоёмкие технологии (М.). -2004.-5.- 70-71
12. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита в клетках крови здоровых людей разного возраста /В.А.Полякова, Е.А.Винокурова, Г.А.Сулкарнаева и др. //Клиническая лабораторная диагностика (М.). – 2004. – 9. – С.81
13. Липопероксидация и индикаторы взаимодействия тромбин-фибриноген /А.Ш.Бышевский, С.Л.Галян, П.Я.Шаповалов, Г.А.Сулкарнаева и др. // Тромбоз, гемостаз и реология (М.). – 2004. – 3. – С.41-45
14. Связь между влиянием витаминов на гемостаз и их антиоксидантной активностью /П.Я.Шаповалов, Г.А.Сулкарнаева, Н.Н.Зороастрова и др. Медицинская наука и образование Урала. - 2005. – 39 (5). – С.90-91
15. Связь толерантности к тромбину с показателями интенсивности непрерывного внутрисосудистого свертывания крови и липидпероксидации /А.Ш.Бышевский, С.Л.Галян, Г.А.Сулкарнаева и др. //Медицинская наука и образование Урала. - 2005. – 39 (5). – С.25
16. Продукты взаимодействия тромбин-фибриноген в плазме крови у больных с синдромом гипероксидации /Г.А.Сулкарнаева // Нижегородский медицинский журнал. - Специальный выпуск № 2 «Здравоохранение Приволжского федерального округа». - 2005. - 2. - С.101-106
17. Плазменное содержание индикаторов взаимодействия тромбин-фибриноген как показатель толерантности к тромбину /А.Ш.Бышевский, С.Л.Галян, ... Г.А.Сулкарнаева и др. //Вестник Уральской медицинской академической науки (Екатеринбург).–2005.–1.– С.40-46
18. Маркеры взаимодействия тромбин-фибриноген и толерантность к тромбину в связи с липидпероксидацией / Г.А.Сулкарнаева //Электронная версия журнала «Экология человека» (Архангельск). – 2006. – [http:// www.nsmu.ru/nauka\\_sgmu/tio/eco\\_human/](http://www.nsmu.ru/nauka_sgmu/tio/eco_human/)
19. Непрерывное внутрисосудистое свертывание крови и функциональная активность щитовидной железы / Г.А.Сулкарнаева // Вестник Уральской медицинской академической науки (Екатеринбург). – 2006. -1. – С.108-112
20. Толерантность к тромбину и взаимодействие тромбин-фибриноген в кровотоке при экспериментальной гипофункции щитовидной железы / Г.А.Сулкарнаева //Вестник ТГУ (Тюмень). – 2006. - 5 – С.118-121

*Монография и главы в монографиях*

21. О роли щитовидной железы в регуляции гемостаза /А.Ш.Бышевский, С.Л.Галян, Г.А.Сулкарнаева, П.Я.Шаповалов // М.: Медицинская книга. – 2006. - 95с
22. Краткие сведения о роли тканевого фактора в регуляции свертывания крови /С.Л.Галян, П.Я.Шаповалов, Г.А.Сулкарнаева и др. //глава в книге «О роли щитовидной железы в регуляции гемостаза». – М.: Медицинская книга. – 2006. С. 7-13
23. Гемостаз при дисфункции щитовидной железы / П.Я.Шаповалов, Г.А.Сулкарнаева //глава в книге «О роли щитовидной железы в регуляции гемостаза». – М.: Медицинская книга. – 2006. – С 13-28
24. Является ли гипокоагулемия при гипертиреозе первично возникающим коагуляционным сдвигом? /Г.А.Сулкарнаева // глава в той же книге. - С.28-36
25. Интенсивность взаимодействия тромбин-фибриноген в зависимости от функциональной активности щитовидной железы / Г.А.Сулкарнаева // глава в той же книге. - С.56-72
26. 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». – М.: Медицина. - 2006. - С. 9-12
27. Внутрисосудистое свертывание крови в зависимости от интенсивности ЛПО /Г.А.Сулкарнаева //В той же книге. - С. 58-63

28. Диффузный токсический зоб, ЛПО и внутрисосудистое свертывание крови /Г.А.Сулкарнаева //В той же книге. - С. 70-73
29. Нарушения гемостаза при операциях, выполняемых лапароскопическим путем /Г.А.Сулкарнаева // В кн. «Гемостаз при оперативных вмешательствах в гинекологической практике. - М.: Медицинская книга. - 2006. - С.12-16
30. Гемостазиологические сдвиги до и после выскабливания полости матки /Г.А.Сулкарнаева // Там же. - С.50-58
- Материалы международных и региональных конференций*
31. The commucation between lipidperoxidation and continuous intravascular coagulation of the blood /A.Bishevsky, S.L.Galan, ....G.A.Sulkarnaeva e.a. // International congress on thrombosis, haemostasis, vascular pathology: St.Peterburg, 2004. – P. 9
32. Гипертиреоз и непрерывное внутрисосудистое свертывание крови /Г.А. Сулкарнаева // В кн. Перспективы развития амбулаторно-поликлинической помощи в Тюмени. Тез. докл. II городской научно-практической конф.. – Тюмень: Академия. – 2004. – С.-78-79
33. Гемостаз и липопероксидация: механизмы связи /А.Ш.Бышевский, С.Л.Галян, П.Я.Шаповалов ... Г.А.Сулкарнаева и др. // В кн. Перспективы развития амбулаторно-поликлинической помощи в Тюмени. Тез. докл. II городской научно-практической конф. – Тюмень: Академия. – 2004. – С.48-49
34. Коррекция селмевитом гемостатических сдвигов при некоторых хирургических вмешательствах /А.Ш.Бышевский, С.Л.Галян, П.Я.Шаповалов, .... Г.А.Сулкарнаева и др.// Матер. 2-й Всерос. научной конф. с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». – М.- 2005. – С. 47-48
35. Зависимость эффекта ингибиторов агрегации тромбоцитов от интенсивности липопероксидации /Г.А.Сулкарнаева, И.Е.Попова, П.Я.Шаповалов, Р.Г.Алборов // Сб. научных работ «Естествознание и гуманизм» - Томск: СНМУ. - 2005. – т. 2. – 1 – С. 29-31
36. Роль клеток крови в липидпероксидации / С.Л.Галян, А.Ш.Бышевский ... Г.А.Сулкарнаева и др. //В сб. «Новая идеология в единстве фундаментальной науки и клинической медицины». Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию Самарского ГМУ. - Самара, 2005.- С. 94-98
37. Щитовидная железа и интенсивность взаимодействия тромбин-фибриноген /Г.А.Сулкарнаева // Там же. - С. 380-384
38. Влияние тироксина на эффекты ингибиторов трансформации арахидоновой кислоты в тромбоцитах /Г.А.Сулкарнаева //Сб. тез. Докл. региональной научно-практической конф. «Экологическое образование и здоровый образ жизни» Сургут. - 2005. - С. 135-137
39. Коррекция гемостатических сдвигов в акушерстве, хирургии и эндокринологии антиоксидантами /А.Ш.Бышевский, С.Л.Галян ... Г.А.Сулкарнаева и др. // Матер. Международного симпозиума «Молекулярные механизмы регуляции функции клетки». - Тюмень. - 2005. - С.249-253
40. Толерантность к тромбину при гипо-, гипертиреозе и тиреотоксикозе /Г.А.Сулкарнаева, Е.М.Шаповалова, Э.П.Багумян и др.// Сб. материалов 2-й региональной научно-практической конф. «Экологическое образование и здоровый образ жизни». - Сургут. - 2006. - С. 147-151

#### *Рацпредложения*

1. Способ профилактики гемостазиологических сдвигов при лапароскопических операциях на матке селмевитом /В.А.Полякова, А.Ш.Бышевский ... Г.А.Сулкарнаева и др.// Удостов. на рацпредложение № 6 от 17.09. 2004
2. Способ профилактики гемостазиологических сдвигов при обширных операциях на матке селмевитом / В.А.Полякова, А.Ш.Бышевский ... Г.А.Сулкарнаева и др.// Удостов. на рацпредложение № 5 от 17.09. 2004

## ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

<b>АВР</b>	- активированное время рекальцификации
<b>АДФ-АГ</b>	- АДФ-индуцируемая агрегация
<b>АЧТВ</b>	- активированное частичное тромбопластиновое время
<b>АОП</b>	- антиоксидантный потенциал
<b>ВТФ</b>	- взаимодействие тромбин-фибриноген
<b>Даз</b>	- дазоксiben
<b>ДМ</b>	- димефосфон
<b>ДК</b>	- диеновые конъюгаты
<b>Меп</b>	- мепакрин (только в таблицах и рисунках)
<b>НВСК</b>	- непрерывное внутрисосудистое свертывание крови
<b>ПДФ</b>	- продукты деградации фибрина
<b>ПИ</b>	- период индукции
<b>ЛПО</b>	- липидпероксидация (перекисное окисление липидов)
<b>СА</b>	- спонтанная агрегация
<b>СО</b>	- скорость окисления
<b>T<sub>3</sub></b>	- трийодтиронин
<b>T<sub>4</sub></b>	- тетраидтиронин (тироксин)
<b>ТБК</b>	- ТБК-активные продукты (продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой)
<b>ф. (фф.)</b>	- фактор (факторы)
<b>ЩЖ</b>	- щитовидная железа

СУЛКАРНАЕВА Гульнур Ахмеровна

ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ, ТОЛЕРАНТНОСТЬ  
К ТРОМБИНУ, АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ И ИНТЕНСИВНОСТЬ  
ЛИПИДПЕРОКСИДАЦИИ ПРИ ГИПЕР- И ГИПОТИРЕОЗЕ

03.00.04 – биохимия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Подписано в печать 07.02.2007. Тираж 100 экз.  
Объем 2 п.л. Формат 60x84/16. Заказ 77

---

Технический отдел Тюменской государственной медицинской академии  
625023, ул. Одесская, 54

