

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ДОЗ ВИТАМИНА С НА ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ТРОМБИНУ У НЕСИНТЕЗИРУЮЩИХ ЕГО ЖИВОТНЫХ

Р.Г. Алборов, А.Ш. Бышевский, С.Л. Галян, Л.А. Васильев,
В.В. Кондаков, А.Ю. Рудзевич, Е.М. Шаповалова

ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава, г. Тюмень, robinzon.alborov@mail.ru

Анализ работ о связях витамин С — гемостаз свидетельствует о влиянии дефицита и нагрузок этим витамином на свертывание крови, реализуемом предположительно за счет способности аскорбиновой кислоты изменять интенсивность перекисного окисления липидов. Отмечена необходимость уточнить опытным путем целесообразность использования витамина С для коррекции или предупреждения гипер- или гипокоагулемических состояний.

Ключевые слова: аскорбиновая кислота, липидпероксидация, толерантность к тромбину.

INFLUENCE OF DIFFERENT DOZES OF VITAMIN C ON TOLERANCE TO THROMBIN AT ANIMALS NOT SYNTHESIZING IT(HIM)

R.G. Alborov, A.S. Byshevskij, S.L. Galjan, L.A. Vasil'ev,
V.V. Kondakov, A.J. Rudzevich, E.M. Shapovalova, O.K. Shchetova

GOU VPO TyuGMA Roszdrava, Tyumen, robinzon.alborov@mail.ru

The analysis of works about communications(connections) vitamin C - hemostasis testifies to influence of deficiency and loadings this vitamin on curtailing of the blood, sold presumably due to ability of an ascorbic acid to change intensity lipidperoxidations. Necessity to specify by practical consideration expediency of use of vitamin C in correction or preventions(warnings) hyper-or hypocogulation conditions is marked.

Keywords: ascorbic acid, lipidperoxidacion, tolerance to trombin.

Актуальность вопроса

Есть данные, согласно которым витамины с антиоксидантными свойствами, в их числе и витамин С, ограничивают гиперкоагуляционные сдвиги в гемостазе при состояниях, сопровождающихся оксидативным стрессом [7, 15, 16]. Однако нет убедительных доказательств, позволяющих связывать способность аскорбиновой кислоты (АК) ограничивать гиперкоагуляцию именно за счет антиоксидантных свойств. Так как витамин С может проявлять

себя как антиоксидант или прооксидант в зависимости от дозы [12, 17], изучение эффекта существенно отличающихся доз на состояние гемостаза позволят уточнить механизм влияния АК на гемостаз.

Цель

Изучить сдвиги интегрального показателя состояния гемостаза — толерантности к тромбину (ТкТР), а также липидпероксидации (ЛПО) при длительном введении АК в дозах, эквивалентных лечебным.

Материалы и методы

Опыты с витамином С проведены на морских свинках-самцах (272±27 г): они не синтезируют витамина С, являясь корректным объектом для изучения нагрузок витамином С [11, 14] — большая часть работ о связи витамина С с гемостазом, выполнена на свинках [2, 3, 4].

Рацион животных

Морских свинок содержали на рационе, обеспечивающем нормальный прирост массы тела и приплод — сено, свекла, овес, морковь, печеный хлеб, молоко, дрожжи и водопроводная вода [9]. Содержание витамина С в суточной порции такого рациона составляет 5,5 мг на кг массы тела.

Толерантность к тромбину (ТкТР) устанавливали по описанию [5]. Расчет производили по формуле, включающей процентную концентрацию ф. I в плазме крови животных, которым тромбин не вводили (исходная кон-

центрация), и в плазме крыс через 0,5 ч после введения им тромбина (остаточная концентрация): $D = \{1 - [(C_k - C_o) : C_k]\} \times 100$, где D — остаточная концентрация фибриногена; C_к — его концентрация в плазме свинок, которым тромбин не вводили и воздействиям не подвергали (исходный уровень); C_о — его концентрация у свинок, которым ввели тромбин на фоне изучаемого воздействия (остаточная концентрация). Значение остаточной концентрации у свинок, которым тромбин ввели без предварительных воздействий, принимали за ТкТР, равную 100%, и устанавливали степень изменения толерантности при изучаемом воздействии по формуле $X\% = (D_o/D_k) \times 100$, где X — ТкТР (%); D_о — остаточная концентрация фибриногена (%) у группы, подвергавшейся изучаемому воздействию; D_к — его остаточная концентрация (%) у крыс, не подвергавшихся изучаемому воздействию (контроль). Специфичность

Интенсивность ЛПО, АОП и ТкТР у морских свинок, получавших АК в дозах, превышающих суточную потребность в 2, 4, 8 и 16 раз (строки 1,2, 3 и 4 — соответственно после 2, 4, 6 и 8 недель опыта)

Показатели	Контроль (АК 5,5 мг/кг), n=16	Животные (n — 8 на этапе) получали АК (мг/кг массы тела) в дозах:			
		11,0	22,0	44,0	88,0
ДК, А/мг ЛП	0,079±0,06	0,074±0,007	0,078±0,009	0,081±0,009	0,076±0,005
		0,069±0,009*	0,083±0,008	0,077±0,007	0,077±0,004
		0,063±0,005*	0,079±0,011	0,074±0,007	0,084±0,008*
		0,059±0,006*	0,086±0,009*	0,089±0,004*	0,090±0,008*
ПИ, мин/мл	70,1±2,00	74,5±1,02	74,2±1,07	71,6±1,06	70,3±2,05
		77,9±1,07*	72,7±1,06	69,3±2,07	68,7±1,02
		82,6±1,09*	75,5±1,11	67,4±1,10	67,9±1,10
		87,8±1,10*	64,0±1,03*	60,2±1,03*	66,2±1,06*
ТкТР, %	100±2,3	98,2±1,5	102±1,7	101±1,9	112±1,8*
		102±2,9	106±2,8	106±3,2	119±2,0*
		102±1,9	108±1,9	111±2,9*	124±2,1*
		99,8±2,4	101±2,4	112±3,4*	129±2,6*

результатов при этом способе обусловлена тем, что ф. I - основной субстрат тромбина в свертывании [8], а также тем, что снижение его уровня после введения тромбина зависит от всех систем, обеспечивающих выживание животного при гипертромбинемии [8, 10].

Липидпероксидацию в тромбоцитах и их антиоксидантный потенциал (АОП) оценивали, определяя содержание первичных липидпероксидов — диеновых конъюгат (ДК), уровень которых характеризует ЛПО, и период индукции (ПИ), длительность которого характеризует АОП.

Результаты исследований

Схема опытов и их результаты представлены в таблице. Видно, что с увеличением дозы АК в рационе (в 2 раза выше потребности — 11.0 мг/кг) уже через 4 недели снижается в тромбоцитах уровень диеновых конъюгат (ДК) и удлиняется период индукции (ПИ). Через 6 и особенно 8 недель сдвиги в том же направлении усиливаются (становится значительнее снижение уровня ДК и заметнее удлинение ПИ). С увеличением дозы АК в 4 раза против потребности отклонения до 6-й недели не выявлялись, а через 8 недель уровень ДК стал выше контрольного и сократился период индукции. При введении АК в дозе, превышающей потребность в 8 раз, тенденция роста уровня ДК и тенденция укорочения ПИ выявилась через 6 недель, и превышали найденную при 4-кратной дозе АК после 8 недель введения.

Примерно такие же изменения вызвала 16-кратная доза АК, но появлялись они быстрее — после 6 недель (исключение — сдвиг ПИ, который обнаружился лишь после 8 недель опыта).

Таким образом, 2-кратный избыток АК в питании предупреждает появление сдвигов ЛПО, а при использовании в течение четырех недель в небольшой степени тормо-

зит ЛПО и повышает антиоксидантный потенциал тромбоцитов.

4-кратный избыток АК к концу наблюдений ускоряет ЛПО и снижает антиоксидантный потенциал. Аналогично влияет и 8-кратная доза, действие которой более выражено. 16-кратный избыток АК ускоряет ЛПО и снижает антиоксидантный потенциал заметнее, чем 8-кратная доза.

Наряду с фазными изменениями ЛПО и АОП сдвиги ТкТР иные: при дозах АК 2- и 4-кратных против потребности наблюдалась лишь тенденция увеличения ТкТР. При введении наибольшей из доз АК найдено повышение ТкТР (на 12–20% против контроля).

Заключение

Эффекты витамина С на интенсивность ЛПО разнонаправлены при существенно отличающихся дозах: в сравнительно небольших, эквивалентных профилактическим дозах АК выступает в качестве антиоксиданта, а в дозе, эквивалентной лечебной (16-кратной) обнаруживает прооксидантную активность. Судя по ранее опубликованным данным [13], введение АК угнетает или активирует ЛПО в зависимости от дозы, но, однако, такой важный показатель жизнеспособности, как толерантность к тромбину, при этом не снижается, а даже несколько растет.

Список литературы

1. Алборов Р.Г. Зависимость между антиоксидантными свойствами витаминов и их влиянием на толерантность к тромбину / Р.Г.Алборов, С.Л.Галян, С.В.Миневцев [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. — 2005. — 3. — С. 64–66.
2. Андреев Г.В. Значение аскорбиновой кислоты в сохранении функции противосвертывающей системы крови / Г.В.Андреев, Л.В.Лютова // В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. — Киев, 1969. — С. 8–9.

3. Андреевко Г.В. Изменение тромбопластической активности крови у крыс под влиянием больших доз аскорбиновой кислоты / Г.В.Андреевко, Н.П.Сытина // Научн. докл. высшей школы. Биол. науки. — 1958. — 1. — С. 109–113.
4. Андреевко Г.В. Зависимость тромбопластической активности крови морских свинок от поступления аскорбиновой кислоты / Г.В.Андреевко, Н.П.Сытина // Пробл. свертывания и переливания крови. — 1959. — 10. — С. 26–29.
5. Бышевский А.Ш. Способ определения толерантности животных к тромбину / А.Ш.Бышевский, Л.В.Михайлова, П.Я.Шаповалов и др. // Патент России № 2219546; зарегистрирован в Госреестре изобретений РФ 20.12.2003.
6. Бышевский А.Ш. Зависимость взаимодействия тромбин — фибриноген от активности тромбоцитов / А.Ш.Бышевский, С.Л.Галян, Н.Н. Зороастрова, С.В. Миневцев // Медицинская наука и образование Урала. — 2005. — 3. — С. 71–72.
7. Галян С.Л. Предупреждение и ограничение витаминами-антиоксидантами нарушений гемостаза, вызываемых тромбинемией: Автореф. дис. докт. мед. наук. — Челябинск, 1993. — 44 с.
8. Зубаиров Д.М. Биохимия свертывания крови. — М.: Медицина, 1978. — 176 с.
9. Ковалевский К.Л. Содержание мелких лабораторных животных в вивариях. — М.: Сельхозгиз, 1949. — 135 с.
10. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови. — М.: Медицина, 1975. — 488 с.
11. Меньшиков Ф.К. Об эритропоэтической функции костного мозга при экспериментальном авитаминозе С // Сб. новостей НИИП, 1938. — С. 17–29.
12. Мищенко В.П. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и гемостаз / В.П. Мищенко, И.В. Мищенко, О.И. Цебржинский. — Полтава: АСМИ (Украина), 2005. — 159 с.
13. Пустынников А.В. Витамин С, липидпероксидация и непрерывное внутрисосудистое свертывание крови / Шаповалова Е.М., Рудзевич А.Ю. // Экологические проблемы внутренних болезней, перинатологии и педиатрии Заочн. электронная конф. — 15–20. 6, 2007.
14. Смирнов М.И. Витамины. — М.: Медицина, 1974. — 495 с.
15. Соловьев В.Г. Роль тромбоцитов, эритроцитов и сосудистой стенки в регуляции тромбинемии: Автореф. дис. докт. мед. наук. — Челябинск, 1997. — 44 с.
16. Соловьева А.В. Коррекция нарушений тромбоцитарного звена гемостаза витаминами-антиоксидантами и аспирином у беременных с поздним гестозом: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Уфа, 1999. — 23с.; Шаповалова Е.М. Влияние аскорбиновой кислоты на липидпероксидацию и внутрисосудистое свертывание крови при гипероксидации / Е.М Шаповалова, А.Ю. Рудзевич, А.В. Шидин и др. // Глава в монографии «Зависимость гемостаза от С-витаминной обеспеченности организма». — М.: Медицинская книга, 2007. — С.40–61.
17. Шидин С.В. Влияние витамина Е на интенсивность взаимодействия тромбин — фибриноген, толерантность к тромбину и липидпероксидацию (экспериментальное исследование): Автореф. дис. канд. мед. наук. — Тюмень, 2007. — 22 с.