

УДК 615.356:616-005.1-08

ВИТАМИН В₁₂ И ГЕМОСТАЗ**Бышевский А.Ш., Волосатов А.А., Карпова И.А., Тарасов Д.Б., Шаповалов П.Я., Шаповалова Е.М., Шумкова М.В.***ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень, e-mail: tgma@tyumsma.ru*

Анализ литературы пяти-шести последних десятилетий позволяет утверждать, что отсутствие, дефицит или избыток витамина В₁₂, обладающего антиоксидантными свойствами, модифицирует липидпероксидацию в тромбоцитах клетках, синтезирующих или депонирующих ряд факторов, способных инициировать гиперкоагуляцию, ускорять внутрисосудистое свертывание крови и снижать или повышать толерантность к тромбину, т.е. изменять способность организма реагировать на тромбин, а также на воздействия, которые ускоряют его образование. В связи с этим сохраняется необходимость продолжать изучение связи между гемостазом и обеспеченностью организма кобаламином, обращая особое внимание на эффекты комбинированных гиповитаминозов – состояний, характерных для многих заболеваний, протекающих с наклонностью к тромбофилии или кровоточивости. Особенно существенно при лечении таких заболеваний, лечебный комплекс которых включают кобаламин в сочетании с другими витаминами.

Ключевые слова: кобаламин, гемостаз, гипертромбинемия**VITAMIN B₁₂ AND HEMOSTASIS****Byshevsky A.S., Volosatov A.A., Karpova I.A., Tarasov D.B., Shapovalov P.Y., Shapovalova E.M., Shumkova M.V.***GBOU VPO «Tyumen State Medical Academy» of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, e-mail: tgma@tyumsma.ru*

Analysis of the literature of five or six decades suggests that the absence, deficiency or excess of vitamin B₁₂, which has an antioxidant properties, modifies peroxidation of lipids in platelets – cells framework of synthesizing synthetic or depositing of factors that can trigger hyperthrombinemia, accelerate the intravascular coagulation of the blood and reduce or increase the tolerance to thrombin, that is, change the ability of the organism to respond to thrombin, as well as the impact of the, which accelerate his education. In this regard, there remains a need to continue to study between hemostasis and security body cobalamin, paying particular attention to the combined effects of hypovitaminosis – conditions that characterize many diseases that occur with a tendency to thrombophilia or bloodthrombosis. Especially substantially in the treatment of such diseases, which include medical complex cobalamin in combination with other vitamins.

Keywords: cobalamin, hemostasis, hyperthrombinemia

Кобаламин (КБ) в организме присутствует в трёх основных формах: метилкобаламин, оксикобаламин, и 5-дезоксиаденозилкобаламин, содержащих разные заместители у атома кобальта – гидроксильную, метильную группу или дезоксиаденозилный радикал и именующихся как оксикобаламин, метилкобаламин и дезоксиаденозилкобаламин соответственно. Оксикобаламин – основная транспортная форма КБ, а два других – коферментные формы со специфическими функциями КБ [18, 23]. В лечебной практике преимущественно используют цианокобаламин, содержащий у атома кобальта цианогруппу, трансформирующуюся *in vivo* в оксикобаламин, и затем в дезоксиаденозилкобаламин [23, 36]. Метилкобаламин функционирует как коэнзим N⁵-метилтетрагидрофолат-гомоцистеинметилтрансферазы, обеспечивая транспорт метила от N⁵-метилтетрагидрофолиевой кислоты в реакциях метилирования (реутилизация гомоцистеина с его превращением в метионин, способный использоваться и в биосинтезе белка, и в метилировании).

5'-дезоксиаденозилкобаламин (коэнзим метилмалонил-КоА-мутаза) участвует в изомеризации метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА (участник утилизации трехуглеродных соединений, боковой цепи холестерина и продуктов окислительного распада аминокислот). При дефиците КБ активность метилмалоноил-КоА-мутаза падает, что блокирует названные превращения и ведет к накоплению метилмалоноил-КоА, пропионил-КоА, метилмалоновой и пропионовой кислот [18, 23].

Ведущий признак дефицита КБ – нарушения кроветворения в виде гиперхромной мегалобластической анемии, лейко- и нейтропении, дегенерации задних и боковых стволов спинного мозга. Мегалобластическая анемия не связана при дефиците КБ с нарушениями его коферментных функций, и близка к анемии, вызываемой дефицитом витамина В₆, что указывает на тесную связь между ними в кроветворении. [26, 28].

Потребность человека в КБ (1–5 мкг/сут [21]) обеспечивается полноценным питанием, так как витамин содержится во многих пищевых продуктах и синтезируется

кишечной микрофлорой. Видимо, его дефицит не результат алиментарной недостаточности, а следствие нарушения всасывания (анемия Аддисона-Бирмера, состояние после резекции желудка или подвздошной кишки, появления антител к фактору Касля или к его клеткам-продуцентам).

К наследственным нарушениям всасывания КБ относят анемию, обусловленную врожденным дефектом образования ф. Касля, врожденный дефект транскобаламина I или II, болезнь Иммерслунда-Грэсбека и некоторые другие патологические состояния, вызванные энзимдефектами [25, 34].

Метаболические нарушения при дефиците КБ могут быть связаны с его ролью в метаболизме протеинов (активация протеолиза при торможении биосинтеза, замедление синтеза нуклеиновых кислот). Свойственно КБ липотропное действие – стимуляция синтеза холина, защита – S-S-связей, поддержание отношения НАД/НАДН⁺, скорости образования акцепторов-донаторов метильных групп, контроль активации аминокислот энзимами рН-5-фракции [38]. В клинике используют КБ в коррекции ряда патологических сдвигов, вызываемых или дефицитом, или ускоренным расходом витаминов В₁₂ и В_с (анемии беременных или анемии, сопровождающей злокачественные новообразования, энтероколиты и интоксикации) [8, 10]. Применяют КБ в терапии атеросклероза, артериальной гипертензии, биллиарного цирроза [23], сахарного диабета 2-го типа [30], в кардиохирургии [4], при дистрофии у детей раннего возраста [Е.М. Лукьянова и др., 1984]. Обоснованность лечебного применения и его результаты глубоко проанализированы в работе XX столетия [18], и в последнем десятилетии [21, 27, 32]. Известен перечень состояний, включающий много позиций с указаниями нозологических единиц, в терапии которых КБ полезен к применению [20]. Все упомянутые публикации косвенно или прямо указывают на важную роль КБ в метаболизме и на то, что его дефицит или избыток может сказываться и на состоянии одной из важнейших систем жизнеобеспечения – гемостазе.

В одной из первых работ о связи КБ-гемостаз отмечено, что у здоровых лиц КБ не влияет на общую свертываемость крови, а при гемофилии, вызванной избытком гепариноподобных веществ, нормализует эту величину, не влияя на активность и консумпцию ф. II [37]. Позже показано, что при лечении гемофилии с замедленным потреблением ф. II, КБ нормализует время свертывания, не изменяя тромбопластической активности крови [24]. Следовательно,

КБ влияет на свертывание крови неспецифично: корригирует её, не изменяя уровня прокоагулянтов, дефицит которых обуславливает кровоточивость.

Изменения в гемостазе наблюдаются при беременности [14, 17], что вынудило изучить уровень обеспеченности кобаламином беременных женщин. По данным ВОЗ оказалось, что у 15–45% беременных наблюдается дефицит КБ [1]. Сходные данные получены и позднее [33].

Прямые исследования связи КБ-гемостаз немногочисленны. В серии работ лаборатории свертывания крови (МГУ) сообщалось, что введение КБ при лучевом поражении не ускоряет консумпции протромбина и что В₁₂-авитаминоз не изменяет его потребление. На этом основании авторы считали, что витамин В₁₂ не влияет непосредственно на образование тромбопластических соединений [13], хотя на фоне здоровья заметно ускоряет потребление ф. II [2, 3]. Далее показано, что введение КБ повышает концентрацию ф. X и тромбопластическую активность, однако в меньшей мере, чем витамин К. Эффекты КБ и витамина К на тромбопластическую активность суммируются в отличие от их влияния на уровень ф. II. Следовательно, механизм эффекта витаминов К и В₁₂ – достаточно изученный в плане связи витамина К с гемостазом [11], оставался нераскрытым относительно кобаламина и 40 лет спустя.

Некоторую возможность в оценке механизма связи между КБ и тромбопластической активностью крови дали опыты на животных с С-авитаминозом. Обнаружилось, в частности, что при С-авитаминозе питания заметно снижается количество тромбоцитов, служащих источником протромбокиназы. Введение КБ (особенно в комбинации с фолатами) при питании С-авитаминозом сдерживает развитие тромбоцитопении и снижение тромбопластической активности тромбоцитов, способствует повышению уровня протромбокиназы, предположительно, за счет ускорения тромбоцитопоза. Хотя не исключена и роль прироста активности протромбокиназы в тромбоцитах [2, 3].

Выявлено, что КБ ускоряет синтез белков [35] и наблюдающийся при его введении рост уровня ф. II является следствием активации биосинтеза протеинов вообще, тем более, что и кортикостероиды, стимулирующие их биосинтез, повышают ещё и фибриногеминию [22].

При введении КБ в дозе, эквивалентной лечебной, угнетается фибринолиз в эуглобулиновой фракции плазмы и в нефракционированной плазме, снижается общая анти-

тромбиновая активность. При длительном введении КБ эти сдвиги усиливаются и растет уровень фибриногена. Близкая степень торможения фибринолиза в эйглобулиновой фракции и в нефракционированной плазме исключают влияние КБ на антиплазмины (они отсутствуют в эйглобулиновой фракции), но не уточняет механизмов эффекта [8].

При экспериментальной гиперхолестеремии торможение фибринолиза во фракции эуглобулинов и в цельной плазме значительнее и усиливается введением КБ: до 2 месяцев фибринолиз подавлен в равной мере в контрольных и подопытных группах, через 3 месяца у контрольных крыс лизис замедляется более чем на 2/3, а у получавших КБ – в 2,2 раза. Фибриногенемия одинакова в обеих группах. Сходны сдвиги и у кроликов: инъекции КБ (50 мкг через день, подкожно) замедляли фибринолиз во фракции эуглобулинов особенно при атерогенном рационе. Гепаринемия снижалась на фоне рациона с холестерином у животных, получавших избыток КБ. При введении КБ контрольным или животным с атерогенным рационом питания активность ряда прокоагулянтов не меняется, а функция противосвертывающего аппарата угнетается: экзогенная тромбинемия чаще вызывает гибель, если животные предварительно получали КБ. Снижалась толерантность к тромбину (ТкТР) и у животных, получавших избыток КБ (20 мкг на особь/сут.): снижалась ТкТР, ограничивалась активация фибринолиза и антитромбинов. У здоровых юношей, получавших в течение недели по 500 мкг цианокобаламина, заметно ослаблялся фибринолиз [8]. Видимо, КБ угнетает фибринолиз дозозависимо, особенно если его активность уже была снижена.

Эффект КБ на фибринолиз не связан с прямым влиянием на плазминовую систему – даже при концентрациях, недоступных в кровотоке, *in vitro* КБ не изменяет лизиса фибрина во фракции эуглобулинов и в цельной плазме [8].

Итак, КБ повышает тромбопластическую активность независимо от уровня обеспеченности им организма, а при специфических нарушениях в гемостазе (гемофилия и др.) нормализует звенья, повреждение которых (наряду с дефицитом антигемофильных глобулинов) играет ведущую роль в патогенезе гемофилических кровотечений (ускоренное потребление ф. II, тромбопластиногенез, толерантность плазмы к гепарину и фибринолиз), не устраняя патогенетического дефекта гемокоагуляции.

Применение КБ как неспецифического средства терапии атеросклероза и его ос-

ложнений основано на свойстве витамина активировать липопротеинлипазу, что ускоряет просветление липемической плазмы, снижает холестеролемию и повышает фосфолипидемию. Эти сдвиги, вызываемые КБ у пациентов с атеросклерозом, подтолкнули к его применению как вспомогательного антиатеросклеротического средства. Однако в публикациях, подытоживающих достижения к концу семидесятых годов [9, 15, 16], отмечено, что данные, учитывающие эффекты КБ на ряд про- и антикоагулянтов у здоровых и больных определяют необходимость контролировать состояние гемостаза при лечебном назначении КБ. Особенно нуждается в контроле состояние противосвертывающего компонента гемостаза, обеспечивающего ответ на тромбогенез, ускоряющийся при атеросклерозе. То же высказано и позже [23].

Таким образом, зависимость состояния гемостаза от обеспеченности кобаламином, реализующаяся через его влияние на тромбоцитопоз и тромбопластическую активность тромбоцитов, несомненна, как и то, что при атерогенезе связь кобаламин-гемостаз усилена в связи с ускорением синтеза фибриногена и угнетением фибринолиза.

Затронем ещё одну возможность, связывающую КБ с гемостазом: не исключена роль в этом гипергомоцистеинемии (ГГЦ). Гомоцистеин – продукт метаболизма метионина, рост его уровня в крови выше 22 мкмоль/л повышает риск тромбоза глубоких вен [31]. У здоровых людей общее содержание гомоцистеина в плазме – от 5 до 15, повышение от 15 до 30 – средняя степень, от 30 до 100 – значительная, более 100 мкмоль/л – тяжелая ГГЦ, встречающаяся редко, умеренная же наблюдается в 5–7% случаев [5]. Важно, что ГГЦ – независимый фактор риска развития тромбоза [12, 31] – сопутствует многим генетическим энзимдефектам с нарушением метаболизма гомоцистеина [39], а также многочисленным заболеваниями различной природы. Сославшись на одно из недавних обзоров этой проблемы [20], перечислим болезненные процессы, при которых наблюдается ГГЦ. К ним относятся мегалобластическая анемия, гемолитическая микроангиопатия с анемией, гипертензии с почечной недостаточностью, комбинации метилмалонилацидурии с гомоцистинурией, хроническая почечная недостаточность, нефроз, дисфункции щитовидной железы, новообразования, тромбоваскулярная болезнь, коронарный атеросклероз, аневризма коронарной артерии, билиарный цирроз, воспалительные поражения кишечника. Находят ГГЦ у беременных, при старении, старческом слабо-

умии и болезни Альцгеймера, повышенном уровне антифосфолипидов.

Рассматривают ГГЦ и как маркер нарушений в маточно-плацентарном кровотоке, как фактор риска поражения центральной вены сетчатки, предиктор перелома бедра, маркер преэклампсии, тромбоза глубоких вен, атеротромбоза артерий нижних конечностей. Сопровождает ГГЦ прием оральных контрацептивов и ряда других фармпрепаратов. В эксперименте ГГЦ изменяет коагулоактивность тромбоцитов на фоне стресса. Связана ГГЦ и с дефицитом КБ, и с его дополнительным введением. Дефицит КБ выявлен во многих регионах мира: у жителей Австрии и Индии при обычном питании и у вегетарианцев. Выявлена обратная зависимость между уровнем КБ и гомоцистеина в плазме крови и вегетарианцев Тайваня, у новорожденных северо-востока Бразилии, на Канарах, в Греции и в северной Корее. Связь уровней КБ и гомоцистеина указывает и то, что у вегетарианцев с ГГЦ и низким уровнем КБ его введение снижает уровень гомоцистеина, то же – при коронарном атеросклерозе [20], у пациентов с деменцией и другими психическими нарушениями. Связь между уровнем КБ и гомоцистеина найдена и при тиреотоксикозе. Описан случай слабо выраженной ($r_s = -0,26$) обратной корреляции между КБ и гомоцистеином у лиц с тромбозами.

Атеросклеротические изменения, вызванные нарушением обмена холестерина, сопровождаются гиперкоагуляцией. Поэтому данные о связи уровней КБ и гомоцистеина при атеросклерозе, о влиянии КБ на развитие атеросклеротических сдвигов могут косвенно свидетельствовать о влиянии КБ на гемостаз через изменения интенсивности атеросклеротического процесса – напомним, что гомоцистеинемия – независимый фактор риска атеросклеротического поражения сосудов и связанного с ним нарушения микроциркуляции, в частности, при коронарном атеросклерозе.

К факторам, опосредующим эффект гомоцистеина на развитие атеросклероза, относят гиперлипидемию, однако введение КБ не изменяет параметров липидного обмена. То же отметили, анализируя предшествующую литературу, а также на основании собственных опытов на обезьянах, получавших КБ с атерогенным рационом. Вывод исследователей: дополнение атерогенной диеты витаминами (в частности, КБ) ограничивает ГГЦ, не устраняя нарушений функции сосудов, связанных с атеросклеротическими изменениями. У пожилых с выраженным атеросклерозом и склонностью к тромбофилии нагрузки КБ снижали гомо-

цистеинемии, не влияя заметно на глубину нарушения памяти.

Так как ГГЦ характерна для состояний, сопровождающихся склонностью к тромбофилии, и может появляться и при введении некоторых лекарственных веществ, вызывающих гиперкоагуляцию, так как ГГЦ сопутствует дефициту КБ, а его дополнительное введение в части случаев сопровождается снижением уровня гомоцистеина, можно согласиться с тем, что и дефицит КБ, и его избыток можно рассматривать как путь реализации связи КБ-гемостаз. Более категоричных выводов из-за разрозненности и противоречивости сделать нельзя, хотя достаточно обосновано следующее:

1) состояние гемостаза зависит от обеспеченности организма КБ (особенно тромбоцитопоз, коагулоактивность тромбоцитов и плазминовая система, что четко проявляется на фоне атеросклеротических сдвигов в сердечно-сосудистой системе;

2) описаны нарушения, характеризующиеся сдвигами в гемостазе и V_{12} -гиповитаминозом, а обогащение организма КБ ограничивает сдвиги;

3) экспериментаторы и клиницисты нашли влияние нагрузок КБ на некоторые про-, антикоагулянты и компоненты плазминовой системы, что однако в отсутствии комплексных наблюдений не позволяет ответить на вопрос о том, как влияет дефицит или дополнительное введение КБ на гемостаз как систему в целом;

4) весьма представительны данные о роли КБ в развитии ГГЦ, что предполагает возможность влияния витамина V_{12} на гемостаз, поскольку связь нарушений обмена гомоцистеина с гиперкоагуляционными сдвигами несомненна, хотя и нуждается в уточнении;

5) известны лишь единичные работы, где приведены данные о влиянии КБ на интегральные показатели состояния гемостаза – на НВСК и толерантность к тромбину.

Малочисленность фактических данных о механизме действия КБ через другие компоненты гемостаза позволила допустить, что его избыток снижает один из интегральных показателей состояния гемостаза – ТкТР. В эксперименте это детально изучено в последние 3–4 года. Оказалось, что отсутствие или дефицит КБ в сбалансированном по другим нутриентам пищевом рационе пропорционально длительности воздействия (до 12 недель) снижает антиоксидантный потенциал и ускоряет липидпероксидацию (ЛПО) в тромбоцитах, ускоряет НВСК и уменьшают ТкТР, что избыток в рационе КБ в количестве, эквивалентном лечебным дозам, замедляет ($p < 0,05$) ЛПО,

уменьшает интенсивность НВСК ($p < 0,05$), ускоряет ф.ХПa-зависимый фибринолиз и увеличивает ТкТР ($p < 0,05$), что скорость НВСК в отсутствие и при избытке КБ ассоциирована тесно отрицательно с интенсивностью ЛПО, с ТкТР и с ф.ХПa-зависимым фибринолизом ($r_s > -0,9$), что отсутствие КБ в рационе влияет на ТкТР в равной степени как отсутствие в рационе витаминов А, Е, В₂ и С, а по степени влияния их избытка на ТкТР витамины располагаются так: А > Е > В₁₂ > С > В₅. Установлено также, что изменения интенсивности НВСК и изменения ТкТР при питании В₁₂-авитаминозным рационом положительно ассоциированы с фибринолизом. Кроме того, было показано, что при сочетаниях витаминов А, Е, В₅, С и КБ (по два, по три, по четыре и по пяти, в дозах, эквивалентных лечебным) их влияние на ТкТР, на интенсивность липидпероксидации и фибринолиз проявляется в виде неполной суммации эффектов, вызываемых при их введении порознь. Оказалось, что интенсивность НВСК при дефиците или избытке КБ тесно отрицательно ($r_s > -0,91$) ассоциирована со сдвигами ТкТР. Толерантность же к тромбину ассоциирована с фибринолизом положительно.

Таким образом, отсутствие, дефицит или избыток витамина В₁₂, обладающего антиоксидантными свойствами, модифицирует липидпероксидацию в тромбоцитах – клетках, синтезирующих (и депонирующих) некоторые факторы, способные инициировать гиперкоагуляцию, ускорять внутрисосудистое свертывание крови и снижать способность организма реагировать на тромбин и на воздействия, ускоряющие его образование [6].

Видимо сохраняется и является перспективной необходимостью продолжать изучение связи между витаминной обеспеченностью организма и гемостазом, обращая внимание также на эффекты комбинированных гиповитаминозов – состояний, характерных для многих заболеваний, протекающих с склонностью к тромбофилии или кровоточивости. Особенно важно это при лечении тех заболеваний, в лечебный комплекс которых включается КБ и его сочетания с другими витаминами.

Список литературы

1. Абдурахманов М.К. Обмен витаминов В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, А, D при нормальной и осложненной гипохромной анемии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Душанбе, – 1971. – 26 с.
2. Андреев Г.В., Кудряшов Б.А. Изменения тромбопластической активности крови при введении в организм животных витамина В₁₂ / ДАН СССР. – 1955. – Vol. 102. – № 4. – С. 787–789.
3. Андреев Г.В., Сыгина Н.П. Влияние витаминов С, Р, В₁₂, К и фолиевой кислоты на тромбопластическую активность морских свинок // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 1960. – 10. – С. 46–47.
4. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 526 с.
5. Бокарев М.И., Воробьев Г.С., Козлова Т.В. и др. Гипергомоцистеинемия как признак рецидивирующего тромбоза глубоких вен нижних конечностей / Тромбоз, гемостаз и реология. – 2001. – Vol. 2. – № (6). – С. 43–44.
6. Бышевский А.Ш. Липидпероксидация, антиоксидантный потенциал и непрерывное внутрисосудистое свертывание крови при действии кобаламина / А.Ш. Бышевский, Е.В. Забара, Е.М. Шаповалова и др. // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 3. – С. 91–91.
7. Бышевский А.Ш. Эффект кобаламина на гемостаз / А.Ш. Бышевский, И.В. Зверева, Е.М. Шаповалова и др. // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – № 2. – С. 153–15.
8. Бышевский А.Ш., Кожевников В.Н. Витамины и здоровье женщины. – Красноярск: КГУ, 1991. – 192 с.
9. Бышевский А.Ш. Влияние витаминов на свертывание крови // Казанский мед. ж-л. – 1977. – № 6. – С. 82–85.
10. Ефремов В.В. Опыт массовой витаминизации промышленных рабочих. – М, 1964. – 109 с.
11. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. – Казань: ФЭН АНТ. – 2000. – 367 с.
12. Кажешева А.З, Гузов И.И., Ефимов В.С., Кухорева Т.А. Гипергомоцистеинемия как этиологический фактор репродуктивной недостаточности при гемофилии / Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. – №4(12). – С. 48–51.
13. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови. – М.: Медицина, 1975. – 488 с.
14. Кулаков В.И., Адамян Л.В. Хирургическая лапароскопия в гинекологии // Акуш. и гинек. – 1995. – № 5. – С. 3–6.
15. Никитин Ю.И. Влияние витамина Е на липоиды и свертываемость крови у больных атеросклерозом // Вопросы питания. – 1962. – № 6. – С. 22–26.
16. Никитин Ю.И. Патология кровообращения и дыхания. – Кемерово, 1962. – т. 1. – С. 130–134.
17. Репина М.А. Системная энзимотерпия в акушерстве и гинекологии. – СПб., 1996. – 42 с.
18. Спиричев В.Б., Барашнев Ю.И. Врожденные нарушения обмена витаминов. – М.: Медицина, 1977. – 216 с.
19. Шаповалова Е.М. Эффекты кобаламина на липидпероксидацию, уровень маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген и толерантность к тромбину на фоне атерогенного рациона / Е.М. Шаповалова, Е.В. Забара, И.В. Зверева // Академический журнал Западной Сибири, 2008. – № 3. – С. 72–73.
20. Шаповалова Е.М. Механизмы гемостатических сдвигов при отсутствии и избытке витаминов с антиоксидантными свойствами в рационе питания: дис. ... – Челябинск, 2010. – 239 с.
21. Шараев П.Н. Витамины и здоровье. – Ижевск: Экспертиза, 2004. – 108 с.
22. Anderson J.L., Carlquist J.F., Roberts W.L. e.a. Intermountain Heart Collaborative Study Group // Asymmetric dimethylarginine, cortisol/cortisone ratio, and C-peptide: markers for diabetes and cardiovascular risk? Am. Heart. J. – 2007. – Vol. 153. – № 1. – P. 67–73.
23. Biagini M.R., Tozzi A., Marcucci R. e.a. Hyperhomocysteinemia and hypercoagulability in primary biliary cirrhosis // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 14. – № 12. – P. 1607–1612.
24. Camera A., Baffi E. Sull'impiego della vitamin B₁₂ in alcuni emofilici // Boll.soc. ital. Sperim. – 1955. – Vol. 31. – № 6. – P. 612–614.
25. Cetin O., Bekpinar S., Unlucerci Y. e.a. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to tissue factor and platelet aggregation // Clin. Nephrol. – 2006. – Vol. 65. – № 2. – P. 97–102.
26. Durga J., van Boxtel M.P. e.a. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial // Lancet. – 2007. – Vol. 20. – 369. – № 955. – P. 208–216.
27. Gonin J.M., Nguyen H., Gonin R. e.a. Controlled trials of very high dose folic acid, vitamins B₁₂ and B₆, intravenous folic acid and serine for treatment of hyperhomocysteinemia in ESRD // J. Nephrol. – 2003. – Vol. 16. – № 4. – P. 522–534.
28. Haan M.N., Miller M.J., Aiello A.E. Homocysteine, B₁₂ vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 85. – № 2. – P. 511–517.
29. Herrmann W., Schorr H., Obeid R. et al / Vitamin B₁₂-status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians // Am. J. Clin. Nutr. – 2003 – Vol. 78. – № 1. – P. 131–136.
30. Hoogeveen E.K., Kostense P.I., Jakobs E.A. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2

diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn Study // *Circul.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1506–1511.

31. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia // *Thromb. J.* – 2006. – № 4. – P. 15–38.

32. Morel C.F., Lerner-Ellis J.P., Rosenblatt D.S. Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cbIC): phenotype-genotype correlations and ethnic-specific observations // *Mol. Genet. Metab.* – 2006. – Vol. 88. – № 4. – P. 315–421.

33. Murphy M.M., Molloy A.M., Ueland P.M. Longitudinal study of the effect of pregnancy on maternal and fetal cobalamin status in healthy women and their offspring // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137. – № 8. – P. 863–867.

34. Nadir Y., Hoffman R., Brenner B. Association of homocysteine, vitamin B₁₂, folic acid, and MTHFR C677T in patients with a thrombotic event or recurrent fetal loss // *Ann. Hematol.* – 2007. – Vol. 86. – № 1. – P. 35–40.

35. Ray J.G., Wyatt P.R., Thompson M.D. et al. Vitamin B₁₂ and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population // *Epidemiology.* – 2007. – Vol. 18. – № 3. – P. 362–366.

36. Reed E.B. Urymary methylammonate and hepatic methylmalonilcoenzyme a mutase activity in the vitamin B₁₂-deficients rat // *J. Nutr.* – 1970. – Vol. 100. – P. 935–948.

37. Sotgiu G., Lenzi G. Effecto antiemofilice della B₁₂ // *Haematol.* – 1953. – Vol. 37. – P. 321–328.

38. Vannotti A. Vitamin B₁₂ and intrinsic Factor // *Stuttgart.* – 1957. – 123 p.

39. Znazen R. Association of low thrombotic risc factors: f. V Leiden, and hyperhomocisneinemia. A case report // *Pathol. boil (Paris).* – 2007. – Vol. 58. – № 3–4. – P. 163–166.

References

1. Abdurahmanov M.K. Obmen vitaminov V1, V2, V6, V12, S, A, D pri normal'noj i oslozhnennoj gipohromnoj anemii: Avtoref. dis. ... d.m.n. Dushanbe. 1971. 26 p.

2. Andreenko G.V., Kudrjashov B.A. Izmenenija tromboplasticheskoj aktivnosti krovi pri vvedenii v organizm zhivotnyh vitamina V12 / DAN SSSR. 1955. 102. 4. pp. 787–789.

3. Andreenko G.V., Sytina N.P. Vlijanie vitaminov S, R, V12, K i folievoy kisloty na tromboplasticheskuju aktivnost' morskih svinok / *Bjull. jeksp. biol. i med.* 1960. 10. pp. 46–47.

4. Barkagan Z.S. Gemorragicheskie zabolovaniya i sindromy / *M.: Medicina*, 1988. 526 p.

5. Bokarev M.I., Vorob'ev G.S., Kozlova T.V. i dr. Gipergomocisteinemia kak priznak re-cidivirujuwego tromboza glubokih ven nizhnih konechnostej / *Tromboz, gemostaz i reologija.* – 2001. Vol. 2. no. (6). pp. 43–44.

6. Byshevskij A.Sh. Lipidperoksidacija, antioksidantnyj potencial i nepreryvnoe vnut-risosudistoe svertyvanie krovi pri dejstvii kobalamina / A.Sh. Byshevskij, I.V. Zvereva, E.M. Shapovalova i dr. // *Fundamental'nye issle-dovaniya*. 2008. 3. pp. 91–91.

7. Byshevskij A.Sh. Jekffekt kobalamina na gemostaz / A.Sh. Byshevskij, I.V. Zvereva, E.M. Shapovalova i dr. // *Sovremennye naukojomye tehnologii*. 2008. 2. pp. 153–15.

8. Byshevskij A.Sh., Kozhevnikov V.N. Vitaminy i zdorov'e zheniny / *Krasnojarsk: KGU*. 1991. 192 p.

9. Byshevskij A.Sh. Vlijanie vitaminov na svertyvanie krovi / *Kazanskij med. zh-l.* 1977. 6. pp. 82–85.

10. Efremov V.V. Opyt massovoj vitaminizacii promyshlennyh rabochih / *M.* 1964. 109 p.

11. Zubairov D.M. Molekuljarnye osnovy svertyvaniya krovi i tromboobrazovaniya / *Kazan': FJeN ANT*. 2000. 367 p.

12. Kazheshva A.Z., Guzov I.I., Efimov V.S., Kuhoreva T.A. Gipergomocisteinemia kak jetiologicheskij faktor reproduktivnoj nedostatochnosti pri gemofilii / *Tromboz, gemostaz i reologija*. 2002. 4(12). pp. 48–51.

13. Kudrjashov B.A. Biologicheskie problemy reguljacii zhidkogo sostojaniya krovi // *M.:Me-dicina*. 1975. 488 p.

14. Kulakov V.I., Adamjan L.V. Hirurgicheskaja laparoskopija v ginekologii / *Akush. i ginek.* 1995. 5. pp. 3–6.

15. Nikitin Ju.I. Vlijanie vitamina E na lipoidy i svertyvaemost' krovi u bol'nyh aterosklerozom // *Voprosy pitaniya*. 1962. 6. pp. 22–26.

16. Nikitin Ju.I. Patologija krovoobravenija i dyhanija // *Kemerovo*. 1962. t. 1. pp. 130–134.

17. Repina M.A. Sistemnaja jenzimoterpija v akusherstve i ginekologii. S-Peterburg, 1996. 42 p.

18. Spirichev V.B., Barashnev Ju.I. Vrozhdennye narusheniya obmena vitaminov / *M.: Medicina*. 1977. 216 p.

19. Shapovalova E.M. Jekffekty kobalamina na lipidperoksidaciju, uroven' markerov vzai-modejstvija trombin-fibrinogen i tolerantnost' k trombinu na fone aterogennoj raciona / E.M.

Shapovalova, E.V. Zabara, I.V. Zvereva // *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri*, 2008. 3. pp. 72–73.

20. Shapovalova E.M. Mehanizmy gemostaticheskij sdvigoov pri otsutstvii i izbytko vitaminov s antioksidantnymi svojstvami v racione pitaniya: Dissertacija, Cheljabinsk, 2010. 239 p.

21. Sharaev P.N. Vitaminy i zdorov'e / *Izhevsk: Jekspertiza*. 2004. 108 p.

22. Anderson J.L., Carlquist J.F., Roberts W.L. e.a. Intermountain Heart Collaborative Study Group / Asymmetric dimethylarginine, cortisol/cortisone ratio, and C-peptide: markers for diabetes and cardiovascular risk? *Am. Heart. J.* 2007. Vol. 153. no. 1. pp. 67–73.

23. Biagini M.R., Tozzi A., R.Marcucci e.a. Hyperhomocysteinemia and hypercoagulability in primary biliary cirrhosis / *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 14. no. 12. pp. 1607–1612.

24. Camera A., Baffi E. Sullempiego della vitamin B₁₂ in alcuni emofiliaci / *Boll.soc. ital. Sperim.* – 1955. Vol. 31. no. 6. pp. 612–614.

25. Cetin O., Bekpinar S., Unlucerci Y. e.a. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to tissue factor and platelet aggregation / *Clin. Nephrol.* 2006. Vol. 65. no. 2. pp. 97–102.

26. Durga J., van Boxtel M.P. e.a. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial / *Lancet*. 2007. Vol. 20. 369. no. 955. pp. 208–216.

27. Gonin J.M., Nguyen H., Gonin R. e.a. Controlled trials of very high dose folic acid, vitamins B₁₂ and B₆, intravenous folic acid and serine for treatment of hyperhomocysteinemia in ESRD. / *J. Nephrol.* 2003. Vol. 16. no. 4. pp. 522–534.

28. Haan M.N., Miller M.J., Aiello A.E. Homocysteine, B₁₂ vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging / *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. no. 2. pp. 511–517.

29. Herrmann W., Schorr H., Obeid R. et al / Vitamin B₁₂-status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians / *Am. J. Clin. Nutr.* 2003 Vol. 78. no. 1. pp. 131–136.

30. Hoogveen E.K., Kostense P.I., Jakobs E.A. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn Study / *Circul.* 2000. Vol. 101. pp. 1506–1511.

31. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia / *Thromb. J.* 2006. 4. pp. 15–38.

32. Morel C.F., Lerner-Ellis J.P., Rosenblatt D.S. Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cbIC): phenotype-genotype correlations and ethnic-specific observations / *Mol. Genet. Metab.* 2006. Vol. 88. no. 4. pp. 315–421.

33. Murphy M.M., Molloy A.M., Ueland P.M. Longitudinal study of the effect of pregnancy on maternal and fetal cobalamin status in healthy women and their offspring / *J. Nutr.* 2007. Vol. 137. no. 8. pp. 863–867.

34. Nadir Y., Hoffman R., Brenner B. Association of homocysteine, vitamin B₁₂, folic acid, and MTHFR C677T in patients with a thrombotic event or recurrent fetal loss / *Ann. Hematol.* 2007. Vol. 86. no. 1. pp. 35–40.

35. Ray J.G., Wyatt P.R., Thompson M.D. et al. Vitamin B₁₂ and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population // *Epidemiology.* 2007. Vol. 18. no. 3. pp. 362–366.

36. Reed E.B. Urymary methylammonate and hepatic methylmalonilcoenzyme a mutase activity in the vitamin B₁₂-deficients rat // *J. Nutr.* 1970. Vol. 100. pp. 935–948.

37. Sotgiu G., Lenzi G. Effecto antiemofilice della B₁₂ / *Haematol.* 1953. Vol. 37. pp. 321–328.

38. Vannotti A. Vitamin B₁₂ and intrinsic Factor / *Stuttgart*. 1957. 123 p.

39. Znazen R. Association of low thrombotic risc factors: f. V Leiden, and hyperhomocisneinemia. A case report / *Pathol, boil (Paris)*. 2007. Vol. 58. no. 3–4. pp. 163–166.

Рецензенты:

Ральченко И.В., д.б.н., профессор кафедры фармацевтической технологии и фармакогнозии с курсом ботаники, ГБОУ ВПО ТюмГМА, г. Тюмень;

Цейликман В.Э., д.б.н., профессор, зав. кафедрой биохимии, ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 21.01.2013.