

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСА ВИТАМИНОВ ПРИ НАРУШЕНИЯХ  
СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В УСЛОВИЯХ АКТИВАЦИИ ГЕМОСТАЗА**

В.Г. СОЛОВЬЕВ, С.П. КАЛАШНИКОВА, А.В. САМОЙЛОВ, Л.Г. НИКОНОВА, М.А. ГАГАРО

*БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,  
ул. Мира, д. 40, г. Ханты-Мансийск, 628011, Россия*

**Аннотация.** В эксперименте на белых крысах изучали состояние плазмокоагуляции и тромбоцитогаммы в условиях активации свертывания крови на фоне предшествующего введения комплекса витаминов (А, Е, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, витамин Р). Животные подвергались воздействию высоких температур (путем помещения опытных групп животных в воздушный термостат при температуре +40 °С на 30 минут. Температуру и длительность нахождения животных в термостате рассчитывали согласно литературным данным, а также апробировали в ходе предварительных экспериментов. Животные контрольной группы помещались в воздушный термостат на 30 минут при комнатной температуре), что вызывало гиперкоагуляционные сдвиги. Гипертермическое воздействие приводило к выраженному потреблению тромбоцитов и антитромбина III, увеличению концентрации растворимых фибринмономерных комплексов, значительным изменениям клоттинговых показателей: укорочению активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени, удлинению протромбинового времени, закономерному потреблению фибриногена в плазме крови опытных групп животных. Изменения этих показателей у животных, получавших дополнительные витамины с пищей, не наблюдались или были близки к таковым у интактной группы. Таким образом, предварительное введение витаминного комплекса снижает эффекты гипертермического воздействия, ограничивая запредельную активацию тромбиногенеза.

**Ключевые слова:** свертывание крови, гиперкоагуляция, активация гемостаза, витамины.

**THE EFFECTIVENESS OF USING A COMPLEX OF VITAMINS IN COAGULATION  
DISORDERS IN THE CONDITIONS OF HEMOSTASIS ACTIVATION**

V.G. SOLOVYOV, S.P. KALASHNIKOVA, A.V. SAMOYLOV, L.G. NIKONOVA, M.A. GAGARO

*SBEI of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug–Ugra «Khanty-Mansiysk State Medical Academy»,  
Mira Str., 40, Khanty-Mansiysk, 628011, Russia*

**Abstract.** In the experiment on white rats, we studied the state of plasma coagulation and thrombocytogram under conditions of activation of blood coagulation against the background of the previous administration of a complex of vitamins (A, E, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, vitamin P). The animals were exposed to high temperatures (by placing the experimental groups of animals in an air thermostat at + 40 ° C for 30 minutes. The temperature and duration of the animals in the thermostat were calculated according to the literature, and also tested in preliminary experiments. The animals in the control group were placed in an air thermostat 30 minutes at room temperature), which caused hypercoagulable shifts. Hyperthermia effects led to a marked platelet consumption and antithrombin III, increasing concentrations of soluble complexes fibrinmonomernyh, significant changes in clotting factors: shortening of the activated partial thromboplastin time, thrombin time, prothrombin time elongation, regularity consumption of fibrinogen in blood plasma of the experimental groups of animals. Changes in these parameters in animals receiving additional vitamins with food were not observed or were close to those of the intact group. Thus, prior administration of the vitamin complex reduces the effects of hyperthermic exposure, limiting the transcendent activation of thrombinogenesis.

**Key words:** blood coagulation, hypercoagulation, activation of hemostasis, vitamins.

**Актуальность.** Одной из первоочередных задач современной науки и медицины является поиск и изучение механизма действия новых эффективных препаратов с антиоксидантным действием, способных наряду с минимизацией эффектов стрессорного воздействия, оказывать комплексное позитивное действие на организм [8, 10, 11].

Известно, что система гемостаза очень чувствительна к любому возмущающему воздействию на организм. Продукты окислительного стресса способствуют вазоконстрикции, повышенному образованию тканевого фактора, активации внутренней и внешней систем свертывания крови, адгезии и агрегации тромбоцитов, и как следствие, тромбообразованию в сосудах [7, 9, 12, 13, 15].

В практической гемостазиологии в качестве сопутствующей терапии тромбозоморрагических осложнений чаще всего используют различные синтетические антиоксиданты, в том числе поливитамин-

ные препараты [4, 6, 11]. Эффективность последних на сегодняшний день широко изучена, однако существуют научные исследования, в которых приводятся противоречивые сведения об их влиянии на организм человека и в том числе на свертывание крови [3, 6, 14]. Так, доказано, что эффективность дополнительного введения любого витамина или комплекса витаминов в профилактике и лечении ряда заболеваний, зависит в первую очередь от исходного уровня его в организме, величины вводимой дозы, длительности введения (однократное, длительное), исходного состояния организма [2, 3, 6].

В связи с этим, представляется актуальным изучение вопроса сочетанного воздействия на организм, в том числе на процесс свертывания крови, витаминов *A*, *E*, *B<sub>6</sub>*, *B<sub>9</sub>*, *B<sub>12</sub>* и витаминоида *P*. На сегодняшний день существуют многочисленные исследования, подтверждающие их позитивное воздействие на отдельные системы [4, 5], но остается неизученным вопрос о влиянии комплекса этих витаминов на состояние компонентов гемостаза в условиях активации свертывания крови.

**Цель исследования** – изучить состояние плазменного и тромбоцитарного гемостаза в условиях активации свертывания крови на фоне предварительного введения комплекса витаминов (*A*, *E*, *B<sub>6</sub>*, *B<sub>9</sub>*, *B<sub>12</sub>*, витаминоид *P*).

**Материалы и методы исследования.** В исследованиях в качестве экспериментальных животных использовались самцы нелинейных белых крыс 3-4 -месячного возраста, весом 350-400 г. Число крыс в группах сравнения составляло 12.

Животные содержались на смешанном сбалансированном рационе с оптимальным соотношением белков, липидов и углеводов. В состав суточных порций контрольной и одной из опытных групп дополнительно вводили комплекс витаминов: *A* (ретинола ацетат – 0,18 мг/100 г массы животного), витамин *E* (альфа-токоферола ацетат – 0,6 мг/100 г массы животного), витамин *B<sub>6</sub>* (пиридоксина гидрохлорид – 0,4 мг/100 г массы животного), витамин *B<sub>9</sub>* (фолиевая кислота – 0,25 мг/100 г массы животного), витамин *B<sub>12</sub>* (цианокобаламин – 0,9 мг/100 г массы животного), витаминоид *P* (рутин – 80 мг/100 г массы животного). Пероральное введение крысам витаминов осуществляли в течение 14 дней, руководствуясь инструкцией по их применению. Дозы витаминов для животных были адекватны рекомендуемым дозам для человека, не вызывающим токсических эффектов. Интактная и одна из опытных групп витамины дополнительно не получали.

Гипертермический стресс моделировали путем помещения опытных групп животных в воздушный термостат при температуре +40 °С на 30 минут. Температуру и длительность нахождения животных в термостате рассчитывали согласно литературным данным, а также апробировали в ходе предварительных экспериментов. Животные контрольной группы помещались в воздушный термостат на 30 минут при комнатной температуре.

Болезненные манипуляции производили, подвергая животных наркозу этоксиэтаном. Пробы крови брали в шприц из обнаженной овальным разрезом яремной вены. Кровь для коагулологических исследований стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. Отбор проб, их последующая обработка соответствовали требованиям, принятым для коагулологических исследований [1].

Оценка плазменного гемостаза (АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТВ – протромбиновое время; ТВ – тромбиновое время; АТ-III – активность антитромбина-III; ФГ – содержание фибриногена) осуществлялась согласно инструкциям к наборам фирмы «Технология-стандарт» (г. Барнаул) на коагулографе «ACL-200» (США). Определение количества тромбоцитов (PLT) осуществляли на гематологическом анализаторе «Dixion Gemalait 1260» (Россия).

Результаты исследований, имеющие цифровое выражение, анализировали методом вариационной статистики для малых рядов наблюдений. Для оценки достоверности отличий вычисляли доверительный коэффициент Стьюдента (*t*) и степень вероятности (*p*). Различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Введение в рацион контрольных животных витаминов с целью изучения влияния данного комплекса на систему свертывания крови в условиях физиологической нормы, не выявило существенных изменений со стороны системы гемостаза, однако при этом произошло увеличение активности антитромбина-III и уменьшение концентрации фибриногена (табл.). Данное обстоятельство может свидетельствовать об увеличении противосвертывающего потенциала, что несомненно является благоприятным фактом в условиях возможной активации гемостаза.

Более показательные результаты в рамках рассматриваемого вопроса были получены в группах опытных животных. Так, в группе животных, не получавших дополнительно витамины, в условиях резкого изменения температурного режима произошло значительное и закономерное снижение концентрации тромбоцитов (на 42%) по сравнению с группой интактных животных, развивалась тромбоцитопения потребления. В группе опытных животных, получавших с рационом витамины, изменения содержания тромбоцитов в условиях стресса практически не наблюдалось, что можно расценивать как позитивный эффект, связанный с повышением общей резистентности организма в условиях стресс-воздействия.

Лабораторные показатели у животных, получавших и не получавших комплекс витаминов на фоне активации свертывания крови

Показатели	Интактные животные	Контрольные животные (витамины)	Опытные животные	
			(стресс без витаминов)	(стресс + витамины)
<i>Тр./PLT</i> , $1 \times 10^9$ /л	515±17	592±27* <i>P</i> =0,03	301±28* <i>P</i> =0,01	605±51** <i>P</i> =0,01
АЧТВ/АРТТ, с	27,0±0,5	39,2±0,9* <i>P</i> =0,01	17,2±0,9* <i>P</i> =0,01	31,5±3,9** <i>P</i> =0,01
ПТВ/РТТ, с	8,0±0,6	9,3±0,9 <i>P</i> =0,24	22,9±0,5* <i>P</i> =0,01	9,9±0,7** <i>P</i> =0,01
ТВ/ГТ, с	45,0±5,0	38,2±2,7 <i>P</i> =0,24	17,5±1,3* <i>P</i> =0,02	28,2±1,2** <i>P</i> =0,01
РФМК/RFMC, мг%	5,9±0,2	3,0±2,3 <i>P</i> =0,22	13,8±2,3* <i>P</i> =0,01	27,1±0,3** <i>P</i> =0,01
АТ-III, %	96,0±1,7	117,0±1,3* <i>P</i> =0,01	92,8±2,8 <i>P</i> =0,34	105,6±1,9** <i>P</i> =0,01
ФГ/FG, г/л	7,1±1,6	3,4±0,8* <i>P</i> =0,05	1,3±0,3 <i>P</i> =0,01	1,8±0,2 <i>P</i> =0,13

Примечание: *PLT* – количество тромбоцитов, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТВ – протромбиновое время, ТВ – тромбиновое время, ФГ – фибриноген, АТ-III – антитромбин III, РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы. Знаком \* отмечены достоверно отличающиеся показатели ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями группы интактных животных, знаком \*\* – по сравнению с показателями опытной группы (стресс без витаминов) животных

Классическую картину развития тромбогемморагического синдрома в ответ на возмущающее воздействие можно наблюдать в плазме крови опытных животных, не получавших с рационом витаминный комплекс по сравнению с группой интактных животных (табл.). Значительные изменения клоттинговых показателей (укорочение АЧТВ на 36%, тромбинового времени на 61%, удлинение ПТВ на 65%) указывает на активацию системы гемостаза в ответ на стресс. Одновременно наблюдается увеличение концентрации РФМК (на 57%) и закономерное потребление фибриногена. Подобное состояние свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции в ответ на резкое изменение температурного режима.

Результаты в группе животных подвергнутых стрессу и, получавших витамины, свидетельствуют повышении общей адаптационной возможности организма. В этой группе также наблюдаются изменения в плазмокоагуляции, обусловленные воздействием стрессорного фактора, однако интенсивность изменений менее выражена, чем в группе животных, не получавших витамины, а состояние тромбоцитарного гемостаза остается в пределах нормы.

**Выводы.** Таким образом, экспериментальным путем удалось установить, что предварительное введение экспериментальным животным с пищей витаминов *A, E, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>*, витаминоида *P* в дозах, адекватных лечебным для человека, ограничивает развитие тромбоцитопении потребления, активацию плазмокоагуляции и ускоряет время нормализации параметров гемостаза.

### Литература

1. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск: Изд-во ТГУ, 1980. 310 с.
2. Быкова М.Ю., Мищенко В.А. Содержание водорастворимых витаминов в кровяной ткани крыс после иммобилизационного стресса // Вестник уральской медицинской академической науки. 2014. № 3. С. 97–99.
3. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Шаповалов П.Я. Витамины, внутрисосудистое свертывание и липидпероксидация (монография). Москва: Изд-во Медицина, 2006. 95 с.
4. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Дементьева И.А., Рудзевич А.В. Ретинол, токоферол и аскорбат, гемостаз и перекисное окисление липидов // Тромбоз, гемостаз и реология. 2009. № 4. С. 16–32.
5. Коденцова В.М. Современные тенденции в витаминологии // Вопросы питания. 2018. № 5. С. 59–60.

6. Костюченко Л.А., Харитоновна Н.С., Вдовин В.М. Эффективность использования сочетанного витаминного комплекса: витамин Д и витамин К (обзор литературы) // Бюллетень медицинской науки. 2018. № 3. С. 33–40.
7. Лычева Н.А., Киселев В.И., Шахматов И.И., Вдовин В.М. Вклад стрессоров различной природы в формирование ответной гемостатической реакции организма при действии общей гипотермии // Фундаментальные исследования. 2014. № 7. С. 106–110.
8. Морозов В.Н., Гладких П.Г., Хадарцева К.А. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови // Вестник новых медицинских технологий. 2016. № 1. С. 241–252.
9. Николаев В.Ю., Шахматов И.И., Киселев В.И., Москаленко С.В. Состояние системы гемостаза крыс в раннем восстановительном периоде после однократного общего перегревания // Фундаментальные исследования. 2015. № 1. С. 805–809.
10. Рева И.А., Соснин М.И. Состояние антиоксидантной системы у крыс, подвергнутым чрезмерным физическим нагрузкам в сочетании с гипертермией. Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации (материалы 52-й ежегодной Всероссийской конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Павла Васильевича Дунаева), 2018. С. 49.
11. Теплый Д.Л., Ясенявская А.Л. Возрастные изменения свободнорадикальных процессов у самцов крыс при введении антиоксидантов и в условиях стресса // Астраханский медицинский журнал. 2011. №3. С. 128–131.
12. Хадарцев А.А., Кидалов В.Н., Якушина Г.Н. Саногенез и саногенные реакции эритрона. Проблемы медицины и общее представление о саногенезе // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 3–4. С. 5–9.
13. Хадарцев А.А., Исаева Н.М., Субботина Т.И., Яшин А.А. Код Фибоначчи и «золотое сечение» в экспериментальной патофизиологии и электромагнитобиологии: Монография / Под ред. Т.И. Субботиной и А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: ООО «Издательство «Триада», 2007. 136 с.
14. Vervoort L.M., Rondén J.E., Thijssen H.H. Potent antioxidant activity of vitamin K in the cycle of microsomal lipid peroxidation // Biochem Pharmacol. 1997. №54 (8). P. 871–876.
15. Wells P.S. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism // J. Thromb. Haemost. 2007. №5 (Suppl. 1). P. 41–50.

#### References

1. Baluda VP, Barkagan ZS, Gol'dberg ED. Laboratornye metody issledovaniya sistemy gemostaza [Laboratory methods of hemostasis system research]. Tomsk: Izd-vo TGU: 1980. Russian.
2. Bykova MJ, Mishhenko VA. Soderzhanie vodorastvorimyh vitaminov v krovetvornoj tkani krysv posle immobilizatsionnogo stressa [the Content of water-soluble vitamins in the hematopoietic tissue of rats after immobilization stress]. Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki. 2014;3:97-9. Russian.
3. Byshevskij AS, Galjan SL, Shapovalov PJa. Vitaminy, vnutrisosudistoe svertyvanie i lipidperoksidacija (monografija) [Vitamins, intravascular coagulation and lipid peroxidation (monograph)]. Moscow: Izd-vo Medicina; 2006. Russian.
4. Byshevskij AS, Galjan SL, Dement'eva IA, Rudzevich AV. Retinol, tokoferol i askor-bat, gemostaz i perekisnoe okislenie lipidov [Retinol, tocopherol and ASCOR-bat, hemostasis and lipid peroxidation]. Tromboz, gemostaz i reologija. 2009;4:16-32. Russian.
5. Kodencova VM. Sovremennye tendencii v vitaminologii [Modern trends in vitaminology]. Voprosy pitaniya. 2018;5:59-60. Russian.
6. Kostjuchenko LA, Haritonova NS, Vdovin VM. Jeffektivnost' ispol'zovaniya sochetannogo vitaminnogo kompleksa: vitamin D i vitamin K (obzor literatury) [Effectiveness of the combined vitamin complex: vitamin D and vitamin K (literature review)]. Bjulleten' medicinskoj nauki. 2018;3:33-40. Russian.
7. Lycheva NA, Kiselev VI, Shahmatov II, Vdovin VM. Vklad stressorov razlichnoj prirody v formirovanie otvetnoj gemostaticheskoy reakcii organizma pri dejstvii obshhej gipotermii [Contribution of stressors of different nature to the formation of a response hemostatic reaction of the body under the action of General hypothermia]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;7:106-10. Russian.
8. Morozov VN, Gladkih PG, Hadarceva KA. Disseminirovannoe vnutrisosudistoe svertyvanie krovi [Disseminated intravascular coagulation of blood]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2016;1:241-52. Russian.
9. Nikolaev VJ, Shahmatov II, Kiselev VI, Moskalenko SV. Sostojanie sistemy gemostaza krysv v rannem vosstanovitel'nom periode posle odnokratnogo obshhego peregrevaniya [State of the rat hemostasis system in the early recovery period after a single General overheating]. Fundamental'nye issledovaniya. 2015;1:805-9. Russian.
10. Reva IA, Sosnin MI. Sostojanie antioksidantnoj sistemy u krysv, podvergnutym chrezmernym fizicheskim nagruzkam v sochetanii s gipertermiej [state of the antioxidant system in rats subjected to excessive

physical exertion in combination with hyperthermia]. Aktual'nye problemy teoreticheskoy, jeksperimental'noj, klinicheskoy mediciny i farmacii (materialy 52-j ezhegodnoj Vserossijskoj konferencii studentov i molodyh uchenyh, posvjashhennoj 90-letiju doktora medicinskih nauk, professora, zaslužennogo dejatelja nauki RF Pavla Vasil'evicha Dunaeva); 2018. Russian.

11. Teplyj DL, Jasenjavskaia AL. Vozrastnye izmeneniia svobodnoradikal'nyh processov u samcov kryс pri vvedenii antioksidantov i v uslovijah stressa [Age-related changes in free-radical processes in male rats with the introduction of antioxidants and under stress]. Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2011;3:128-31. Russian.

12. Hadarcev AA, Kidalov VN, Jakushina GN. Sanogenez i sanogennye reakcii jeritrona. Problemy mediciny i obshhee predstavlenie o sanogeneze [Sanogenesis and sanogenic reactions of erythron. Problems of medicine and General idea of sanogenesis]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2005;3–4:5-9. Russian.

13. Hadarcev AA, Isaeva NM, Subbotina TI, Jashin AA. Kod Fibonachchi i «zolotoe sechenie» v jeksperimental'noj patofiziologii i jelektromagnitobiologii: Monografija [the Fibonacci Code and the "Golden section" in experimental pathophysiology and electromagnetobiology]. Pod red. TI. Subbotinoj i AA. Jashina. Moskva – Tver' – Tula: OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2007. Russian.

14. Vervoort LM, Rondan JE, Thijssen HH. Potent antioxidant activity of vitamin K in the cycle of microsomal lipid peroxidation. Biochem Pharmacol. 1997;54 (8):871-6.

15. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. J. Thromb. Haemost. 2007;5 (Suppl. 1):41-50.

---

**Библиографическая ссылка:**

Соловьев В.Г., Калашникова С.П., Самойлов А.В., Никонова Л.Г., Гагаро М.А. Эффективность использования комплекса витаминов при нарушениях свертывания крови в условиях активации гемостаза // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №1. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-1.pdf> (дата обращения: 09.01.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16490.\*

**Bibliographic reference:**

Solovyov VG, Kalashnikova SP, Samoylov AV, Nikonova LG, Gagaro MA. Jeffectivnost" ispol"zovanija kompleksa vitaminov pri narushenijah svertyvanija krovi v uslovijah aktivacii gemostaza [The effectiveness of using a complex of vitamins in coagulation disorders in the conditions of hemostasis activation]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Jan 09];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16490.

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/e2020-1.pdf>