

## Влияние ниацина на гемостаз

**Шаповалова Елена Михайловна, доктор биологических наук, доцент;**  
**Шаповалов Петр Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор;**  
**Бессонова Наталья Сергеевна, кандидат биологических наук**  
 Тюменский государственный медицинский университет (г. Тюмень)

Научные данные экспериментальных работ о связи ниацина с гемостазом носят противоречивый характер, отсутствуют системные исследования, не всегда учитывалась исходная обеспеченность витамином организма человека. Эффекты ниацина на гемостаз описывали без учета его антиоксидантных свойств, не изучали влияние витаминов на интегральный показатель состояния гемостаза — толерантность к тромбину и на интенсивность непрерывного внутрисосудистого свертывания крови. Поэтому существует необходимость изучения актуальной проблемы физиологии, связанной с целесообразностью использования ниацина для коррекции гемостатических сдвигов при гиперкоагуляции, зависимостью между витаминной обеспеченностью организма и гемостазом, учитывая эффект гиповитаминоза — состояния, характерного для многих заболеваний, протекающих с склонностью к тромбофилии или кровотоочивости [1].

Влияние витамина  $B_3$  на гемостаз обосновано антиоксидантными свойствами, которые на фоне гипероксидации ограничивают изменения не только отдельных компонентов свертывающей системы крови, но и интенсивность внутрисосудистого взаимодействия тромбин-фибриноген — величину, обратно пропорциональную толерантности к тромбину. Поэтому, наши исследования, направленные на изучение механизмов гемостатических сдвигов при отсутствии, дефиците и избытке витамина  $B_3$  с антиоксидантными

свойствами в рационе, позволяют количественно сопоставить антиоксидантную активность ниацина с его способностью ограничивать нарушения гемостаза, вызываемые ускорением липидпероксидации.

Опыты провели на взрослых нелинейных белых крысах-самцах, получавших сбалансированный пищевой рацион, содержащий белок, липиды, углеводы, витамины и минералы в соответствии с суточной потребностью. В плазме крови определяли уровень маркеров НВСК: продуктов деградации фибрина (ПДФ) [2]; растворимых комплексов мономерного фибрина (РКМФ); D-димеров — маркеров фибринообразования или компенсаторного фибринолиза; ф. ф.  $P_3$  и  $P_4$ ; осаждаемого тромбином фибриногена. Толерантность к тромбину (ТкТР) устанавливали запатентованным методом, основанным на оценке степени снижения в плазме уровня фибриногена, осаждаемого тромбином.

Липидпероксидацию (ЛПО) в тромбоцитах и их антиоксидантный потенциал (АОП) оценивали, определяя содержание первичных липидпероксидов — диеновых конъюгат (ДК); вторичных липидпероксидов — продуктов, взаимодействующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК); период индукции (ПИ) и скорость окисления (СО). Результаты рассматривали как достоверные при значениях степени вероятности  $< 0.05$ .

Пробы взяты:

через 2 недели

через 4 недели

через 6 недель

через 8 недель

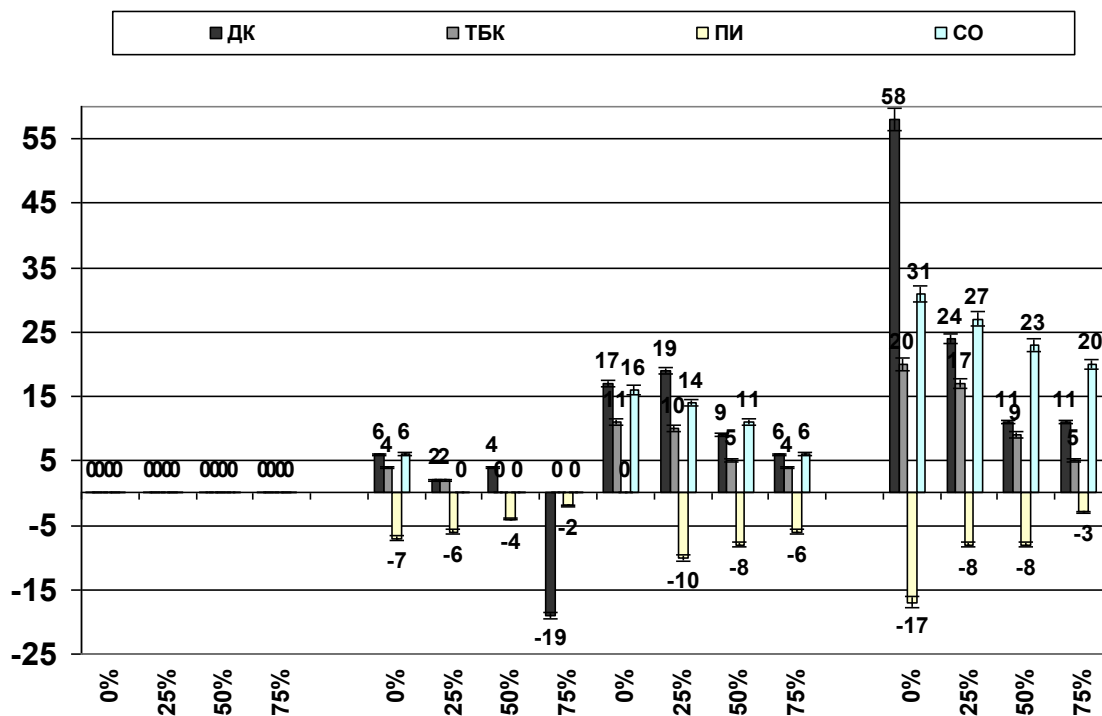


Рис. 1. Изменения (в % от контроля) уровня ДК, ТБК, длительности ПИ и скорости окисления (СО) в тромбоцитах при содержании крыс на рационе без ниацина и с ниацином в дозах, составляющих 25, 50 и 75% от суточной потребности. Знаки 0 на графике означают отсутствие сдвига. Периоды отбора проб приведены над рисунком.

Диаграммы рисунка 1 свидетельствуют, что у крыс, не получавших витамина В<sub>5</sub>, ускорение липидпероксидации и снижение антиоксидантного потенциала выявляется после 6 недель опыта, и это становится ещё более выразительным после 8 недель.

У крыс, получавших витамин В<sub>5</sub> в количестве, составляющем 25, 50 и 75% от суточной потребности, степень сдвигов, вызываемых его отсутствием, через 6 и 8 недель от начала опыта уменьшается с увеличением дозы, однако и при наибольшей из этих доз ещё отличается от контроля, хотя и в малой степени. Следовательно, ускорение липидпероксидации и снижение антиоксидантного потенциала у этих крыс менее выражено в сравнении с обнаруженным при В<sub>5</sub>-авитаминозном рационе, однако, не исчезает полностью и к концу опыта.

При введении избытка витамина В<sub>5</sub> (рисунок 2, где рассмотрены как показатели состояния ЛПО и АОП уровень ДК и период индукции - ПИ, состояния НВСК – изменения РКМФ) с увеличением длительности эксперимента снижается интенсивность липидпероксидации (убыль уровня ДК) и растёт АОП (удлинение ПИ), замедляется НВСК (снижение уровня РКМФ), активируется фибринолиз (укорочение времени лизиса сгустка фибрина), а также растёт толерантность к тромбину (ТкТР).

Установлено, что эффекты витамина В<sub>5</sub> на гемостаз неодинаковы при разных путях введения [3]. После введения витамина В<sub>5</sub> (в виде коммерческого препарата НК) в количествах, составляющих 25, 50 или 75% от потребности, показатели липидпероксидации и антиоксидантного потенциала не отклонялись от контрольных величин.

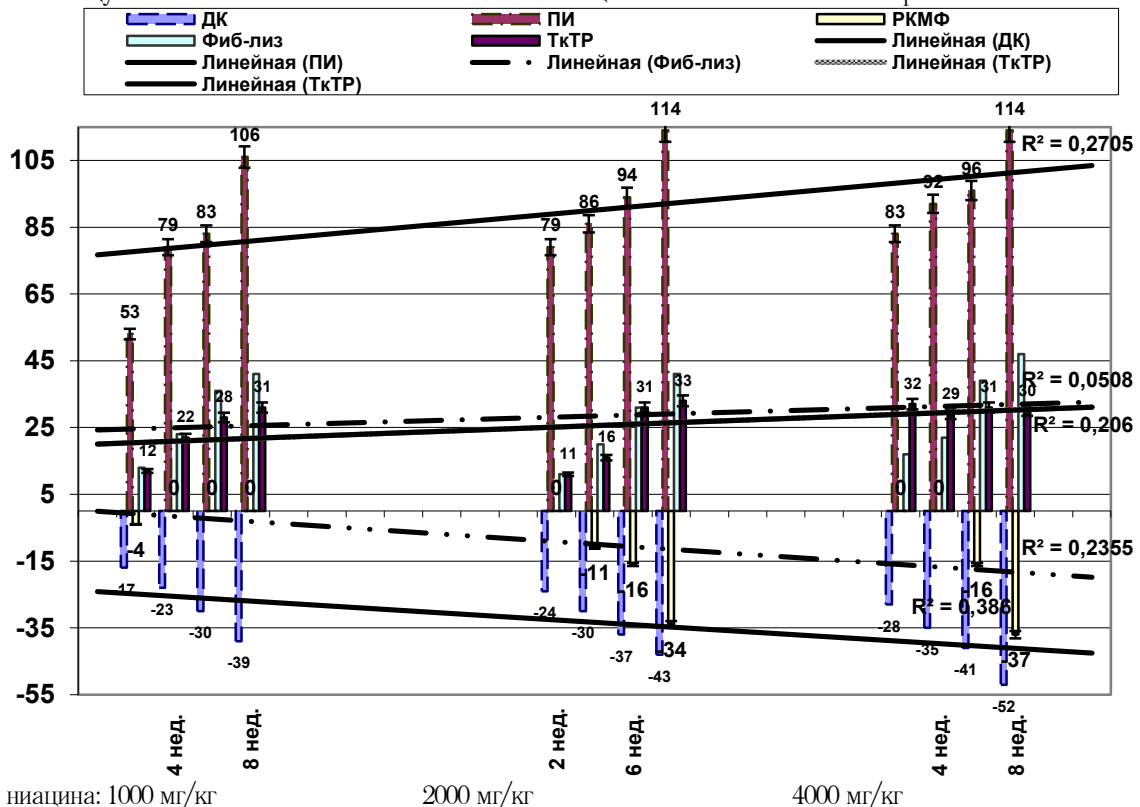


Рис. 2. Изменения (в процентах к контролю) уровня ДК, длительности ПИ, уровня РКМФ, активности фибринолиза и ТкТР при избытке ниацина в рационе крыс (тренды: сверху вниз – ПИ, фибринолиз, ТкТР, РКМФ и ДК)

Лишь при введении в вену 8-кратной дозы через 1 ч после инъекции наблюдали небольшое снижение уровня липидпероксидов (ДК и ТБК), удлинение периода индукции и снижение скорости окисления. После введения в вену 16-кратной дозы НК заметный эффект выявлялся уже через 30 мин. При введении 2-кратной дозы НК через 30 и 60 мин снижалась фибриногенемия, и увеличивался плазменный уровень ПДФ и D-димеров, а скорость фибринолиза и ТкТР увеличилась через 15 и 30 мин после инъекции. При 4-кратной дозе НК убыль фибриногена через 1 ч оказалась более выраженной, увеличился уровень ПДФ и D-димеров (на 15-й, 30-й и 60-й мин), и ещё заметнее, чем при меньшей дозе, ускорился фибринолиз, и увеличилась толерантность к тромбину (начиная уже с 5-й мин). При 8-кратной дозе НК через 30 и 60 мин вырос уровень фф. Р<sub>3</sub> и Р<sub>4</sub>, а также усугубилась гипофибриногенемия. Повышенный уровень ПДФ и D-димеров выявился уже после 15 мин, продолжая нарастать до конца опыта. Толерантность к тромбину на 5-й и 15-й мин была выше, чем при 4-кратной дозе, а на 30-й мин уже уменьшилась и

к 60-й минуте оказалась даже ниже контрольной величины. После введения НК в 16-кратной дозе уровень фф. Р<sub>3</sub> и Р<sub>4</sub> изменился в том же направлении, что и при 8-кратной дозе, а гипофибриногенемия стала значительнее. Уровень ПДФ, РКМФ и D-димеров вырос в те же сроки и примерно в той же степени, как и при введении 8-кратной дозы НК. Несколько заметнее ускорился фибринолиз (на 5-й, 15-й и 30-й мин), сравнявшись через 60 минут с контролем. Толерантность к тромбину на 5-й и 15-й мин повысилась более, чем при 8-кратной дозе, на 30-й мин - чуть снизилась, а через 60 мин оказалась даже ниже контрольной величины.

Всё это свидетельствует, что эффекты внутривенного введения НК усиливаются с увеличением дозы, а уровень РКМФ и толерантность вначале растут, а затем снижаются. Обнаруженную фазность сдвигов (увеличение показателей, сменяющееся их снижением) можно рассматривать как признак того, что гиперкоагуляционная тенденция сменяется гипокоагуляцией [4].



### **Литература:**

1. Скипетров В.П. Резервы системы свертывания крови и фибринолиза. Тромбоз, кровоточивость и болезни сосудов. 2002. – 1. – С.113-114.
2. Бышевский А.Ш. «Способ определения содержания продуктов деградации фибрина» № 1659855, регистрация 1.03. 1991, публикация - Бюлл. № 24, 30.06. 1991(соавторы – И.А. Мухачева, В.М. Шафер).
3. Pires J.A. The use of nicotinic acid to induce sustained low plasma nonesterified fatty acids in feed-restricted Holstein cows. J. Dairy. Sci. 2007. - 90(8). - P. 3725-37.
4. Mirzoian N.R. Effects of an antiischemic drug combination and nimodipine on cerebral blood supply in a hemorrhagic stroke model in rats. Eksp. Klin. Farmakol. 2008. - 71(2). – P.17-20.