

028052
АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ
ИМ. А. А. БОГОМОЛЬЦА

На правах рукописи

БАКАНСКАЯ Вера Васильевна

ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ НА СИСТЕМУ
ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ, ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ
ВИТАМИНОВ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ ТРОМБО-
ОБРАЗОВАНИЯ И ПОВЫШЕНИЯ РЕЗИСТЕНТ-
НОСТИ ОРГАНИЗМА К ГИПОКСИИ

(14 00.16 — патологическая физиология)

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

К И Е В — 1980

Работа выполнена в Гродненском государственном медицинском институте (ректор засл. деятель науки БССР, профессор Д. А. Маслаков).

Официальные оппоненты:

1. Доктор медицинских наук — Колчинская А. В.
2. Доктор медицинских наук, профессор — Антоненко В. Т.
3. Доктор биологических наук — Шарова Ю. А.

Ведущая организация — Центральный ордена Ленина институт гематологии и переливания крови МЗ СССР.

Защита состоится „ 29 “ в марте 1980 года
в _____ часов на заседании специализированного совета
Д-0161501 Института физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР (252024, г. Киев-24, ул. Богомольца, 4).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР.

Автореферат разослан „ 29 “ марта 1980 года.

Ученый секретарь специализированного совета
кандидат биологических наук

БОЙКО В. И.

емы. Острая гипоксия чрезвычайно опасное животных состояние. Она является спутни-
ей. Гипоксия может иметь место и у прак-

тически здоровых людей при снижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе. Гипоксическая гипоксия развивается при высокогорных восхождениях, во время воздушных полетов при разгерметизации кабины самолета, при нарушении работы регенерационной установки космических кораблей и др.

Происходящее в настоящее время интенсивное освоение новых высокогорных районов в нашей стране, где парциальное давление во вдыхаемом воздухе снижено, приводит к передвижению в эти районы больших контингентов неакклиматизированного населения, которое может страдать от гипоксии.

Наличие в литературе большого количества работ отечественных и зарубежных ученых по проблеме гипоксических состояний (Н.Н.Сиротинин, 1929-1976; К.М.Быков, 1933; Г.Е.Владимиров, 1936-1949; П.И.Егоров, 1936; З.И.Варбашова, 1941-1979; А.М.Чарный, 1946-1961; И.Р.Петров, 1949-1958; А.З.Колчинская, 1949-1979; Н.В.Лауэр, 1949-1975; В.Т.Антоненко, 1968, 1979; М.М.Миррахимов, 1968-1979; К.Ю.Ахмедов, 1971; Н.А.Агаджанян и соавт., 1973; Ф.З.Меерсон, 1973; В.А.Исабаева, 1975; В.Б.Малкин, Е.Б.Гиппенрейтер, 1977; В.А.Березовский, 1978; P. Bert, 1878; J. Barcroft, 1925-1937; A. Hurtado, 1932-1971; Э.Ван Лир, К.Стикней, 1967; С. Houston, 1976 и многие другие) свидетельствует об актуальности данной проблемы. Работы указанных авторов посвящены изучению сложных механизмов приспособления организма к недостатку кислорода, разработке основных положений профилактики и терапии гипоксических состояний.

По имеющимся в литературе немногочисленным сведениям, гипоксия повышает свертывание крови (А.А.Маркосян, 1968; Х.Д.Ломазова с соавт., 1971; В.И. Gilmore et al., 1952; J. Cheymol et al., 1955; G. Lalli, E. Sulli, 1956; M.V. Strumza et al., 1971, 1972). Недостатком работ, посвященных изучению влияния гипоксии на систему гемостаза, является, однако, то, что большая часть исследователей ограничивается изучением свертывающей системы крови без соответствующего изучения противосвертывающей, не учитывая при этом степень гипоксии. Сведения о состоянии системы гемостаза при гипоксии рав -

личной степени в литературе отсутствуют. Вместе с тем, возникающие при острой гипоксии тромбо-эмболии (E. Genton et al, 1970) могут определять тяжесть и исход развития гипоксии. Поэтому исследования изменений свертывающей и противосвертывающей систем крови под влиянием гипоксии, выявление зависимости сдвигов этих систем от степени гипоксии и разработка способов профилактики тромбо-эмболических осложнений, путей повышения резистентности организма к острой гипоксии являются актуальными и перспективными вопросами современной медицины.

Известно, что в условиях нормального снабжения организма кислородом некоторые витамины оказывают влияние на свертывающую и фибринолитическую системы крови (Г.В. Андреевко, Б.А. Кудряшов, 1955; А.Ш. Бышевский, 1964; Г.В. Андреевко, Л.В. Лютова, 1973, 1974; W.L. Wilson, G. Fotiropoulos, 1959; B. Laugeen, J. Gormsen, 1970; H.A. Thies, 1971 и др.). Имеющиеся в литературе данные о действия водорастворимых витаминов на систему гемокоагуляции носят противоречивый характер, обусловленный тем, что не все исследователи применяли клинически эквивалентные дозы витаминов и не учитывался способ их введения. Результаты исследований одних авторов указывают на гиперкоагулирующее влияние некоторых витаминов на систему свертывания крови (В.М. Ядрова, 1960; К.А. Миронова, 1965; J.Y. Mc Graw, 1956 и др.); однако другие исследователи не отмечают подобного воздействия тех же витаминов (H.A. Ратнер и соавт., 1956; М.В. Игнатъев, 1957; Е.П. Федорова, 1960 и др.).

Известно также, что некоторые водорастворимые витамины обладают антигипоксическим действием (H.C. Рейзин, 1956; Е.Ф. Шамрай и соавт., 1958; Ф.П. Космолинский, 1955, 1961 и др.). Механизм действия этих витаминов многогранен (А.В. Труфанов, 1959; К.М. Леутский, 1972; М.И. Смирнов, 1974; Р.В. Чаговец, Е.В. Лахно, 1974; Ю.В. Хмелевский, А.Я. Розанов, 1975; Л.Я. Арешкина, 1976; А.Т. Халмурадов, 1979 и др.). Большая часть витаминов выполняет коферментную роль в ферментативных реакциях обмена веществ, обладает высокой метаболической активностью, принимает участие в регуляции энергетического, белкового, жирового и углеводного обменов, нарушение которых свойственно для развития острой гипоксии (В.П. Скулачев, 1972; М.И. Прохорова и соавт., 1973; Е.М. Хватова и соавт., 1976; M.Ibrahim et al.,

1970; K. Ozawa et al., 1970 и др.).

Влияние водорастворимых витаминов на систему гемостаза и фибринолиз при кислородном голодании не изучено. Можно сделать предположение, что их антикоагуляционный эффект способствует повышению резистентности организма к гипоксии.

Цель и задачи исследования. Все вышесказанное явилось основанием для выполнения настоящего исследования, целью которого было: охарактеризовать изменение системы гемостаза при гипоксии, установить зависимость этих изменений от степени гипоксии, выявить возможную роль водорастворимых витаминов в предупреждении гиперкоагуляции крови, тромбообразования и их значение в повышении резистентности организма к гипоксии.

Для осуществления этой цели нами были поставлены следующие задачи:

1. Изучить изменение свертывающей и противосвертывающей систем крови при острой гипоксии различной степени у животных трех видов (крыс, кроликов, собак).
2. Изучить возможность коррекции нарушений системы гемостаза с помощью водорастворимых витаминов С, Р, РР, В₆, В₁₂, В₁₅, пантотеновой кислоты и выявить роль этой коррекции в повышении резистентности организма к кислородному голоданию.
3. Для коррекции системы гемостаза при острой гипоксии разработать схему введения витаминов. Установить их дозы, способ и продолжительность введения.
4. Исследовать изменение резистентности организма к острой гипоксии под влиянием водорастворимых витаминов, предупреждающих развитие гиперкоагуляции крови и тромбообразование.
5. Для изучения механизма противогипоксического действия витаминов исследовать их влияние при острой гипоксии на состояние суммарной и регионарной сосудистой проницаемости, прокоагулянтную и антикоагулянтную активность тканей и сосудистых стенок, суммарное потребление кислорода и напряжение его в тканях.
6. Разработать практические рекомендации для повышения общей резистентности организма при гипоксических состояниях и профилактики тромбо-эмболических осложнений с помощью водорастворимых витаминов.

Научная новизна. Выявлено, что гипоксия вызывает изменения

свертывающей и противосвертывающей системах крови. Впервые показано, что изменения в системе гемостаза зависят от степени гипоксии, что некоторые водорастворимые витамины обладают способностью предупреждать развитие гиперкоагуляции крови и тромбообразование при гипоксии и что это может быть одним из механизмов повышающего резистентность организма действия указанных витаминов. Показано, что профилактическое действие витаминов зависит от дозы, способа и продолжительности их предварительного введения. Разработана эффективная схема предварительной витаминизации для предупреждения гиперкоагуляции крови и тромбообразования при гипоксии. Наряду с этим выявлены дозы и методы введения витаминов, оказывающие гиперкоагулирующий эффект, усиливающие тромбообразование и снижающие резистентность организма к острой гипоксии. Показан один из ранее не изученных механизмов противогипоксического действия водорастворимых витаминов в повышении резистентности организма к действию острой гипоксии: предварительная витаминизация препятствует повышению проницаемости сосудов, поступлению тканевых прокоагулянтов в кровь и увеличивает содержание свободного гепарина, который кроме антикоагулянтного действия обладает способностью как полисахарид животного происхождения повышать общую резистентность организма. Установлено, что введение гепарина повышает резистентность организма к острой гипоксии.

Практическое значение. Разработаны практические рекомендации для применения водорастворимых витаминов в клинической практике с целью предупреждения гиперкоагуляции крови, тромбообразования и повышения резистентности организма при гипоксических состояниях. Предложенные рекомендации внедрены в практику здравоохранения во 2-й городской больнице г. Гродно, в онкохирургическом, радиохirurgическом и гематологическом отделениях областной клинической больницы г. Гродно (акты о внедрении от 19 октября 1979 г., 20 апреля 1980 г. и 28 мая 1980 г.).

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на 3-й биохимической конференции Белорусской, Литовской, Латвийской и Эстонской ССР (Минск, 1968); 7-й научной сессии Гродненско-

го медицинского института (Гродно, 1968); 1-ом Всесоюзном съезде патофизиологов (Баку, 1970); 3-ем съезде Белорусского физиологического общества им. Павлова (Минск, 1970); 8-й научной сессии Гродненского медицинского института (Гродно, 1971); 2-й научной сессии патофизиологов Прибалтийских республик и Белорусской ССР (Каунас, 1972); 4-ом съезде Белорусского физиологического общества им. Павлова (Минск, 1974); 3-ем Гродненском симпозиуме "Межвитаминные взаимоотношения" (Гродно, 1975); 3-й научной конференции патофизиологов Прибалтийских республик и ЕССР по проблеме "Актуальные вопросы патофизиологии" (Каунас, 1976); 4-ом Гродненском симпозиуме "Химия, биохимические функции и применение пантотеновой кислоты" (Гродно, 1977); Всесоюзной конференции "Актуальные проблемы витаминологии" (Москва, 1978); 9-й научной конференции Гродненского медицинского института "Биологически активные вещества и изучение механизма их действия" (Гродно, 1978); Всесоюзном симпозиуме "Кровообращение в условиях высокогорной и экспериментальной гипоксии" (Душанбе, 1978); 2-й научно-практической конференции "Достижения медицинской науки в практику здравоохранения" (Гродно, 1980).

Диссертация обсуждалась на заседании Гродненского отделения ВНО биохимиков в 1973 г.; заседании Гродненского отделения ВНО патофизиологов и физиологов в 1975 г.; Ученом Совете Гродненского государственного медицинского института в 1978 г.; объединенной научной конференции кафедр патологической физиологии, нормальной физиологии, фармакологии, биохимии, общей хирургии, факультетской терапии, гигиены, инфекционных болезней, акушерства и гинекологии и Отдела регуляции обмена веществ АН БССР (Гродно, 1979).

Публикация. По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, полный перечень которых приводится в конце автореферата.

Объем работы. Работа выполнена согласно плана общеинститутской проблемной комиссии "Научные основы применения витаминов в лечебных и профилактических целях", являющейся составной частью перспективного пятилетнего плана развития медицинской науки на 1976-1980 гг. Министерства здравоохранения БССР.

Диссертация изложена на 318 страницах машинописного текста,

включающего введение, обзор литературы, методы исследований, 5 глав собственных экспериментальных данных, обсуждение, выводы и указатель литературы, содержащий 644 источника, из них 375 - отечественных и 269 - зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 32 рисунками.

Методы и объем исследования. Для оценки функционального состояния системы гемокоагуляции определялись следующие показатели:

- время свертывания крови по методу Бюркера (в модификации Ленинградского института переливания крови);
- время рекальцификации плазмы по Бергергоф и Рока;
- протромбиновая активность по В.Н.Туголукову;
- концентрация факторов У и УП по Оврену;
- толерантность плазмы к гепарину по Поллеру;
- количество свободного гепарина тротаминсульфатным методом по М. Stefanini и W. Dameshek ;
- тромботест по методу Е. Нита в модификации М.А.Котовщиковой;
- фибринолитическая активность по М.А.Котовщиковой и Б.И.Кузнику;
- эуглобулиновая фибринолитическая активность по Е. Kowalski, М. Корес , S. Niewiarowski ;
- фибринолитическая активность крови по Лазару;
- концентрация фибриногена по Лазару;
- тромбоэластографическое исследование с последующей расшифровкой 10 констант;
- Для изучения механизма гиперкоагуляции при острой гипоксии исследовали коагуляционные свойства экстрактов ткани легкого, легочных артерий и вены, воротной вены, почечных артерий и вены.
- Учитывая тот факт, что развитие острой гипоксии сопровождается полицитемией, мы производили количественное определение эритроцитов, тромбоцитов и гемоглобина.
- Для изучения механизма противогипоксического действия водорастворимых витаминов исследовали суммарную и регионарную сосудистую проницаемость методом радиоактивной индикации с помощью внутривенного введения альбумина, меченного J^{131} (К. Zilverman, H. Mayerson , 1951, 1952), суммарное потребление кислорода в аппарате типа Крога и напряжение кислорода

в тканях полярнографическим методом (Я.Гейровский, Я.Кута, 1965).

Стадии гипоксии приведены по А.Э.Колчинской (1964, 1973).

Резистентность организма оценивалась по продолжительности жизни животных при острой гипоксической гипоксии, вызванной разрежением воздуха в барометрической камере "ПБК-56"; скорость "подъема" в барокамере составляла 20 м/сек. Температура в барокамере была постоянной и составляла 18-20°. Кроме того, для оценки резистентности использовали гемическую гипоксию, вызванную внутривенным введением 30% раствора нитрита натрия (0,3 г на 1 кг массы). Определялась продолжительность жизни животных в этих условиях.

Водорастворимые витамины (С, Р, РР, В₁₂, В₁₅ и пантотеновая кислота) вводились в дозах, эквивалентных лечебным или клиническим; дозы рассчитывались следующим образом: величину, выражающую суточную потребность животного в витамине, умножали на отношение суточной лечебной дозы человека к его суточной потребности и выражали в мг или мкг на 1 кг массы животного. Исследовалось влияние на систему гемокоагуляции как клинически эквивалентных доз витаминов, так и превышающих и не достигающих их.

Ко всем проведенным экспериментам ставились соответствующие контроли. Контрольные животные получали ежедневно 0,85% раствор хлорида натрия, объем, способ и продолжительность введения которого соответствовали введению водорастворимого витамина.

Проведено 4 серии опытов: 1 серия - исследование влияния острой гипоксии на систему свертывания крови и фибринолиз; 2 - изучение влияния водорастворимых витаминов на систему свертывания крови в нормо- и гипоксических условиях; 3 - изучение возможности повышения резистентности организма к острой гипоксии путем введения водорастворимых витаминов, предупреждающих нарушение свертывания крови; 4 - исследование некоторых механизмов действия водорастворимых витаминов.

Эксперименты проведены на 292 собаках, 98 кроликах и 545 белых крысах.

Полученные цифровые показатели представлены в виде таблиц, рисунков и графиков. Экспериментальный материал обрабатывался

статистически (И.А.Ойвин, 1959; В.Ю.Урбах, 1975). Значение вероятности P определяли по таблице с использованием критерия Стьюдента - t .

Результаты исследований и их обсуждение. Проведенные исследования позволили установить нормальные показатели коагулограммы, тромбоэластограммы, концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов и величину гематокритного показателя.

Исследование влияния острой гипоксии на систему свертывания крови.

В результате проведенных исследований установлено, что гипоксия I степени ("подъем" животных на "высоту" 2500 м на 3 часа) не оказывает существенного влияния на свертывающую и фибринолитическую системы крови. Гипоксия II степени ("высота" 5000 м) повышает свертываемость крови у крыс, кроликов и собак, о чем свидетельствует уменьшение времени рекальцификации плазмы, толерантности плазмы к гепарину, уменьшение констант "r", "K", "T" и увеличение $m\Delta$, $\Delta\alpha$ тромбоэластограммы; увеличивает фибринолитическую активность крови ($P < 0,05$) и не оказывает влияния на содержание свободного гепарина в крови. Гипоксия III степени приводит к развитию более выраженной гиперкоагуляции крови, чем гипоксия II степени.

Возникающая гиперкоагуляция крови стойко держится на протяжении действия гипоксического фактора и в течение последующих двух часов после его действия. Нормализация системы гемокоагуляции при гипоксии II и III степени происходит соответственно в течение одних и двух суток после действия острой гипоксии.

Повышение прокоагулянтной активности при острой гипоксии II степени не сопровождается увеличением содержания свободного гепарина в крови, что указывает на нарушение функции противосвертывающей системы крови.

Уменьшение времени свертывания крови и рекальцификации плазмы, повышение толерантности плазмы к гепарину, уменьшение констант "r", "K", "T" тромбоэластограммы, снижение содержания свободного гепарина в крови ($P < 0,01$) и отсутствие увеличения активности фибринолитической системы при гипоксии III сте-

пени свидетельствуют о депрессии противосвертывающей системы крови, что создает условия для тромбообразования и может приводить к гибели животных. Следовательно, выраженность изменений в системе гемокоагуляции зависит от степени гипоксии.

Из изложенного материала видно, что изменения в системе свертывания крови при острой гипоксии II и, особенно, III степени отягощают ее течение и нуждаются в соответствующей коррекции для предупреждения тромбообразования и тромбо-эмболических осложнений.

С целью коррекции были использованы водорастворимые витамины, которые, согласно литературным данным, оказывают влияние на систему свертывания крови в нормоксических условиях и обеспечивают функцию витаминзависимых ферментов, нарушение активности которых наблюдается при острой гипоксии. К таким витаминам относятся следующие: аскорбиновая кислота, рутин, никотиновая кислота, B₆, B₁₂, B₁₅ и пантотеновая кислота. Действие этих витаминов на свертывающую и противосвертывающую системы крови при нормоксии носит противоречивый характер, а при гипоксии - не изучено.

Для исследования возможности коррекции нарушений системы гемокоагуляции при острой гипоксии с помощью водорастворимых витаминов изучали влияние клинически эквивалентных дозировок при различных способах и продолжительности введения на свертывающую и противосвертывающую системы крови в условиях нормального обеспечения организма кислородом. Витамины, не повышающие свертывание крови, оказывающие активирующее влияние на противосвертывающую систему крови, использовались нами для профилактики тромбообразования при острой гипоксии.

Изучение влияния водорастворимых витаминов на систему свертывания крови в нормо- и гипоксических условиях.

Аскорбиновая кислота и рутин. Эксперименты показали, что предварительное ежедневное пероральное введение аскорбиновой кислоты в дозе 20 мг в течение 10 дней, внутривенное - в дозе 5 мг в течение 5 дней собакам и кроликам, внутримышечное - в дозе 50 мг в течение 5 дней не вызывает изменений со стороны свертывающей и противосвертывающей систем крови в условиях

нормального обеспечения организма кислородом, но предупреждает развитие гиперкоагуляции крови при острой гипоксии.

Внутривенное ежедневное введение больших доз аскорбиновой кислоты (20 и 10 мг) в течение 5 дней приводит к развитию гиперкоагуляции крови, характеризующейся ускорением времени рекальцификации плазмы, повышением толерантности плазмы к гепарину и увеличением концентрации фибриногена ($P < 0,05$). При острой гипоксии состояние гиперкоагуляции сохранялось. Увеличение активности прокоагулянтов не сопровождалось адекватным повышением активности противосвертывающей системы крови (количество свободного гепарина снижалось, фибринолитическая активность крови не изменялась). Мы полагаем, что внутривенное введение высоких концентраций аскорбиновой кислоты нарушает включение противосвертывающей системы крови, эффекторным актом которой является выброс в кровоток гепарина и активаторов фибринолиза. Уменьшение содержания свободного гепарина в крови отражается не только на системе гемокоагуляции, но и на общей резистентности организма. Анализ полученных данных показал, что действие препарата на систему свертывания крови зависит от дозы, способа и продолжительности введения.

Известно, что действие аскорбиновой кислоты патогенетически связано с витамином P, который обладает способностью усиливать ее метаболическую активность. В результате проведенной работы выявлено, что предварительное введение рутина в дозе 10 мг в течение 8 дней (per os) не оказывает заметного влияния на систему свертывания крови в условиях нормальной жизнедеятельности организма, не предупреждает развития гиперкоагуляции крови при острой гипоксии.

Учитывая синергизм действия витаминов C и P, мы изучали влияние предварительного сочетанного применения витаминов C (20 мг) и P (10 мг) на свертывание крови собак при острой гипоксии. Препараты вводили перорально в течение 8 дней. Было установлено, что сочетанное введение витаминов C и P на 8 сутки витаминизации привело к развитию гиперкоагуляции крови, о чем свидетельствовало уменьшение времени рекальцификации плазмы, увеличение количества фибриногена ($P < 0,05$). Показатели тромбозластограммы подтверждали состояние гиперкоагуляции крови и характеризовались уменьшением констант "t", "s", "T" и

увеличением $\angle\alpha$.

При острой гипоксии у животных на фоне предварительной витаминизации выраженная гиперкоагуляция крови не сопровождается увеличением фибринолитической активности крови, а содержание свободного гепарина в крови снижалось, что свидетельствует о нарушении регуляции противосвертывающей системы крови.

Никотиновая кислота. Было выявлено, что пероральное применение никотиновой кислоты в дозе 10 мг в течение 10 дней и внутримышечное в той же дозе в течение 5 дней предупреждает развитие гиперкоагуляции и возможность возникновения тромбозов у собак при острой гипоксии путем адекватного включения противосвертывающей системы крови. Время свертывания крови и рекальцификации плазмы не изменялось, отмечалось лишь увеличение количества свободного гепарина в крови и углубленной фибринолитической активности. Внутримышечное введение никотиновой кислоты в дозе 10 мг в течение 7 дней оказало благоприятное влияние на систему гемостаза кроликов при развитии острой гипоксии. Внутримышечное введение 0,85% раствора хлорида натрия не оказало влияния на свертываемость крови.

Внутривенное введение никотиновой кислоты в дозе 10 мг в течение 5 дней приводило к значительным изменениям свертываемости крови: уменьшению времени свертывания крови, рекальцификации плазмы, количества свободного гепарина и к тромбоцитозу ($P < 0,05$). Активность фибринолитической системы, изученная как в цельной крови, так и в углубленной фракции не изменялась. При острой гипоксии у собак, получавших никотиновую кислоту внутривенно, еще больше уменьшалось время свертывания крови и рекальцификации плазмы, был более выражен тромбоцитоз, уменьшалось количество свободного гепарина и увеличивалось количество фибриногена ($P < 0,05$). Фибринолитическая активность крови не изменялась, что свидетельствует о нарушении регуляции противосвертывающей системы крови.

Контрольное внутривенное введение 0,85% раствора хлорида натрия в течение 5 дней не оказало влияния на показатели свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Внутривенное однократное введение никотиновой кислоты в дозе 100 мг в условиях нормоксии приводило к состоянию гиперкоагуляции, характеризующейся уменьшением времени свертывания

крови и рекальцификации плазмы, повышению протромбиновой активности, тромбоцитозу и уменьшению свободного гепарина ($P < 0,01$); фибринолитическая активность не изменялась. При гипоксии гиперкоагуляция крови увеличивалась, развивалась депрессия противосвертывающей системы крови, что привело к возникновению тромбо-эмболических осложнений (две собаки погибли от тромбоза легочных сосудов через 20-30 минут после извлечения животных из барокамеры).

Мы полагаем, что в патогенезе профилактики гиперкоагуляции с помощью никотиновой кислоты имеет значение ее способность при пероральном и внутримышечном применении увеличивать содержание свободного гепарина в крови. Внутривенное введение высоких доз никотиновой кислоты нарушает регуляцию противосвертывающей системы крови, вызывает гиперкоагуляцию крови, блокирует выброс гепарина из тучных клеток.

Никотиновая кислота снижает активность фактора XIII, адгезивность и агрегацию тромбоцитов, повышает активность тканевого и плазменного активаторов плазминогена (Г.В. Андреев, Л.А. Мигалина, 1969, 1973; В.П. Балуда с соавт., 1974; В. Laurven, J. Gormsen, 1970; G. Turazza et al., 1973), нормализует сосудистую проницаемость, препятствует поступлению прокоагулянтов в кровь, что оказывает благоприятное влияние на систему гемостаза при острой гипоксии.

Витамин B₆. Анализ полученных данных позволяет сделать заключение, что предварительное внутримышечное введение витамина B₆ в дозе 1 мг в течение 10 дней не оказывает влияния на систему гемостаза интактных животных, но предупреждает развитие гиперкоагуляции крови при острой гипоксии у собак. Пробные эксперименты показали, что доза 0,5 мг не оказывает влияния на систему гемостаза у животных при нормоксии и не предупреждает развитие гиперкоагуляции крови при острой гипоксии.

Ежедневное внутримышечное введение витамина B₆ в дозе 2 мг в течение 10 дней оказало гиперкоагулирующее влияние на кровь отдельных животных в условиях нормоксии и не предотвращало гиперкоагуляцию при острой гипоксии, о чем свидетельствовало уменьшение констант "t", "s", "T" тромбоэластограммы ($P < 0,05$). Введение препарата в дозе 4 мг в течение 7 дней ухуд-

шало общее состояние животных (нарушался аппетит, трофика шерсти, появлялась вялость), вызвало состояние гиперкоагуляции, характеризующееся уменьшением времени рекальцификации плазмы, повышением толерантности плазмы к гепарину и уменьшением констант "r", "K", "S" и "T" тромбоэластограммы ($P \angle 0,05$) у животных в условиях нормо- и гипоксии. Кроме того, отмечалось повышение концентрации фибриногена, снижение содержания свободного гепарина в крови и фибринолитической активности, что указывает на нарушение регуляции противосвертывающей системы крови. Эти изменения способствовали тромбообразованию в условиях острой гипоксии, что в одном случае даже послужило причиной гибели животного.

Витамин B_{12} . Результаты проведенных экспериментов показали, что внутримышечное введение витамина B_{12} в дозе 4 мкг в течение 10 дней не производило гиперкоагулирующего эффекта на кровь собак в условиях нормоксии, что находится в соответствии с результатами исследований Б.А.Кудряшова и соавт. (1964), не обнаруживших заметных изменений в системе гемокоагуляции у крыс при применении витамина B_{12} в дозах 5 и 10 мкг. Более высокие дозировки препарата 25 мг/кг (Б.А.Кудряшов и соавт., 1964) и 20 мкг на одну крысу (А.М.Бышевский, 1965) вызывали гиперкоагуляцию крови.

Острая гипоксия у собак, получавших витамин B_{12} , повышала прокоагулянтную активность крови, о чем свидетельствует уменьшение времени рекальцификации плазмы, а также вызывала депрессию противосвертывающей системы, характеризующуюся уменьшением свободного гепарина в крови и снижением активности фибринолитической системы ($P \angle 0,05$). В результате этих нарушений создавались условия развития тромбоэмболий, которые привели к гибели двух подопытных собак.

Исследования, посвященные изучению влияния предварительного введения витамина B_{12} на систему гемокоагуляции белых крыс, показали, что введение препарата в дозе 10 мкг в течение 10 дней не оказывало заметного влияния на систему свертывания крови и фибринолиз в условиях нормоксии. Острая гипоксия у крыс, получавших витамин B_{12} , привела к развитию гиперкоагуляции. Несмотря на повышение прокоагулянтной активности, фибринолитическая активность крови не изменялась, что указывает

на нарушение регуляторных механизмов в системе гемокоагуляции под влиянием вводимого препарата.

Опыты, выполненные на кроликах, показали, что введение витамина B_{12} в дозе 10 мкг в течение 7 дней повышает коагулирующую способность крови в условиях нормоксии. При острой гипоксии у кроликов на фоне витамина гиперкоагуляция крови привела к гибели одного подопытного животного от тромбоза легочных сосудов.

Таким образом, внутримышечное введение витамина B_{12} в изученных нами дозировках оказывает неблагоприятное влияние на систему гемокоагуляции при острой гипоксии у собак, крыс и кроликов, способствует гиперкоагуляции крови и возникновению тромбо-эмболий. Одной из причин отрицательного влияния витамина B_{12} на систему гемокоагуляции является его способность снижать содержание свободного гепарина и фибринолитическую активность крови. На основании представленного материала считаем применение витамина B_{12} в условиях кислородного голодания противопоказанным.

В литературе также имеются сведения, указывающие на возможность возникновения тромбо-эмболических осложнений при лечебном применении витамина B_{12} . Из 24-х у трех больных с недостаточностью витамина B_{12} в процессе лечения возникли острые тромбозы (P. Levine, 1973).

Пантотенат и пангамат кальция. Исследование показало, что введение препаратов в дозе 5 мг в течение 10 дней не оказывает существенного влияния на систему гемокоагуляции собак при нормоксии, но предупреждает развитие гиперкоагуляции при острой гипоксии. Пантотенат кальция в дозе 10 мг^{н/д} у всех собак предупреждает развитие гиперкоагуляции крови при острой гипоксии.

Резюмируя полученные данные о влиянии исследованных нами витаминов на систему гемокоагуляции, можно рекомендовать следующую схему их введения для предупреждения гиперкоагуляции крови, тромбообразования и тромбо-эмболий при гипоксии III степени у крыс, кроликов и собак.

Бодорастворимые витамины в определенных дозах и способах введения усиливают гиперкоагуляцию крови, снижают фибринолитическую активность и содержание свободного гепарина, способ

ствуют тромбообразованию при острой гипоксии. Такое влияние оказывают витамины: В₁₂ в дозах 4 и 10 мкг, В₆ в дозе 4 мг при внутримышечном введении в течение 10 дней; никотиновая кислота при внутривенном введении в дозе 10 мг в течение 5 дней и однократном - в дозе 100 мг; аскорбиновая кислота в дозах 10 и 20 мг при внутривенном введении в течение 5 дней, аскорбиновая кислота в дозе 20 мг при сочетанном пероральном применении с витамином Р в дозе 10 мг в течение 8 дней.

Схема

введения водорастворимых витаминов для профилактики тромбообразования при гипоксических состояниях

№ пп	Наименование витаминов	Доза мг/кг массы	Способ введения	Продолжительность введения
1.	Аскорбиновая кислота	20	Перорально	10
2.	Аскорбиновая кислота	5	Внутримышечно	5
3.	Аскорбиновая кислота	5	Внутривенно	5
4.	Рутин	10	Перорально	10
5.	Никотиновая кислота	10	Перорально	10
6.	Никотиновая кислота	10	Внутримышечно	5
7.	Витамин В ₆	1	Внутримышечно	10
8.	Пангамат кальция	5	Перорально	10
9.	Пантотенат кальция	5	Перорально	10

Проведенная работа позволила все исследованные нами витамины в зависимости от дозы, способа и продолжительности введения и их влияния на систему гемокоагуляции при острой гипоксии разделить на две группы:

1. Витамины, предупреждающие развитие гиперкоагуляции крови, тромбообразование и тромбо-эмболии при гипоксии.
2. Витамины, способствующие тромбообразованию вследствие депрессии противосвертывающей системы крови.

О возможности повышения резистентности организма к острой гипоксии путем введения водорастворимых витаминов, предупреждающих развитие нарушений системы свертывания крови

Способность некоторых водорастворимых витаминов предупрежд-

дать гиперкоагуляцию крови и тромбообразование, улучшать кровообращение и доставку кислорода к органам и тканям может оказаться перспективной для повышения резистентности организма к острой гипоксии.

Чтобы проверить высказанное предположение, нами исследовалось влияние витаминов, предупреждающих гиперкоагуляцию крови, на резистентность организма, выяснялись некоторые механизмы их действия.

Изучалось влияние пятикратного внутримышечного введения аскорбиновой кислоты в дозе 50 мг на продолжительность жизни белых крыс при острой гипоксической и гемической гипоксиях и напряжении кислорода в тканях (печени, мышце бедра и селезенке).

Результаты исследования показали, что продолжительность жизни белых крыс при острой гипоксической гипоксии увеличивалась. В среднем, контрольные крысы жили на "высоте" 12000 м $11,0 \pm 0,75$ мин, а после пятикратного внутримышечного введения аскорбиновой кислоты - $17,0 \pm 1,8$ мин ($P < 0,05$).

Еще более выраженный эффект предварительного введения аскорбиновой кислоты получен при гемической гипоксии. После внутривенного введения нитрита натрия у всех контрольных крыс развилась тяжелая острая гипоксия, закончившаяся 100% гибелью животных в сроки от 13 до 27 мин. Средняя продолжительность жизни составляла $20,0 \pm 1,5$ мин. Через 2-5 мин после введения нитрита натрия у крыс появлялась выраженная одышка и кровь приобретала коричневый цвет. Затем дыхание становилось периодическим, и крысы погибали от остановки дыхания. Напряжение кислорода в тканях снижалось. Выраженное снижение pO_2 обнаружено через 10 мин после введения нитрита натрия и составляло в ткани печени, в среднем, $44,0 \pm 4,9\%$; в мышцах - $50,0 \pm 4,4\%$; в селезенке - $59,0 \pm 2,8\%$ исходного.

Результаты опытов показывали, что предварительное пятикратное внутримышечное введение аскорбиновой кислоты увеличивало продолжительность жизни белых крыс при острой гемической гипоксии в два раза ($P < 0,05$). Средняя продолжительность жизни была равна $40,0 \pm 3,3$ мин. Одышка и потемнение крови наступали только через 10-20 мин. Анализ изучения полярограмм показал, что через 10 мин после введения нитрита натрия pO_2 в печени

составляло $82,0 \pm 6,8\%$; мышце бедра - $61,0 \pm 5,1\%$ и в селезенке - $70,0 \pm 1,9\%$ исходного. Проведенные нами опыты показали, что внутримышечное пятикратное введение аскорбиновой кислоты в дозе 50 мг препятствует резкому снижению напряжения кислорода в тканях и увеличивает продолжительность жизни белых крыс при острой гемической и гипоксической гипоксиях.

Результаты экспериментов по изучению влияния аскорбиновой кислоты на суммарное потребление кислорода показывают, что пятикратное внутримышечное введение витамина в дозе 50 мг не оказывает влияния на количество потребленного кислорода. В среднем количество поглощенного кислорода за 1 мин на 1 кг массы до введения аскорбиновой кислоты составляло $15,7 \pm 1,3$ мл, а после введения - $16,7 \pm 1,1$ мл. Введение 0,85% раствора хлорида натрия 10 контрольным крысам не сопровождалось изменениями потребления кислорода. Среднее количество потребленного кислорода до введения 0,85% раствора хлорида натрия составляло $14,3 \pm 1,3$ мл, после введения - $16,1 \pm 0,9$ мл.

Вопрос о механизме предупреждения снижения напряжения кислорода в тканях под влиянием аскорбиновой кислоты при острой гемической гипоксии недостаточно изучен. Мы полагаем, что одной из причин является участие аскорбиновой кислоты в окислительно-восстановительных процессах в системе метгемоглобин-гемоглобин. Она обладает способностью восстанавливать метгемоглобин, при этом окисляясь в дегидроаскорбиновую кислоту, которая при участии глутатиона вновь восстанавливается до аскорбиновой кислоты. Этот процесс препятствует накоплению метгемоглобина в организме (Т.А. Frankerd, 1961). Кроме того имеет значение способность аскорбиновой кислоты сохранять нормальное содержание свободного гепарина в крови (В.В. Баканская, 1972), который увеличивает резистентность мембран эритроцитов (Е.Ю. Афанасьева, В.И. Прибыльский, 1973), препятствует тромбообразованию, что приводит к улучшению гемодинамики и увеличению доставки кислорода к тканям.

Изучение влияния витамина Р при отдельном и сочетанном с аскорбиновой кислотой применении на резистентность организма к кислородному голоданию показало, что предварительное пероральное введение рутина в дозе 10 мг в течение 8 дней увеличивает продолжительность жизни белых крыс при острой гипоксии

ческой гипоксии. Продолжительность жизни контрольных крыс колебалась от 8 до 22 мин и составляла, в среднем, $15,0 \pm 1,69$ мин; крысы, получавшие рутин, жили, в среднем, $21,0 \pm 1,96$ мин ($P \angle 0,05$).

Благоприятное влияние препарата на систему гемокоагуляции и продолжительность жизни животных свидетельствует о том, что профилактика тромбообразования при острой гипоксии с помощью витамина Р является одним из способов повышения резистентности организма к кислородному голоданию.

Пероральное одновременное введение двух препаратов - витамина С (20 мг/кг) и Р (10 мг/кг) - вызывало гиперкоагуляцию крови и не увеличивало продолжительность жизни белых крыс при острой гипоксической гипоксии. Крысы, получавшие рутин в сочетании с аскорбиновой кислотой, жили на "высоте" 12000 м, в среднем, $12,0 \pm 1,04$ мин, контрольные - $15,0 \pm 1,69$ мин. Анализ проведенных исследований показывает, что сочетанное применение аскорбиновой кислоты и рутина способствует тромбообразованию и оказывает отрицательное влияние на резистентность организма к кислородному голоданию.

Ежедневное внутримышечное введение никотиновой кислоты в дозе 10 мг в течение 5 дней увеличивает продолжительность жизни белых крыс при острой гипоксической гипоксии. Средняя продолжительность жизни контрольных крыс на "высоте" 12000 м составляла $11,0 \pm 1,9$ мин, подопытных - $24,0 \pm 1,6$ мин ($P \angle 0,01$). Суммарное потребление кислорода тканями крыс повышалось. В среднем, количество поглощенного кислорода за 1 мин на 1 кг массы у крыс до введения витамина составляет $23,0 \pm 0,9$ мл, после пятикратного введения никотиновой кислоты - $28,7 \pm 1,0$ мл ($P \angle 0,05$). Введение 0,85% раствора хлорида натрия контрольным животным не сопровождалось изменением потребления кислорода. До введения хлорида натрия количество поглощенного кислорода было равно $22,7 \pm 0,9$ мл, после пятикратного введения - $24,4 \pm 1,1$ мл. Три крысы, получавшие в течение 5 дней внутримышечно никотиновую кислоту, и три контрольные были "подняты" на "высоту" 13000 м. Все животные погибли, в среднем, через 3 мин после воздействия острой гипоксии. На "высоте" 13000 м защитное действие никотиновой кислоты не проявлялось.

Внутримышечное введение никотиновой кислоты в дозе 10 мг в

в течение 5 дней увеличивало продолжительность жизни животных при острой гемической гипоксии. Средняя продолжительность жизни контрольных животных составляла $20,0 \pm 1,5$ мин; крысы, получавшие внутримышечно никотиновую кислоту, жили $26,0 \pm 1,7$ мин ($P < 0,05$).

После внутривенного введения нитрита натрия у всех контрольных и опытных крыс развивалась тяжелая острая гипоксия, закончившаяся 100% гибелью животных. По мере развития гипоксии pO_2 в тканях снижалось. У большинства контрольных крыс наибольшее снижение отмечалось через 10 мин; pO_2 составляло в ткани печени, в среднем, $44,0 \pm 4,9\%$, в мышцах - $49,0 \pm 4,5\%$, в селезенке - $59,0 \pm 2,8\%$ исходного. После предварительного пятикратного введения никотиновой кислоты гипоксия развивалась медленнее. Через 10 мин после введения нитрита натрия напряжение кислорода в печени составляло $65,0 \pm 4,3\%$, что значительно превышает напряжение кислорода у контрольных животных ($P < 0,05$), в мышцах - $59,0 \pm 6,6\%$ и в селезенке - $53,0 \pm 4,2\%$. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что предварительное внутримышечное пятикратное введение никотиновой кислоты в дозе 5 мг препятствует резкому снижению напряжения кислорода в печени и увеличивает продолжительность жизни белых крыс при острой гемической гипоксии.

Однократное внутривенное введение никотиновой кислоты в дозе 100 мг вызывало гиперкоагуляцию крови и не оказывало благоприятного влияния на продолжительность жизни белых крыс при острой гемической гипоксии. Средняя продолжительность жизни животных составляла $19,0 \pm 1,7$ мин, контрольных - $20,0 \pm 1,5$ мин.

Изучение влияния предварительного введения витамина B_6 в дозах 0,5, 1, 2 и 4 мг на резистентность организма к кислородному голоданию показало, что крысы, получавшие витамин B_6 в дозе 0,5 мг в течение 10 дней, жили на "высоте" 12000 м, в среднем, $13,6 \pm 1,21$ мин, контрольные - $14,2 \pm 1,13$ мин. Крысы, получавшие витамин B_6 в дозах 1, 2 и 4 мг, жили соответственно $22,0 \pm 1,67$; $15,3 \pm 1,29$ и $10,0 \pm 0,88$ мин. Результаты опытов свидетельствуют, что витамин B_6 обладает противогипоксическим действием только при введении его в дозе 1 мг, дозы 0,5 и 2 мг не оказывают влияния на течение гипоксии, а доза 4 мг уменьшает устойчивость организма к кислородному голоданию.

Сопоставляя данные о влиянии пиридоксина в дозах 0,5, 1, 2 и 4 мг на состояние гемокоагуляции и продолжительность жизни, можно заметить, что препарат в дозе 1 мг предупреждает развитие гиперкоагуляции крови у собак и увеличивает продолжительность жизни крыс при острой гипоксии.

Дозы витамина 0,5 и 2 мг не предупреждали гиперкоагуляцию крови и не оказывали влияния на продолжительность жизни животных. Доза препарата 4 мг ухудшала общее состояние собак, вызвала гиперкоагуляцию крови у животных в условиях нормального снабжения кислородом, нарушала регуляцию свертывающей и противосвертывающей систем крови, уменьшала содержание свободного гепарина, способствовала тромбообразованию и уменьшала продолжительность жизни при острой гипоксии.

Анализ изложенного материала свидетельствует о том, что коррекция системы гемокоагуляции с помощью витамина B_6 является одним из способов повышения резистентности организма к острой гипоксии.

Мы считаем, что повышение резистентности организма к острой гипоксии под влиянием предварительного введения витамина B_6 в дозе 1 мг в определенной степени связано с увеличением содержания свободного гепарина в крови, обладающего широким спектром антикоагулянтного действия и способностью как полисахарида животного происхождения повышать неспецифическую защиту организма при действии экстремальных факторов (Д.А. Маслаков, К.А. Эйсмонт, 1977; В.В. Баканская, А.А. Никонов, 1979).

Кроме того, в механизме повышения устойчивости организма к кислородному голоданию имеет значение способность пиридоксина как коферментного витамина повышать катаболизм аминокислот (А.Е. Браунштейн, 1953; И.И. Балаболкин, Е.Д. Гусева, 1978) и гликогена (Н. Ehrlich, 1962), которые служат источником энергии. Улучшение снабжения органов, тканей и клеток необходимыми аминокислотами и глюкозой является фактором повышения устойчивости организма к экстремальным воздействиям. Возможно, что в механизме противогипоксического действия витамина B_6 имеет значение усиление эндогенного образования никотиновой кислоты (Е.В. Горяченкова, 1967), обладающей способностью повышать устойчивость организма к кислородному голоданию (Ф.П. Космолинский, 1961).

Одной из причин неблагоприятного влияния высоких дозировок витамина B_6 на резистентность организма к действию гипоксии является уменьшение свободного гепарина в крови.

Исследование, посвященное изучению влияния витамина B_{12} на резистентность организма, показало, что ежедневное внутримышечное введение витамина B_{12} в дозе 10 мг в течение 10 дней уменьшает продолжительность жизни белых крыс, находящихся на "высоте" 12000 м на 4 мин. Средняя продолжительность жизни контрольных крыс составляет $13,0 \pm 1,5$ мин, а подопытных - $9,0 \pm 1,2$ мин. Применение витамина B_{12} в дозах 2, 4 и 15 мкг также не оказывало благоприятного влияния на резистентность организма к острой гипоксии. Сравнивая полученные результаты опытов по изучению влияния витамина B_{12} на резистентность организма и его воздействие на систему гемостаза при острой гипоксии, следует отметить, что внутримышечное введение витамина B_{12} в дозах 4 и 10 мкг способствует гиперкоагуляции, вызывает депрессию противосвертывающей системы крови и создает условия для развития тромбо-эмболий. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение витамина B_{12} в изученных дозировках отягощает течение острой гипоксии.

Изучение влияния пантотената кальция на резистентность организма при острой гипоксии показало, что предварительное введение препарата в дозе 5 мг в течение 10 дней увеличивает продолжительность жизни белых крыс при острой гипоксии и предупреждает развитие гиперкоагуляции крови у собак. Средняя продолжительность жизни контрольных крыс составляла $12,0 \pm 1,1$ мин, подопытных - $20,0 \pm 1,3$ мин ($P < 0,05$). Результаты проведенных исследований свидетельствуют о способности пантотената кальция увеличивать устойчивость организма к дефициту кислорода.

Действие препарата зависит от примененной дозы. Пантотенат кальция в дозе 10 мг не оказывает влияния на продолжительность жизни животных и не у всех подопытных собак предупреждает развитие гиперкоагуляции крови при острой гипоксии.

Противогипоксическое действие пантотената кальция, возможно, связано с тем, что наибольшее его количество входит в состав КоА, содержание которого в тканях при кислородном голодании уменьшается (Л.Н.Осипова, В.М.Мережинский, 1974). Предва-

рительное введение пантотената кальция, увеличивая содержание КоА, активизирует реакции цикла Кребса и ведет к улучшению энергообеспечения в условиях дефицита кислорода.

Известно, что предварительное введение пангамата кальция повышает резистентность организма к кислородному голоданию (Ю.Ф.Удалов, Н.Н.Черняков, 1965). Проведенные нами исследования показали, что пероральное введение пангамата кальция в течение 10 дней в дозе 5 мг предупреждает развитие гиперкоагуляции крови при острой гипоксии у собак и увеличивает резистентность крыс к гипоксии. Средняя продолжительность жизни контрольных крыс составляла $11,6 \pm 1,4$ мин, подопытных - $17,0 \pm 1,1$ мин ($P < 0,05$). Очевидно, коррекция системы гемокоагуляции с помощью предварительного введения витамина В₁₅ способствует повышению устойчивости организма к кислородному голоданию.

Благоприятное влияние пангамата кальция на резистентность организма прежде всего связано с его участием в энергетическом обмене (С.В.Андреев с соавт., 1965; М. Izumiya, 1959), нарушение которого является одним из главных проявлений острой гипоксии. Пангамат кальция улучшает функцию печени (Н.Р. Поляк, 1970), что способствует повышению резистентности организма к острой гипоксии (И.Н.Алексеева с соавт., 1979). Проведенные нами исследования дополняют сведения о механизме действия пангамата кальция на устойчивость организма к гипоксии: предварительное введение этого препарата оказывает влияние на систему гемокоагуляции при острой гипоксии, увеличивает количество свободного гепарина в крови, что имеет, по современным представлениям, патогенетическое значение в повышении резистентности организма.

Анализ полученных данных свидетельствует, что водорастворимые витамины (С, Р, РР, В₆, В₁₅, пантотенат и пангамат кальция) оказывают существенное влияние на резистентность организма к кислородному голоданию. Их действие зависит от дозы, метода и продолжительности введения. Предварительное введение аскорбиновой кислоты в дозе 50 мг (внутримышечно), никотиновой кислоты в дозе 10 мг (внутримышечно) в течение 5 дней, витамина Р в дозе 10 мг (перорально), витамина В₆ в дозе 1 мг (внутримышечно), пангамата и пантотената кальция (перорально) в дозе 5 мг в течение 10 дней увеличивает продолжительность

жизни белых крыс при "подъеме" их на "высоту" 12000 м.

Водорастворимые витамины, повышающие резистентность организма к острой гипоксии, предупреждают развитие гиперкоагуляции крови, тромбообразование и тромбоэмболии, что может являться одним из важных механизмов повышения резистентности организма к острой гипоксии.

Исследование некоторых механизмов действия водорастворимых витаминов.

Механизмы повышающего резистентность организма действия к острой гипоксии различных водорастворимых витаминов не одинаковы и достаточно сложны. Мы предприняли попытку изучить лишь некоторые из этих механизмов для аскорбиновой кислоты, рутина, никотиновой кислоты и витамина В₆.

Для выяснения механизма благоприятного воздействия аскорбиновой кислоты на свертывающую и противосвертывающую системы крови и резистентность организма при острой гипоксии изучали состояние суммарной и регионарной сосудистой проницаемости у собак при: 1) острой гипоксии, 2) пероральном десятидневном применении аскорбиновой кислоты в дозе 20 мг при нормоксии и 3) острой гипоксии у животных, получавших предварительно аскорбиновую кислоту. Контролем служило состояние суммарной сосудистой проницаемости у интактных животных.

Результаты опытов показывают, что скорость удаления внутривенно введенного меченого белка во всех опытах была близка к контрольной, что свидетельствует об отсутствии изменений суммарной сосудистой проницаемости при указанных выше воздействиях.

Для выяснения влияния острой гипоксии на проницаемость сосудов в отдельных органах нами изучалась радиоактивность перфузированных органов и тканей: головного мозга, мышцы бедра, миокарда, печени и легких.

Чтобы получить сопоставимые результаты в опытах, в которых активность примененного меченого белка была различной, мы рассчитывали коэффициенты распределения меченого белка (К)

$$K = \frac{\text{количество импульсов в 100 мг высушенной ткани}}{\text{количество импульсов, введен. на кг массы}} \cdot 100.$$

Изучение распределения в тканях внутривенно введенного меченого белка у собак при острой гипоксии показало повышение сосудистой проницаемости в легких, о чем свидетельствует увеличение коэффициента распределения меченого белка в ткани легкого ($P < 0,05$). Проницаемость гемато-энцефалического барьера при гипоксии не нарушалась, на что указывает низкая радиоактивность мозга. Сосудистая проницаемость мышцы бедра имела тенденцию к снижению. Коэффициенты распределения меченого белка при острой гипоксии у собак, предварительно получавших витамин, были близки к контрольным. Полученные результаты свидетельствуют, что аскорбиновая кислота при пероральном применении в дозе 20 мг в течение 10 дней предупреждает повышение проницаемости сосудов легких при острой гипоксии. В связи с изложенным можно предположить, что одним из факторов благоприятного влияния аскорбиновой кислоты на свертываемость крови собак при острой гипоксии является предупреждение повышения сосудистой проницаемости в легких и торможение выхода в кровь прокоагулянтов.

Для проверки данного предположения проведена дополнительная серия опытов по изучению коагуляционных и фибринолитических свойств экстрактов из гомогенизированных кусочков легкого, легочных артерии и вены, воротной вены, почечных артерии и вены у собак: 1) интактных, 2) при острой гипоксии и 3) при острой гипоксии после предварительной витаминизации. Животных забивали электротоком, выделяли сердечно-легочный комплекс и непосредственно начинали перфузию легких физиологическим раствором до полного отмывания их от эритроцитов (перфуват был бесцветен и ткань приобретала серовато-белый цвет). Исследовали коагуляционные и антикоагуляционные свойства экстрактов по скорости рекальцификации плазмы, протромбиновой и фибринолитической активности.

Анализ полученного материала свидетельствует о том, что все исследованные экстракты обладали выраженной прокоагулянтной активностью. Под действием экстрактов уменьшалось время рекальцификации и протромбиновой активности субстратной плазмы. Наибольшей прокоагулянтной активностью обладали экстракты из легочной ткани, печеночной вены и почечной артерии. Активность экстрактов легочных артерий и вен была одинаковой.

Острая гипоксия снижала активность экстрактов легочной ткани, легочных артерий и вен собак в два раза по сравнению с контрольными животными. Кроме того, отмечалось небольшое снижение активности экстрактов почечной вены, артерии и отсутствие изменений прокоагулянтной активности экстрактов воротной и печеночной вен. У собак, предварительно получавших аскорбиновую кислоту, развитие острой гипоксии не сопровождалось снижением активности изучаемых нами экстрактов. Коэффициенты прокоагулянтной активности были близки к контрольным.

Изменение протромбиновой активности имело такую же закономерность, как и время рекальцификации плазмы. При исследовании влияния изучаемых экстрактов на фибринолитическую активность крови закономерных изменений не обнаружено. Коагуляционный эффект всех исследованных экстрактов стенок сосудов и легочной ткани обусловлен содержанием тканевого тромбопластического фактора, поступление которого в сосудистое русло повышается при нарушении сосудистой проницаемости. Проведенные нами исследования показали, что острая гипоксия повышает проницаемость легочных сосудов, а предварительное введение аскорбиновой кислоты предупреждает повышение сосудистой проницаемости.

Сосудистая стенка является важным регулятором обмена веществ и процесса свертывания крови, от состояния проницаемости которой зависит поступление тромбопластических факторов, а также активаторов и ингибиторов фибринолиза (Э.Ш.Халфен и соавт., 1970; Б.И.Кузник, В.И.Скипетров, 1974). Нормализующее влияние аскорбиновой кислоты на сосудистую проницаемость и систему гемокоагуляции связано с тем, что она оказывает существенное влияние на функциональную дифференциацию соединительной ткани, укрепляет базальные мембраны сосудов, способствует гидроксигированию пролина-коллагена (G. Gazave et al., 1970; T. Terroine, 1971; M.C. Alfano et al., 1975), тормозит действие гиалуронидазы (А.В.Костинская, 1958), сохраняет регулирующее влияние на состояние противосвертывающей системы (Г.В.Андреевко, Л.В.Лютова, 1969).

Наши эксперименты показали, что механизм противогипоксического действия рутина во многом сходен с механизмом действия аскорбиновой кислоты. Препарат предупреждал повышение сосудистой проницаемости в легких, препятствовал поступлению тканевых

тромбопластических факторов из легочной паренхимы и легочных сосудов в кровь и предупреждал развитие гиперкоагуляции.

В основе механизма, нормализующего действие витамина Р на проницаемость сосудов, лежит его способность снижать активность гиалуронидазы и подавлять действие гистамина (Г.Мартин, 1957 ; Н.Н.Березовская, 1968). В качестве патогенетического фактора, предупреждающего систему свертывания крови от гиперкоагуляции, может быть свойство рутина увеличивать окисление адреналина (Н.Н.Березовская, 1964), который является активатором фактора Хагемана (Д.М.Зубаиров, 1966). Кроме того, в настоящее время известно, что биофлавоноиды способны усиливать биологическое действие аскорбиновой кислоты (Н.Н.Березовская, 1974), которая, как мы уже указывали, играет большую роль в энергетическом обмене.

Наши исследования показали, что сочетанное применение аскорбиновой кислоты и рутина не оказывает противогипоксического действия, не предупреждает развитие гиперкоагуляции крови, нарушает регуляцию противосвертывающей системы, о чем свидетельствует уменьшение количества свободного гепарина в крови. Мы полагаем, что уменьшение содержания свободного гепарина в крови является фактором, снижающим резистентность организма к действию острой гипоксии при сочетанном применении аскорбиновой кислоты и рутина.

При анализе полученных экспериментальных данных наше внимание привлек тот факт, что благоприятное влияние предварительного введения большинства водорастворимых витаминов на резистентность организма к действию гипоксии сопровождалось увеличением содержания свободного гепарина в крови, а неблагоприятное - уменьшением. Например, витамин В₆ в дозе 1 мг при внутримышечном введении в течение 10 дней повышает резистентность организма к острой гипоксии, что сопровождается повышением содержания свободного гепарина в крови. Введение препарата в дозе 4 мг снижает резистентность организма к острой гипоксии и содержание свободного гепарина в крови. Кроме того, повышающее резистентность организма действие аскорбиновой кислоты, витамина В₁₅ и никотиновой кислоты также сопровождалось увеличением содержания гепарина в крови. Снижающее резистентность организма действие витаминов В₁₂, В₆ (в дозе 4 мг) со-

проводилось значительным уменьшением содержания гепарина в крови.

Для выяснения значения увеличения содержания гепарина в крови в патогенезе повышения резистентности организма к острой гипоксии мы изучали его влияние на продолжительность жизни. Исследование, выполненное на белых крысах, показало, что подкожное введение гепарина в дозе 2000 МЕ/кг увеличивает продолжительность жизни животных при острой гипоксической гипоксии ("подъем" в барокамере на "высоту" 10000 м).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что гепарин оказывает противогипоксическое действие, в основе которого лежит его способность предупреждать гиперкоагуляцию крови, улучшать гемодинамику и доставку кислорода тканям. В литературе есть указания на то, что гепарин, кроме того, оказывает регулирующее влияние на транскапиллярный обмен (В.П.Казначеев, А.А.Давизинский, 1975), препятствует накоплению недоокисленных продуктов обмена веществ, увеличивает в условиях острой гипоксии снабжение тканей глюкозой (В.Г.Макарова, 1972), повышает резистентность эритроцитов (Е.Ю.Афанасьева, В.И.Прибыльский, 1973; А.А.Леонтьева-Тюкина, В.Г.Сидоркин, 1975), нормализует нарушенную проницаемость (Л.И.Шмакова, 1970; Г.Ф.Назаров, 1975). Высокая биологическая активность гепарина обеспечивает повышение резистентности клеточных, субклеточных структур и всего организма в целом к действию острой гипоксии. В повышении резистентности организма имеет значение и антикоагулянтное действие гепарина, которое заключается в том, что он снижает активность фактора III тромбоцитов, усиливает тормозящее действие ингибитора активации фактора X (S. Wessler, E.T. Yin, 1974), ускоряет нейтрализацию тромбина, инактивирует фактор XI (P.S. Damas et al., 1973), ингибирует действие тромбина на фибриноген (U. Abildgaard, 1972), обладает способностью связывать антиплазмины и вследствие этого усиливает фибринолитическую активность крови (Г.В.Андреев, 1973), образует комплексы с тромбином, фибриногеном, плазмином, адреналином и фактором XIII. Все эти комплексы оказывают угнетающее влияние на полимеризацию фибриномера и стабилизацию фибрина. Комплекс плазмин-гепарин лизирует сгустки фибрина, стабилизированного фактором XIII (Б.А.

Кудряшов, Л.А.Ляпина, 1973).

Повышение содержания свободного гепарина в крови наблюдается при адаптации организма к кислородному голоданию в условиях высокогорья (Ф.А.Черная, 1973; М.А.Алиев с соавт., 1973; В.А.Исабаева, 1975).

На основании проведенной работы можно считать, что противогипоксическое действие некоторых из изучаемых нами водорастворимых витаминов в определенной степени опосредовано через изменение содержания гепарина в крови, антикоагулянтное действие которого препятствует развитию гиперкоагуляции крови, а свойство гепарина как полисахарида повышает резистентность организма к острой гипоксии.

Таким образом, нами получены новые сведения о механизме действия водорастворимых витаминов на систему гемокоагуляции и резистентность организма к острой гипоксии. Выявлено, что витамины, предупреждающие развитие гиперкоагуляции и повышающие резистентность организма, способствуют увеличению содержания свободного гепарина - одного из важнейших показателей противосвертывающей системы крови. Нашими экспериментами установлено, что острая гипоксия повышает активность свертывающей и фибринолитической систем крови, интенсивность выраженности которых зависит от степени гипоксии. Однако, повышение прокоагулянтной активности при гипоксии II степени не сопровождалось увеличением содержания свободного гепарина в крови, а при гипоксии III степени характеризуется его снижением, что свидетельствует о нарушении регуляции противосвертывающей системы крови и создает условия для тромбообразования в условиях кислородного голодания.

Предварительное введение водорастворимых витаминов (внутримышечное и внутривенное введение аскорбиновой кислоты в дозе 5 мг в течение 5 дней, пероральное - в дозе 20 мг в течение 10 дней, внутримышечное - никотиновой кислоты в дозе 10 мг в течение 5 дней, пероральное - витамина Р в дозе 10 мг, пангамата и пантотената кальция в дозе 5 мг в течение 10 дней, внутримышечное - витамина В₆ в дозе 1 мг в течение 10 дней) предупреждает развитие гиперкоагуляции крови, тромбообразование и увеличивает продолжительность жизни животных.

Кроме того, в механизме повышения устойчивости организма и

профилактики гиперкоагуляции крови при кислородном голодании имеет значение способность некоторых водорастворимых витаминов (аскорбиновой кислоты и рутина) предупреждать повышение проницаемости капилляров в легких и поступление прокоагулянтов в кровь. Показано, что коррекция системы гемокоагуляции с помощью водорастворимых витаминов способствует увеличению продолжительности жизни животных и является одним из механизмов повышения резистентности организма.

Вместе с тем выявлено, что применение некоторых водорастворимых витаминов (B_{12} в дозах 4 и 10 мкг, B_6 в дозе 4 мг при внутримышечном введении в течение 10 дней; никотиновая кислота при внутривенном введении в дозе 10 мг в течение 5 дней и однократное введение в дозе 100 мг; при внутривенном введении аскорбиновой кислоты в дозах 10 и 20 мг в течение 5 дней, сочетанном применении аскорбиновой кислоты в дозе 20 мг и рутина - 10 мг в течение 8 дней) при острой гипоксии оказывает гиперкоагулирующее влияние, способствует тромбообразованию, возникновению тромбозов, вызывает депрессию противосвертывающей системы крови и уменьшает продолжительность жизни животных.

В результате проведенных исследований охарактеризованы изменения системы гемокоагуляции при острой гипоксической гипоксии, установлена зависимость этих изменений от степени гипоксии. Выявлено, что гипоксия I степени не оказывает влияния на систему свертывания крови. Гипоксия II степени повышает свертывание крови и увеличивает активность фибринолитической системы. Повышение прокоагулянтной активности при гипоксии II степени не сопровождается увеличением содержания в крови антикоагулянта широкого профиля действия - гепарина, что указывает на нарушение функции противосвертывающей системы крови. Повышение прокоагулянтной активности при гипоксии III степени сопровождается уменьшением содержания свободного гепарина в крови и отсутствием повышения активности фибринолитической системы, что свидетельствует о депрессии противосвертывающей системы крови и создает условия для тромбообразования и гибели животных.

Наши исследования и литературные данные (E. Genton, 1970; I. Singh, I.S. Chohan, 1972) указывают на возможность возник-

новения тромбоэмболий, которые определяют тяжесть и исход развития гипоксии. Таким образом, изменения в системе свертывания крови при гипоксии II и, особенно, III степени отягощают ее течение и нуждаются в соответствующей коррекции. Поэтому проведенные исследования изменений свертывающей и противосвертывающей систем крови под влиянием гипоксии, выявление зависимости этих сдвигов от степени гипоксии и разработка способов профилактики гиперкоагуляции крови, тромбообразования и тромбоэмболий являются актуальными вопросами современной медицины.

С целью коррекции системы гемокоагуляции и профилактики тромбоэмболий при острой гипоксии были использованы водорастворимые витамины (С, Р, РР, В₆, В₁₂, В₁₅, пантотеновая кислота), не повышающие свертывание крови, оказывающие активирующее влияние на противосвертывающую систему крови в условиях нормального обеспечения организма кислородом. Кроме того, учитывалась способность витаминов обеспечивать функцию витаминзависимых ферментов, нарушение активности которых наблюдается при острой гипоксии.

Проведенная работа позволила выявить дозы, способы и продолжительность введения водорастворимых витаминов, предупреждающие развитие гиперкоагуляции крови, тромбообразование и тромбоэмболии при гипоксии и разработать схему их введения, что является новым направлением развития витаминологии.

Имеет не меньшую практическую значимость выявление возможности некоторых водорастворимых витаминов вызывать депрессию противосвертывающей системы крови и способствовать тромбообразованию при гипоксических состояниях.

Способность некоторых водорастворимых витаминов предупреждать гиперкоагуляцию крови и тромбообразование, улучшать кровообращение и доставку кислорода к органам и тканям оказалась перспективной для повышения резистентности организма к острой гипоксии. Витамины, предупреждающие развитие гиперкоагуляции крови и тромбообразование, увеличивали продолжительность жизни животных при острой гипоксии, что является одним из важных механизмов повышения резистентности организма к острой гипоксии.

Противогипоксическое действие никотиновой кислоты, витами-

нов V_6 и V_{15} в определенной степени зависит от их способности увеличивать содержание свободного гепарина в крови, антикоагулянтное действие которого препятствует развитию гиперкоагуляции крови, а его свойства как полисахарида повышают резистентность организма. Кроме того, в механизме профилактики гиперкоагуляции крови и повышения устойчивости организма к кислородному голоданию имеет значение способность некоторых водорастворимых витаминов (аскорбиновой кислоты и рутина) предупреждать повышение проницаемости капилляров в легких и поступление прокоагулянтов в кровь.

Проведенными исследованиями установлена возможность предупреждения гиперкоагуляции крови, тромбообразования при острой гипоксии с помощью водорастворимых витаминов, выявлены новые механизмы их действия.

Выводы

1. Изменения в системе свертывания крови при острой кислородной недостаточности зависят от степени гипоксии. Гипоксия I степени не оказывает существенного влияния на свертывающую и фибринолитическую системы крови. Гипоксия II степени повышает свертываемость крови у крыс, кроликов и собак, с чем свидетельствует уменьшение времени свертывания крови, рекальцификации плазмы, повышение толерантности плазмы к гепарину, уменьшение констант "r", "K", "T" и увеличение mA и $\angle \alpha$ (тромбоэластограммы; увеличивает фибринолитическую активность и не оказывает влияния на содержание свободного гепарина в крови. Гипоксия III степени приводит к развитию более выраженной гиперкоагуляции крови, чем гипоксия II степени.

2. Повышение прокоагулянтной активности при острой гипоксии II степени не сопровождается увеличением содержания свободного гепарина в крови, что указывает на нарушение функции противосвертывающей системы крови и может способствовать образованию тромбов.

3. Уменьшение времени свертывания крови и рекальцификации плазмы, повышение толерантности плазмы к гепарину, увеличение количества фибриногена, уменьшение содержания свободного гепарина в крови и отсутствие увеличения активности фибриноли-

тической системы при гипоксии III степени характеризуют повышение свертываемости крови и депрессию противосвертывающей системы крови, что создает условия для тромбообразования.

4. Предварительное введение в организм водорастворимых витаминов (С, Р, РР, В₆, В₁₅, пантотената и пангамата кальция) по предложенной нами схеме предупреждает гиперкоагуляцию крови, тромбообразование, тромбоэмболии и увеличивает продолжительность жизни животных при острой гипоксии.

5. Коррекция системы гемокоагуляции с помощью водорастворимых витаминов способствует повышению резистентности организма к острой гипоксии.

6. Действие водорастворимых витаминов на систему свертывания крови зависит от дозировки, способа и продолжительности их введения. Предварительное введение водорастворимых витаминов в дозах, превышающих клинически эквивалентные (особенно при внутривенных введениях), приводит к активации свертывающей и к депрессии противосвертывающей систем крови, способствует тромбообразованию и снижению резистентности организма к острой гипоксии.

7. В механизме повышения устойчивости организма и профилактики гиперкоагуляции крови при кислородном голодании имеет значение способность некоторых водорастворимых витаминов (аскорбиновая кислота и рутин) предупреждать повышение проницаемости капилляров и поступление прокоагулянтов в кровь. Противогипоксическое действие никотиновой кислоты, витаминов В₆ и В₁₅ в определенной степени зависит от их способности увеличивать содержание свободного гепарина в крови, который кроме антикоагулянтного действия обладает способностью как полисахарид повышать общую резистентность организма.

8. Разработаны практические рекомендации по применению водорастворимых витаминов для профилактики нарушений в системе свертывания крови, тромбообразований при острой гипоксии, которые внедряются в практику здравоохранения.

Тесретическое значение.

Охарактеризованы изменения системы гемокоагуляции при гипоксической гипоксии, показана зависимость изменений системы

гемокоагуляции от степени гипоксии. Изыскана возможность использования предварительного введения некоторых витаминов для предупреждения гиперкоагуляции крови и тромбообразования при гипоксических состояниях. Показано, что одним из механизмов повышения резистентности организма к острой гипоксии является профилактика нарушений в системе свертывания крови. Выявлены механизмы антикоагуляционного действия некоторых водорастворимых витаминов при гипоксии.

Практические рекомендации.

А. Для внедрения в практику здравоохранения.

Водорастворимые витамины, обладающие противогипоксическим действием, можно рекомендовать для более широкого применения в клинической практике с лечебной целью при заболеваниях, сопровождающихся гипоксией, для профилактики тромбообразования и повышения резистентности организма и использовать как профилактические средства в авиационной и космической медицине.

Рекомендации по применению водорастворимых витаминов, обладающих способностью предупреждать развитие гиперкоагуляции крови и тромбообразование, повышать резистентность организма к гипоксии, включающие перечень витаминов, дозировки и способ их введения, внедрены в практику здравоохранения.

Б. Для внедрения в учебный процесс.

Способ профилактики тромбозов и повышения резистентности организма при острой гипоксии с помощью водорастворимых витаминов внедрен в педагогический процесс при чтении лекций и проведении практических занятий в Минском, Витебском, Карагандинском и Душанбинском медицинских институтах (справки о внедрении от 20.10.79, 17.09.79, 5.11.79).

В. Для внедрения в научно-исследовательскую работу.

Разработанные схемы введения водорастворимых витаминов, обладающих противогипоксическим действием, используются в научно-исследовательской работе в эксперименте на животных в лаборатории биохимической фармакологии Уддела регуляции обмена веществ АН УССР и Душанбинском медицинском институте (справки о внедрении от 20.09.79 и 20.10.79).

Список основных работ по теме диссертации

1. Баканская В.В. Влияние острой гипоксии на свертывающую и противосвертывающую системы крови различных видов животных. - В кн.: 3 биохимическая конференция Белорусской, Литовской и Эстонской ССР: Тез. докл. Минск, 1968, с. 171.
2. Баканская В.В. Влияние пангамовой кислоты на коагулограмму собак при острой гипоксии. - Здоровоохранение Белоруссии, № 2, 1969, с. 5-7.
3. Баканская В.В. Влияние витамина В₁₂ на свертывающую и противосвертывающую системы крови при острой гипоксии. - В кн.: Матер. 7 научн. сессии ГТМИ. Минск, 1968, с. 149.
4. Баканская В.В. Влияние острой гипоксии на коагулограмму разных видов животных. - Физиол. журн. АН УССР, 1969, т. XV, № 1, с. 104-108.
5. Баканская В.В. Влияние некоторых витаминов на свертывающую и противосвертывающую системы крови собак при острой гипоксии. - В кн.: Материалы 1-го Всесоюзного съезда патофизиологов. Баку, 1970, с. 384.
6. Баканская В.В. Влияние витамина В₁₂ и фолиевой кислоты на коагулограмму собак при острой гипоксии. - В кн.: Материалы III съезда Белорусского физиологического общества им. Павлова. Минск, 1970, с. 17.
7. Баканская В.В. Влияние острой гипоксии на проницаемость сосудов. - В кн.: Материалы 8 научн. сессии ГТМИ. Минск, 1971, с. 8.
8. Баканская В.В. Влияние никотиновой кислоты на коагулограмму собак при острой гипоксии. - Здоровоохранение Белоруссии, 1971, № 5, с. 81.
9. Баканская В.В. Влияние аскорбиновой кислоты на коагулограмму собак при острой гипоксии. - Физиол. журн. АН УССР, 1972, т. 18, № 1, с. 142-144.
10. Баканская В.В. Влияние различных дозировок витамина В₆ на свертывающую и противосвертывающую системы крови здоровых собак и при острой гипоксии. - Вопросы питания, 1972, № 5, с. 94.
11. Баканская В.В. К механизму действия аскорбиновой кисло-

ты на коагулограмму и тромбоэластограмму собак при острой гипоксии. - В кн.: Патологическая физиология обмена веществ: Матер. 2-й научн. сессии патофизиологов Прибалт. респ. и БССР. Каунас, 1972, с. 14-16.

12. Баканская В.В. К механизму действия аскорбиновой кислоты на свертывающую и противосвертывающую системы крови при острой гипоксии. - Физиол. журн. АН УССР, 1973, т. 19, № 1, с. 105-106.

13. Баканская В.В. Влияние пантотеновой кислоты на коагулограмму и тромбоэластограмму собак при острой гипоксии. - Здравоохранение Белоруссии, 1973, № 5, с. 80.

14. Баканская В.В. Влияние некоторых витаминов на напряжение кислорода в тканях желудка крыс. - В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии: Матер. 1-й Бел. респ. конф. гастроэнтерологов. Минск, 1973, с. 213-214.

15. Баканская В.В. Влияние витамина Р на показатели коагулограммы и тромбоэластограммы собак при острой гипоксии. - В кн.: 1У съезд Белорусского физиологического общества им. Павлова: Тез. докл. Минск, 1974, ч. 2, с. 15-16.

16. Баканская В.В. Влияние никотиновой кислоты на потребление кислорода и напряжение его в тканях крыс при острой гемической гипоксии. - В кн.: 1У съезд Белорусского физиологического общества им. Павлова: Тез. докл. Минск, 1974, ч. 2, с. 16-18.

17. Баканская В.В. Влияние аскорбиновой кислоты на напряжение кислорода в тканях крыс при острой гипоксии. - Токсикология и фармакология, 1974, № 6, с. 723-724.

18. Баканская В.В., Гальцева Т.В., Драйгал Т.Н. Влияние витаминов В₁₂ и В₁₅ на показатели тромбоэластограммы и коагулограммы собак и кроликов при острой гипоксии. - Физиол. журн. АН УССР, 1975, т. 21, № 2, с. 269-271.

19. Баканская В.В. Влияние аскорбиновой кислоты и рутина при отдельном и сочетанном применении на показатели свертывания крови при острой гипоксии. - В кн.: Межвитаминные взаимоотношения: Матер. 3-го Гродн. симпов. Гродно, 1975, с. 10.

20. Баканская В.В. Влияние рутина и аскорбиновой кислоты на показатели коагулограммы и тромбоэластограммы при острой гипоксии. - Здравоохранение Белоруссии, 1975, № 7, с. 33-35.

21. Баканская В.В. Система гемокоагуляции как показатель резистентности организма к действию острой гипоксии при профилактическом применении водорастворимых витаминов: С, Р, РР, В₁₂, В₁₅. - В кн.: Актуальные вопросы патофизиологии. Каунас, 1976, с. 9-10.

22. Баканская В.В. Влияние пантотената кальция на систему гемокоагуляции кроликов и собак при острой гипоксии. - В кн.: Химия, биохимические функции и применение пантотеновой кислоты: Матер. 4-го Гродн. симпов. Минск: Наука и техника, 1977, с. 9-10.

23. Баканская В.В. Влияние некоторых водорастворимых витаминов на систему гемокоагуляции собак при острой гипоксии. - В кн.: Актуальные вопросы витаминологии: Тез. Всесоюз. конф. М., 1978, т. 2, с. 6-7.

24. Баканская В.В. Повышение резистентности организма к действию гипоксии с помощью предварительного применения водорастворимых витаминов. - В кн.: Кровообращение в условиях высокогорной и экспериментальной гипоксии: Тез. Всесоюз. симпов. Душанбе, 1978, с. 53-54.

25. Баканская В.В., Никонов А.А. Влияние гепарина на устойчивость белых крыс к воздействию гипоксической гипоксии. - Физиол. журн. АН УССР, 1979, т. 25, № 4, с. 348-352.

26. Баканская В.В. Влияние пангамата кальция на резистентность организма к кислородному голоданию. - В кн.: 5-й съезд Белорусского физиологического общества им. Павлова: Тез. докл. Минск, 1979, с. 15-16.