

УДК 57.052: 115: 616.151.5

©Коллектив авторов

ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТАГЕНОВ НА БИОХИМИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ГЕМОСТАЗА, ТРОМБОЦИТЫ, НЕПРЕРЫВНОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ТРОМБИНУ: КОРРЕКЦИЯ ИХ ЭФФЕКТОВ АНТИОКСИДАНТАМИ

В.Г. Соловьев^{1}, А.Ш. Бышевский², И.А. Карпова²*

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Минздрава развития России “Московский государственный медико-стоматологический университет Росздравразвития России”, Москва, эл. почта: vg_solovev@mail.ru

²Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Тюменская государственная медицинская академия Росздрава”, Тюмень

Эстроген и прогестаген (этинилэстрадиол и левоноргестрел, соответственно) дозозависимо ускоряют перекисное окисление липидов в тромбоцитах, активируют их, усиливают непрерывное внутрисосудистое свёртывание крови и снижают толерантность к тромбину. Антиоксиданты ограничивают эти эффекты.

Ключевые слова: этинилэстрадиол, левоноргестрел, липидпероксидация, гемостаз.

ВВЕДЕНИЕ. Согласно статистике, каждая 3-5-я женщина в глобальных и российских масштабах принимает эстроген-гестагенные препараты – в первую очередь, в качестве средств оральной контрацепции, а также с целью коррекции нарушений менструального цикла, предотвращения активного роста миоматозных узлов и в качестве дополнительной терапии эндометриоза за счёт торможения образования гипоталамо-гипофизарных гормонов. Вместе с тем, известно, что эстрогены и гестагены [1, 2], ускоряя гемокоагуляцию, увеличивают риск развития тромбозов [3, 4]. Дополнительные экстремальные воздействия (эмоциональный стресс, оперативное лечение и др.) способствуют ускорению непрерывного внутрисосудистого свертывания крови (НВСК) до степени диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [5-7], т.е. вызывают гемостатические сдвиги, требующие коррекции.

Сведения о связи перекисного окисления липидов (ПОЛ) с гемостазом [8-10], о прооксидантных свойствах эстрагенов и гестагенов [12, 13] позволяют надеяться, что антиоксиданты могут противодействовать гиперкоагулемии, вызываемой половыми стероидами при их применении в клинике. Это и обосновало цель исследования - изучить характер влияния эстрогенов и прогестагенов на биохимический и тромбоцитарный компоненты гемостаза, фибринолиз, НВСК, толерантность к тромбину, и оценить возможность коррекции гемостатических сдвигов антиоксидантами.

МЕТОДИКА. Опыты выполнены на нелинейных крысах-самках (502 особи, 178±10 г), получавших сбалансированный пищевой рацион [11], в котором равномерно распределяли добавки, внося их в утреннюю порцию (½ от суточной), что обеспечивало их быстрое и полное потребление. Остаток рациона вносили в кормушку после потребления первой порции. Крысы выбраны потому, что на них выполнена большая часть работ по изучению связи “гемостаз-гормоны” [12-15].

* - адресат для переписки

Пробы крови отбирали по правилам гемостазиологических исследований [16] из яремной вены у наркотизированных диэтиловым эфиром и фиксированных на препаровочном столике крыс. В пробах определяли активированное время рекальцификации (ABP), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) [17], фибриногеномию [18], содержание ПДФ [19], РКМФ [20] и D-димеров - маркеров НВСК [21, 22], используя набор "D-dimer test" ("Roche", Швейцария). Агрегацию тромбоцитов оценивали на агрегометре "Биомак", определяя максимальную агрегацию (МА), индуцируемую ADP (10 мМ), спонтанную агрегацию (СА) [16], уровень тромбоцитарных факторов P_3 и P_4 в плазме [16]. Общую коагуляционную активность тромбоцитов (ОКАТ) и толерантность к тромбину (ТкТР) оценивали, согласно патентам [23, 24]. Скорость ПОЛ в тромбоцитах оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) и продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП), определяя оптическую плотность гептановой фазы при $\lambda = 232$ нм и флуорометрически [25]. В качестве комплексного антиоксиданта использовали официальный препарат селмевит (СЛМ), ингибирующий ПОЛ. Препарат содержит "ловушки" свободных радикалов (витамины А, Е, Р, и др.), протекторы сульфгидрильных групп (витамин С, липоевую кислоту) и кофактор антиоксидантных ферментов селен. В экспериментах использовали и синтетический антиоксидант без витаминных свойств - димефосфон (ДМФ). Это позволило исключить специфические эффекты витаминов, которые потенциально могли сказаться на состоянии тромбоцитов вне связи с изменением ПОЛ.

Результаты анализировали с помощью медико-биологической программы Biostat 4.03, используя вариационную статистику для малых рядов наблюдений и альтернативное варьирование [26]. Графический анализ выполняли в системе Microsoft Graf (приложение MS Word 2003). Корректность аппроксимационных трендов оценивали по величине коэффициентов аппроксимации (R^2), связи переменных - по знаку и величине коэффициентов ранговой корреляции (r_s).

В работе использованы тромбин и фибриноген бычьей крови ("Технология-стандарт", Россия), ADP ("Reanal", Венгрия), этинилэстрадиол и левоноргестрел ("Gedeon Richter", Венгрия), марвелон ("Organon", Нидерланды), селмевит ("Фармстандарт УфаВИТ", Россия), димефосфон (Казань, Россия), тиобарбитуровую кислоту, гептан, изопропанол, хлорбензол, бутанол, соли, основания и кислоты квалификации х.ч.

Этинилэстрадиол (рис. 1) вводили в дозе, адекватной, используемой в составе оральных низкодозированных контрацептивов (4 мкг/кг), левоноргестрел (рис. 2) - в дозе, равной его доле в комбинированных оральных контрацептивах - 16,4 мкг/кг [3, 27], а также в дозах, увеличенных в полтора и два раза. Марвелон вводили в дозе, содержащей 4 мкг/кг этинилэстрадиола и 20 мкг/кг дезогрела (гестаген нового поколения) и в дозе, увеличенной в 2 раза (8 мкг/кг этинилэстрадиола и 40 мкг/кг дезогрела).

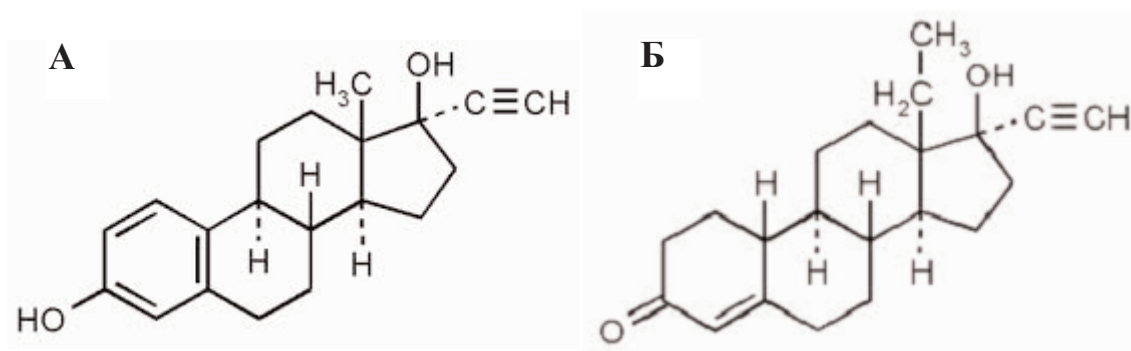


Рисунок 1.

Структурные формулы этинилэстрадиола (а) и левоноргестрела (б).

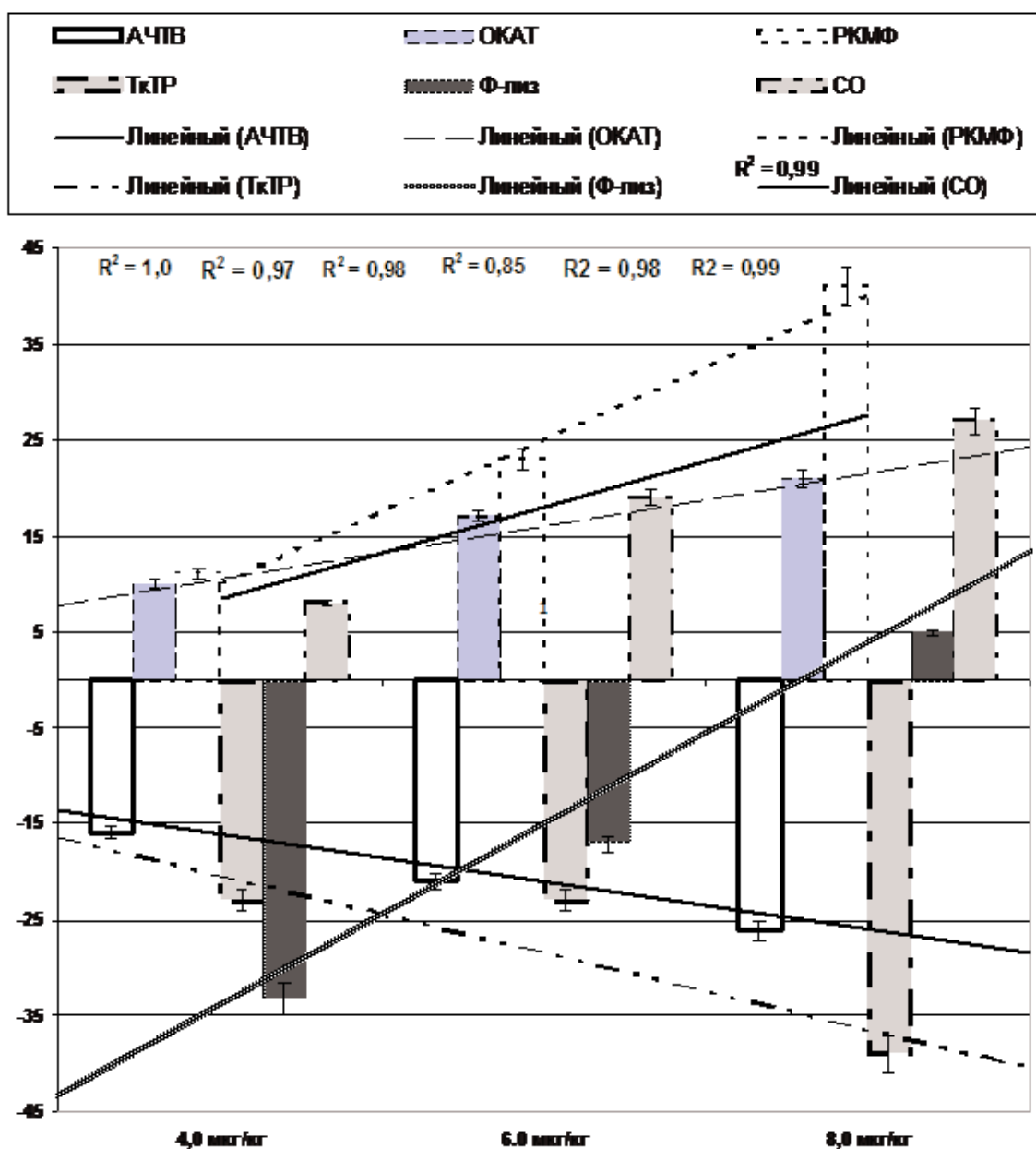


Рисунок 2.

Изменения в % к контролю АЧТВ, ОКАТ, РКМФ, ТкТР, фибринолиза и СО при введении этинилэстрадиола (ЭЭ) в дозе 4,0, 6,0 или 8,0 мг/кг массы тела в течение 30 дней. В поле графика расположены величины коэффициентов аппроксимации (R^2) трендов в последовательности, отражённой в легенде (слева направо)

Схема первых двух опытов: 1-я группа – контроль, 2-я - получала ежедневно этинилэстрадиол (во втором опыте вместо него - левоноргестрел), 3-я – селмевит, 4-я – этинилэстрадиол (во втором опыте - левоноргестрел) и селмевит, 5-я – димефосфон, 6-я – этинилэстрадиол (во втором опыте - левоноргестрел) и димефосфон.

Схема третьего опыта: 1-я группа – контроль, 2-я - получала ежедневно марвелон в различных дозировках, 3-я – селмевит, 4-я – марвелон в различных дозировках и селмевит. Во всех группах опытов пробы крови отбирали через 30 дней от начала эксперимента.

ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНОВ, ПРОГЕСТАГЕНОВ И АНТИОКСИДАНТОВ НА ГЕМОСТАЗ

РЕЗУЛЬТАТЫ. Из данных таблицы 1 (столбец 3) следует, что введение этинилэстрадиола способствовало повышению общей свертываемости крови, увеличению общей коагуляционной активности тромбоцитов, их способности к агрегации (рост СА и МА) и усилению реакции высвобождения факторов P₃ и P₄. Степень сдвигов нарастала с увеличением дозы гормона.

Таблица 1. Влияние 30-дневного введения ЭЭ в дозах 4,0, 6,0 или 8,0 мкг/кг массы тела (соответственно строки 1-я, 2-я и 3-я сверху вниз в столбцах 2-7) на общую свертываемость крови (АВР и АЧТВ), ОКАТ, их спонтанную и максимальную агрегацию, способность к реакции высвобождения факторов P₃ и P₄.

Показатели	Крысы получали:					
	Контроль	ЭЭ	СЛМ	ЭЭ и СЛМ	ДМФ	ЭЭ и ДМФ
АВР, с	68,8±3,4	60,0±2,3*	66,9±3,3'	65,8±3,8'	69,1±2,9'	67,9±3,8'
	68,1±3,2	56,1±2,0*	67,6±3,4'	68,3±3,4'	68,0±2,2'	69,9±3,0'
	66,9±3,1	49,7±2,2*	71,8±2,9'	56,4±3,9**	69,0±3,8'	56,1±3,7**
АЧТВ, с	56,3±1,3	47,0±1,1*	56,9±2,0'	57,2±2,1'	57,4±2,2'	57,2±2,1'
	56,5±1,5	44,2±1,0*	57,2±2,1'	58,0±2,6'	57,7±2,0'	58,0±2,6'
	55,7±1,9	40,0±0,9*	60,0±2,3'	50,0±2,4**	57,1±2,5'	50,9±2,1**
ОКАТ, %	80,7±1,8	89,1±1,3*	77,2±2,8'	84,2±1,8'	82,2±1,7'	84,0±2,8'
	81,4±1,9	94,9±1,5*	76,9±2,8'	83,0±1,6'	83,8±1,9'	83,0±1,9'
	79,6±1,7	97,4±1,8*	75,5±2,7'	88,3±1,7**	80,0±1,5'	86,7±1,7**
СА, %	5,8±0,34	7,1±0,21*	5,1±0,38'	5,9±0,23'	5,6±0,22'	5,6±0,21'
	5,6±0,30	7,3±0,23*	4,9±0,19'	6,0±0,31'	5,8±0,30'	5,7±0,33'
	5,9±0,31	8,1±0,22*	4,8±0,32'	6,7±0,23**	5,7±0,34'	6,8±0,22**
МА, %	61,4±2,4	69,1±1,4*	57,5±2,4'	58,9±2,6'	58,9±2,4'	59,9±2,8'
	62,3±2,2	71,8±1,5*	56,1±2,8'	59,7±2,8'	58,9±2,6'	59,7±2,4'
	60,9±1,8	79,2±1,4*	58,4±2,4'	67,4±2,9**	58,4±2,1'	66,3±2,8**
Ф. P ₃ , %	84,0±1,4	91,7±1,5*	82,5±1,8'	87,0±1,7'	84,9±1,3'	85,6±1,9'
	84,6±1,5	96,4±1,6*	80,3±1,9'	86,2±1,6'	85,7±1,6'	86,4±1,7'
	83,7±1,6	99,8±1,5*	79,8±1,6'	91,3±1,9**	82,4±1,0'	89,8±1,3**
Ф. P ₄ , с	2,5±0,02	3,6±0,03*	2,6±0,05'	2,9±0,03'	2,3±0,04'	2,7±0,04'
	2,3±0,04	3,8±0,05*	2,4±0,05'	2,4±0,01'	2,7±0,02'	2,4±0,03'
	2,3±0,05	4,1±0,03*	1,9±0,08'	2,9±0,04**	2,5±0,06'	3,3±0,02**

Обозначения: ЭЭ - этинилэстрадиол, АВР - активированное время рекальцификации, АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время, ОКАТ - общая коагулоактивность тромбоцитов, СА - спонтанная агрегация, МА - максимальная агрегация, СЛМ - селмевит, ДМФ - димефосфон, ф. - фактор, знаки * и ' - достоверные отличия от величин в столбцах 2 и 3 соответственно (p<0,05).

Введение селмевита (столбец 4) не влияло на оцениваемые показатели. При введении этинилэстрадиола с селмевитом (столбец 5) все величины отличались от таковых в контрольной группе лишь при максимальной дозе эстрогена, однако в меньшей мере, чем при его введении без селмевита.

Введение димефосфона (столбец 6) не изменило ни одной из представленных в таблице 1 величин, а введение этинилэстрадиола одновременно с димефосфоном (столбец 7) вызывало сдвиги, близкие к тем, которые были обнаружены при его введении одновременно с селмевитом – отклонения от контроля достоверны лишь при введении максимальной дозы гормона.

Из данных таблицы 2 видно, что введение этинилэстрадиола (столбец 3) достоверно замедлило фибринолитическую активность и увеличило содержание фибриногена. Одновременно происходило повышение в плазме уровня ПДФ, РКМФ и D-димеров - маркеров процесса НВСК, протекающего с малой скоростью в условиях физиологической нормы [5, 6, 9, 10, 14, 22]. Снизилась и способность животных реагировать на гипертромбинемия. Введение этинилэстрадиола ускорило интенсивность ПОЛ в тромбоцитах: в клетках выросла концентрация ДК и ТБК-РП. Уменьшились ПИ и СО. Введение только антиоксиданта селмевита (столбец 4) не сказалось на величине ни одного из представленных в этой таблице показателей.

Таблица 2. Влияние 30-дневного введения ЭЭ в дозах 4,0, 6,0 или 8,0 мкг/кг массы тела (соответственно строки 1-я, 2-я и 3-я сверху вниз в столбцах 2-7) на фибринолиз, уровень ПДФ, РКМФ и D-димеров, толерантность к тромбину, уровень ДК, ТБК-РП, период индукции и скорость окисления в тромбоцитах.

Тесты	Крысы получали					
	Контроль	ЭЭ	СЛМ	ЭЭ и СЛМ	ДМФ	ЭЭ и ДМФ
Фибринолиз, мин	8,4±0,40	11,2±0,32*	7,9±0,53'	7,6±0,31'	7,7±0,36'	7,8±0,31'
	8,5±0,34	10,8±0,34*	8,9±0,51'	7,4±0,29'	7,9±0,35'	7,9±0,32'
	8,3±0,29	12,9±0,30*	7,8±0,55'	7,8±0,34'	7,6±0,36'	8,2±0,34'
Фибриноген, г/л	2,5±0,21	3,7±0,22*	2,6±0,21'	3,0±0,20'	2,6±0,21'	3,0±0,20'
	2,4±0,20	3,9±0,30*	2,4±0,24'	3,0±0,11'	2,5±0,25'	3,1±0,18'
	2,6±0,23	4,4±0,23*	2,7±0,23'	3,9±0,10*	2,4±0,22'	3,1±0,22'
ПДФ, мг%	15,4±0,4	17,6±0,5*	15,0±0,4'	15,2±0,5'	15,0±0,5'	15,0±0,5'
	15,2±0,6	17,9±0,7*	15,6±0,6'	15,5±0,9'	15,3±0,7'	15,3±0,7'
	14,8±0,6	19,9±0,5*	15,9±0,7'	17,2±0,7*	14,9±0,5'	14,9±0,5*
РКМФ, мкг/мл	24,3±1,2	28,0±1,4*	24,1±1,5'	24,9±1,6'	23,9±1,5'	23,8±1,4'
	24,2±1,1	29,7±1,5*	25,0±1,6'	25,3±1,8'	24,3±1,4'	24,2±1,2'
	23,9±1,3	33,8±2,1*	24,9±1,4'	28,8±1,4*	25,0±1,3'	27,8±1,4*
D-димеры, мкг/мл	0,24±0,04	0,27±0,01*	0,22±0,02'	0,24±0,02'	0,21±0,04'	0,24±0,02'
	0,23±0,02	0,31±0,04*	0,23±0,04'	0,25±0,06'	0,20±0,02'	0,25±0,04'
	0,21±0,04	0,39±0,05*	0,20±0,06'	0,28±0,02*	0,27±0,04'	0,31±0,03*
ТкТР, %	100±6,1	80,1±4,3*	109±3,4'	93,0±4,4'	107±5,7'	98,0±3,7'
	100±5,4	76,4±4,1*	107±6,3'	95,6±6,3'	98,6±6,4'	93,4±6,7'
	100±6,2	68,7±4,3*	105±6,5'	76,5±7,4*	105,2±5,2'	85,1±6,7*
ДК, А/мг ЛП	0,18±0,02	0,21±0,03*	0,19±0,04'	0,18±0,02'	0,21±0,03'	0,19±0,02'
	0,19±0,02	0,27±0,04*	0,22±0,06'	0,21±0,01'	0,22±0,02'	0,22±0,03'
	0,19±0,01	0,33±0,04*	0,21±0,02'	0,26±0,02*	0,19±0,02'	0,25±0,02*
ТБК-РП, ед/мг ЛП	0,61±0,03	0,67±0,08*	0,60±0,05'	0,62±0,08'	0,60±0,05'	0,59±0,03'
	0,63±0,04	0,72±0,07*	0,63±0,04'	0,67±0,04'	0,62±0,04'	0,62±0,04'
	0,62±0,02	0,84±0,09*	0,61±0,06'	0,71±0,04*	0,62±0,06'	0,69±0,04*
ПИ, мин/мл	52,8±1,4	43,8±1,4*	52,4±1,3'	51,0±1,4'	50,3±1,4'	51,6±1,3'
	52,1±1,5	39,1±1,4*	51,5±1,6'	53,4±1,5'	48,7±1,7'	52,3±1,7'
	53,0±1,2	31,0±1,3*	52,9±1,5'	41,3±1,2*	52,3±1,4'	46,5±1,2*
СО, мм ³ /мл за мин	0,70±0,040	0,76±0,03*0	0,68±0,04'	0,69±0,07'	0,73±0,04'	0,69±0,04'
	0,68±0,02	0,81±0,06*0	0,71±0,05'	0,72±0,08'	0,69±0,03'	0,72±0,05'
	0,69±0,04	0,88±0,07*	0,69±0,07'	0,79±0,05*	0,71±0,05'	0,79±0,03*

Обозначения: ТкТР - толерантность к тромбину, ДК - диеновые конъюгаты, ТБК-РП - продукты, взаимодействующие с тиобарбитуровой кислотой, ПИ - период индукции, СО - скорость окисления, СЛМ- селмевит, ДМФ - димефосфон, ЛП - липид, знаки * и ' - достоверные отличия от величин в столбцах 2 и 3 соответственно (p<0,05).

Введение этинилэстрадиола с селмевитом (столбец 5) предупреждало торможение фибринолиза, вызываемого эффектом гормона, уровень фибриногена повысился лишь при наибольшей дозе эстрогена. Аналогичные сдвиги отмечены и по уровню ПДФ, РКМФ и D-димеров – их прирост наблюдался при наибольшей дозе этинилэстрадиола.

Введение этинилэстрадиола с селмевитом приводило к усилению ПОЛ и снижению ТкТР.

Введение димефосфона в сравнении с контролем не вызывало изменений каких-либо показателей, представленных в таблице 2 (столбец 6).

Введение этинилэстрадиола на фоне димефосфона (столбец 7) не сопровождалось описанными выше эффектами при наименьшей и средней дозах, а при максимальной - выявилось ограничение сдвигов всех рассмотренных величин, направленность которых была такой же, как и при введении только эстрогена.

Графический анализ эффектов этинилэстрадиола, выраженных в процентном отклонении каждого из определявшихся показателей от контрольных значений, выявил, что зависимость эффекта от дозы неодинакова для всех показателей (рисунок 2). Так, сдвиги АЧТВ, ОКАТ, уровня РКМФ, величины ТкТР, фибринолиза и СО при введении этинилэстрадиола линейно зависят от его дозы: коэффициенты аппроксимации (R^2) для большинства из них при использовании линейных трендов близки к единице. С учётом направленности сдвигов, это позволяет считать, что введение этинилэстрадиола повышает общую свертываемость крови (укорочение АЧТВ) и коагуляционную активность тромбоцитов (рост ОКАТ), замедляет фибринолиз (удлинение времени лизиса сгустка), ускоряет НВСК (увеличение уровня РКМФ) и снижает способность организма реагировать на рост тромбинемии (снижение ТкТР).

При введении этинилэстрадиола происходило и увеличение ПОЛ, что проявлялось ростом ДК и ТБК-РП в тромбоцитах, а также скорости индуцированного окисления в них.

В дозах, адекватных лечебным, введение левоноргестрела повышало общую свертываемость крови, коагуляционную активность тромбоцитов, способствовало угнетению фибринолиза и снижению ТкТР при одновременном усилении ПОЛ в тромбоцитах. В целом же, эффекты левоноргестрела оказались несколько более выраженными, чем при введении этинилэстрадиола. Таким образом, левоноргестрел, как и этинилэстрадиол повышает общую свертываемость крови и коагуляционную активность тромбоцитов, их способность к агрегации и высвобождению фактора P_4 .

Селмевит и синтетический антиоксидант димефосфон ограничивали влияние левоноргестрела на свертываемость крови и коагуляционную активность тромбоцитов (последний в меньшей мере). Преимущества селмевита связаны с тем, что он является комплексом антиоксидантов, действующих на всех этапах ПОЛ. Введение только селмевита или только димефосфона устраняло сдвиги ПОЛ, не влияя на состояние гемостаза при отсутствии в рационе добавок этинилэстрадиола или левоноргестрела.

В наших опытах введение марвелона вызвало сдвиги той же направленности, что и введение левоноргестрела: увеличение ОКАТ, агрегационной и высвобождающей способности тромбоцитов, ускорение НВСК, снижение фибринолиза и ТкТР. Все эти сдвиги близки по степени к найденным при введении этинилэстрадиола или левоноргестрела в наименьшей дозе. Однако то, что степень сдвигов всех величин оказалась однонаправленной, свидетельствует о большей эффективности этого комбинированного препарата. При введении удвоенной дозы марвелона степень сдвигов была достоверно выше, чем при введении минимальной дозы этинилэстрадиола.

Введение селмевита ограничило эффекты удвоенной дозы марвелона: укорочение АВР и АЧТВ было менее выраженным, ниже были степень гиперфибриногенемии и сдвиги уровня маркеров НВСК. Концентрация ПДФ,

РКМФ и D-димеров, уровень тромбоцитарных факторов P_3 и P_4 также повысились менее заметно, чем при введении марвелона без селмевита.

Графический анализ данных, полученных при изучении эффектов левоноргестрала и марвелона, выявил, что изменения степени их влияния на показатели ОКАТ, агрегации тромбоцитов, фибринолиза, НВСК и ТкТР линейно пропорциональны использованным дозам: коэффициенты аппроксимации (R^2) линейных трендов каждого показателя не ниже 0,89 ($p < 0,05$).

Изучая связи всех переменных методом ранговой корреляции, мы нашли, что динамика сдвигов всех показателей коагулоактивности тромбоцитов (ОКАТ, СА, МА) и интенсивности ПОЛ тесно положительно ассоциирована – значения коэффициентов ассоциации (r_s) колеблются в пределах от 0,88 до 0,95 ($p < 0,05$). Связь динамики этих показателей с динамикой фибринолиза и ТкТР оказалась отрицательной и менее тесной (r_s в пределах от -0,7 до -0,8). Это согласуется с представлением о прямой связи между ПОЛ и коагуляционной активностью тромбоцитов и обратной связи между коагуляционной активностью тромбоцитов и ТкТР, многократно выявляемой в клинических и экспериментальных исследованиях [18, 22].

ВЫВОДЫ:

1. Вводимые с рационом этинилэстрадиол и левоноргестрел дозозависимо повышают общую свертываемость крови, фибриногеномию, коагулоактивность тромбоцитов, их способность к агрегации и высвобождению факторов P_3 и особенно P_4 , что сопровождается ускорением НВСК и снижением толерантности животных к тромбину.

2. При введении марвелона (препарата, включающего этинилэстрадиол в комбинации с прогестагеном нового поколения) сдвиги в гемостазе выражены слабее, однако зависимость от дозы сохраняется.

3. Эффекты эстрогена, прогестагена и комбинированного препарата мервалона на гемостаз реализуются за счет их способности интенсифицировать процессы ПОЛ в тромбоцитах.

4. При одновременном введении комплексного антиоксиданта селмевита сдвиги в гемостазе, вызываемые эстрогеном и прогестагеном в дозах, адекватных лечебным, не возникают, а при больших дозах заметно ограничиваются.

5. Изменения показателей коагулоактивности тромбоцитов, их способности к агрегации, к реакции высвобождения и сдвиги НВСК связаны тесно положительно, изменения ТкТР и фибринолиза связаны отрицательно и менее тесно.

Установленные факты указывают на целесообразность углубленного изучения влияния эстрогенов и прогестагенов на состояние гемостаза при их длительном введении амбулаторно и в стационарах.

Перспективно дальнейшее изучение эффектов природных антиоксидантов в зависимости от дозировки и длительности введения (особенно витаминных комбинаций) на нежелательные тромбофилические сдвиги, вызываемые введением эстрогенов и прогестагенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Ледина А.В., Кузмин А.А. (1996) Планирование семьи в Европе, №2, 15-18.
2. Серов В.Н. (1999) Информационное письмо руководителям департаментов здравоохранения, главным акушерам-гинекологами территорий. – М.
3. Кузмин А.А. (1998) Контрацептивы и здоровье женщины. Мир, М.
4. Farmer R., Farmer R., Preston G. (1995) Obstetr. Gynecol., **15**, 195-200.
5. Бокарев И.Н. (2002) Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения. – Мир, М.
6. Зубаиров Д.М. (2000) Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования, ФЭН АНТ, Казань.

ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНОВ, ПРОГЕСТАГЕНОВ И АНТИОКСИДАНТОВ НА ГЕМОСТАЗ

7. *Wroblewski M., Skrzydlewski Z. Wisniewski L.* (1965) in Referaty 14-go Zjazdu Plskiego Towargystva Ginekologicznego. Krakov: Krynica pp. S. 141-147
8. *Gordon D.J.* (1998) Endocrinol. Metab. Clin. North Am., **27**, 699-709.
9. *Шановалова Е.М., Зверева И.В., Бышевский А.Ш.* (2008) Материалы III научной международной конференции. Варадеро (Куба), 2008, сс. 11-12.
10. *Юдин В.В.* (2002) Влияние этинилэстрадиола и левоноргестрела на переносимость гипертромбинемии и гемостаз в зависимости от состояния липопероксидации. Автореф. дисс. канд. мед. наук.– Госуниверситет, Тюмень.
13. *Курцинъ О.Я.* (1952) Инструкция по приготовлению основной диеты для крыс. Институт питания АМН СССР. М. С. 5
14. *Кудряшов Б.А.* (1975) Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови. - Медицина, М.
15. *Кузник Б.И.* (2010) Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Экспресс-издательство. Чита.
16. *Emms H., Lewis G.P.* (1985) Br. J. Pharmacol., **86**, 557-563.
17. *Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д.* (1980) Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Издательство Томского университета. Томск.
18. *Детинкина Г.Н., Дынкина И.М., Тюрин Ж.Н.* (1984). Лаб. дело, №3, 140–143 и №4, 225-232.
19. *Бышевский А.Ш., Мухачева И.А., Шафер В.М.* (1991) А.С. № 1659855 на “Способ определения содержания продуктов деградации фибрина в плазме” Публикация в Бюлл. № 24. - 30. - 06.
20. *Момот А.П., Елыкомов В.А., Баркаган З.С.* (1999) Клин. лаб. диагностика, №4, сс. 17-20.
21. *Бышевский А.Ш.* (1969) Система свертывания крови и фибринолиза. Здоровья, Киев, сс. 220-221.
22. *Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б.* (2009) Материалы IV Всероссийской конф. “Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии”. М. сс.108-109
23. *Бышевский А.Ш., Соловьев В.Г., Селиванова И.В.* (1996) Патент № 2061953 на “Способ количественного определения общей коагуляционной активности тромбоцитов”. Публикация в Бюлл. № 16. - 10. - 06.
24. *Бышевский А.Ш., Михайлова Л.В., Алборов Р.Г.* (2003) Патент № 2219546 на “Способ определения толерантности животных к тромбину”, приоритет от 04.05.2000, зарегистрирован в Госреестре изобретений РФ 20.12.2003 .
25. *Ушкалова В.Н., Иоанидис Н.В., Деева З.М.* (1987) Лаб. дело, №6, 446-460.
26. *Гланц С.А.* (1998) Медикобиологическая статистика. Практика. М.
27. *Полякова В.А., Бышевский А.Ш., Галян С.Л.* (2010) Влияние эстроген-гестагенных препаратов на гемостаз при клиническом применении в гинекологии Изд-во Тюменского гос. ун-та, Тюмень.

Поступила: 06. 06. 2011.

THE EFFECT OF ESTROGENS AND PROGESTAGENS ON BIOCHEMICAL COMPONENTS OF HEMOSTASIS, PLATELETS, CONTINUOUS INTRAVASCULAR COAGULATION AND TOLERANCE TO THROMBIN: CORRECTION OF THEIR EFFECT OF ANTIOXIDANTS

V.G. Solovyev¹, A.Sh. Bychevsky², I.A. Karpova²

¹Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russia; e-mail: vg_solovev@mail.ru

²Tyumen State Medical Academy, Tyumen, Russia.

Estrogen and progestin (ethinylestradiol and levonorgestrel, respectively) accelerate LPO in platelets, activate them, increase continuous intravascular coagulation and reduce tolerance to thrombin. Antioxidants limit these effects.

Key words: ethinylestradiol, levonorgestrel, lipid peroxidation, hemostasis.