

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У КРЫС ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СЕРОВОДОРОДСОДЕРЖАЩИМ ГАЗОМ

Тризно Н.Н., Голубкина Е.В., Тризно М.Н., Дюкарева О.С.

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru*

Проведено исследование характера изменений параметров тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза и фибринолиза в условиях хронического воздействия сероводородсодержащего газа. В работе были использованы белые крысы мужского пола (85 особей). Хроническая интоксикация моделировалась путём ежедневного помещения животных 5 дней в неделю на 4 часа в затравочные камеры с контролируемым составом воздушно-газовой среды с концентрацией 80 мг/м<sup>3</sup> по сероводороду. Период затравки для четырёх опытных групп составил 1, 2, 3 и 4 месяца соответственно. Животные контрольных групп помещались на те же сроки в камеры с обычным составом воздуха. Установлено, что после одного и двух месяцев воздействия сероводородсодержащий газ вызывает гипокоагуляционные сдвиги в системе гемостаза и стимулирует фибринолиз. По прошествии трёх и четырёх месяцев затравки наблюдались гиперкоагуляционные изменения в плазме крыс. Было отмечено нарастание агрегационной активности тромбоцитов и угнетение фибринолиза. По мере увеличения продолжительности эксперимента снижалась активность естественных противосвёртывающих гемостазиологических показателей и повышалось количество маркёров активации гемостаза. Были зарегистрированы признаки увеличения активности тромбина.

Ключевые слова: Сероводород, гемостаз, фибринолиз, тромбоциты, хронический эксперимент.

## THE CONDITION HEMOSTASIS SYSTEM IN RATS AFTER CHRONIC INTOXICATION OF HYDROGENSULFIDE GAS

Trizno N.N., Golubkina E.V., Trizno M.N., Dyukareva O.S.

*Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru*

The study of the nature of changes of cellular and plasma components of hemostasis and fibrinolysis system in the conditions of chronic exposure with hydrogen sulfide gas. We used white male rats (85 individuals). Chronic intoxication by hydrogen sulphide daily modeled in animal facilities with controlled air-gas composition chamber, concentration – 80 mg/m<sup>3</sup>. Expose time to four experimental groups was 1, 2, 3 and 4 months, respectively. We found that after one and two months of exposure hydrogen sulfide causes hypocoagulation and stimulates fibrinolysis. After three or four months were observed hypercoagulable changes in rat plasma. It was observed after increasing of platelet aggregation activity and inhibition of fibrinolysis. Increasing of expose time decreased activity natural anticoagulative hemostatic abilities and increases levels of activation markers of hemostasis. After 4 months of gas exposure were registered signs of -increased activity of thrombin.

Keywords: Hydrogen sulfide, hemostasis, fibrinolysis, platelets, chronic experiment.

В связи с тем, что сероводородсодержащий газ входит в число наиболее распространённых газовых поллютантов в мире, на фоне интенсивного развития газового перерабатывающего производства, увеличивается исследовательский интерес учёных к данному поллютанту [1;2]. Доля сероводорода в составе Астраханского природного сырья достигает 25–30 %, что вкупе с его физическими особенностями способствует его значительному полисистемному воздействию на живые организмы [3]. После хронического воздействия сероводородсодержащего газа несомненны функциональные, а впоследствии – качественные изменения в сердечно-сосудистой системе, приводящие сначала к формированию, а затем – к срыву адаптационных возможностей системы [4-8], в частности, они отражаются на реологических свойствах крови [9-11], влияя на состояние слагаемых

единой системы гемостаза. У работников Астраханского ГПЗ с минимальным стажем работы от 5 определяются коагулопатии, что создает необходимость изучения механизма дисбаланса параметров свертывающей и противосвертывающей систем [12].

**Целью** работы стало изучение механизма изменений в системе гемостаза у крыс после воздействия сероводородсодержащего газа в хроническом эксперименте.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на 85 белых крысах, из НИИ по изучению лепры (Астрахань). Животные были в возрасте  $180 \pm 7$  суток, массой  $247,0 \pm 12,8$  грамм. Содержание крыс в виварии соответствовало международным стандартам [13]. Животные были поделены на четыре контрольных и четыре опытных группы, в зависимости от длительности периода затравки газом. Для первой опытной группы (12 особей) данный период составил 1 месяц. Для второй группы (12 особей) пребывание в эксперименте длилось 2 месяца. Третья группа (11 особей) находилась в исследовании 3 месяца. Эксперимент для четвертой группы (10 особей) продолжался 4 месяца. Таким образом, каждой опытной группе соответствовала контрольная. Модель газовой интоксикации создавалась путём помещения в затравочные камеры, объёмом 200 литров с контролируемым составом воздушно-газовой смеси концентрацией  $80 \pm 3$  мг/м<sup>3</sup> по сероводороду. Пребывание крыс в данных условиях длилось 4 часа, каждые 5 рабочих дней в неделю. Особей контрольных групп (по 10 крыс в каждой) помещали в камеру в аналогичном временном режиме, но с обычным составом воздуха. После предварительной наркотизации тиопенталом натрия (40 мг/кг), путём вскрытия брюшной полости кровь для исследования забиралась из нижней полой вены, однократно, объёмом 4,5 мл в одноразовые инсулиновые шприцы с цитратом натрия (9:1). Манипуляции с исследуемой кровью проводились согласно рекомендациям З.С. Баркагана и А.П. Момота [14]. С помощью наборов фирмы «Технология-стандарт» (Барнаул) регистрировались изменения тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза, антикоагулянтная активность плазмы и состояние фибринолитической системы. Число тромбоцитов подсчитывалось с помощью светового микроскопа в камере Горяева. Активность ингибитора тканевого активатора плазминогена (ИТАП-1) определялась с помощью спектрофотометра (ООО «ПромЭкоЛаб» ПЭ-5400в) при длине волны 405 нм.

Полученные количественные характеристики представлены в виде  $M \pm s$ , среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение. Достоверность различий оценивалась с помощью таблиц для нормально распределённых выборок и признавалась значимой при  $p \leq 0,05$ . Статистическая обработка производилась при помощи утилиты OpenOfficeCalc программного продукта OpenOffice (Ver. 3.0), работающая под управлением Windows 10.

**Результаты и обсуждение.** Представленные в таблице данные выявили значительные

изменения на всех уровнях регулирования агрегатного состояния крови.

Изменение параметров гемостаза и фибринолиза при хроническом воздействии сероводородсодержащего газа в концентрации 80 мг/м<sup>3</sup>, M±s

Методы исследования	Опыт 1 (n=12)		Опыт 2 (n=12)		Опыт 3 (n=11)		Опыт 4 (n=10)	
PTLx10 <sup>9</sup> /L	749±18,53	p <sub>3</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	719±15,77	p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	680±19,68	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	617±14,25	p <sub>к</sub> <sup>#</sup> p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup>
ИАТ, сек	22,3±0,57	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>#</sup>	19,9±0,48	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	17,1±0,39	p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	14,5±0,38	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <sup>#</sup> p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup>
САТ, %	78,0±1,87	p <sub>к</sub> <sup>#</sup> p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>#</sup>	89,0±2,52	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>#</sup>	106,0±2,30	p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	119,8±2,66	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <sup>#</sup> p <sub>2</sub> <sup>#</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup>
КВ, сек	84,4±2,36	p <sub>к</sub> <sup>#</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	86,5±2,34	p <sub>к</sub> <sup>#</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>#</sup>	71,9±2,04	p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	64,4±1,82	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>#</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup>
АЧТВ, сек	27,9±0,73	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	29,8±0,70	p <sub>к</sub> <sup>#</sup> p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>#</sup>	24,8±0,55	p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	20,0±0,57	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>#</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup>
ПВ, сек	15,1±0,36	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	16,2±0,41	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	13,9±0,30	p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	11,9±0,24	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup>
ТВ, сек	25,9±0,75	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	26,3±0,68	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	22,9±0,56	p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	20,4±0,41	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup>
ЭВ, сек	28,0±0,82	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	31,2±0,92	p <sub>к</sub> <sup>#</sup> p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>#</sup>	25,6±0,60	p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	21,1±0,49	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>#</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup>
ПС, ЕдНО	0,95±0,03	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	0,96±0,02	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	0,80±0,02	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	0,62±0,01	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup>
РФМК, мг/100мл	3,3±0,07	p <sub>3</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	3,4±0,08	p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	3,8±0,10	p <sub>к</sub> <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>4</sub> <sup>*</sup>	4,2±0,11	p <sub>к</sub> <sup>#</sup> p <sub>1</sub> <sup>*</sup> p <sub>2</sub> <sup>*</sup> p <sub>3</sub> <sup>*</sup>
Д-димер, особи	abs		2(16,7 %)		5(45,5 %)		8(66,7 %)	

ХПа-ЗЭЛ, мин	6,5±0,18	p <sub>к</sub> * p <sub>3</sub> * p <sub>4</sub> *	6,9±0,20	p <sub>к</sub> * p <sub>3</sub> * p <sub>4</sub> *	7,5±0,18	p <sub>1</sub> * p <sub>2</sub> * p <sub>4</sub> *	8,9±0,21	p <sub>к</sub> * p <sub>1</sub> * p <sub>2</sub> * p <sub>3</sub> *
ИТАП-1, Ед/мл	2,7±0,07	p <sub>2</sub> * p <sub>3</sub> * p <sub>4</sub> *	3,1±0,09	p <sub>к</sub> * p <sub>1</sub> * p <sub>3</sub> * p <sub>4</sub> *	3,5±0,10	p <sub>к</sub> * p <sub>1</sub> * p <sub>2</sub> * p <sub>4</sub> *	4,2±0,09	p <sub>к</sub> # p <sub>1</sub> * p <sub>2</sub> * p <sub>3</sub> *

*Примечание: p – статистическая значимость различий между группами в сравнении: p<sub>к</sub> – со своей контрольной, p<sub>1</sub> – с первой опытной, p<sub>2</sub> – со второй опытной, p<sub>3</sub> – с третьей опытной, p<sub>4</sub> – с четвертой опытной. \* – p≤0,05; # – p≤0,01.*

На фоне воздействия сероводородсодержащего газа было отмечено плавное снижение количества тромбоцитов во всех опытных группах, достигнувших статистически значимых величин в третьей и четвертой группах (p<0,05). Функциональная активность тромбоцитов в группе с относительно непродолжительным периодом затравки газом в 1 месяц, снизилась, что видно по возросшему показателю индуцированной агрегации тромбоцитов (ИАТ) (p<0,05) и снизившейся степени агрегации кровяных пластинок (САТ)(p<0,01) (табл.).

После двух месяцев ингаляции сероводородсодержащего газа показатели тромбоцитарной активности указывали на замедление агрегационного ответа по сравнению с контрольной группой, но в менее выраженной степени, чем в первой группе опыта (табл.).

Обратная ситуация наблюдалась у животных, которые находились в эксперименте более продолжительный период. Уменьшение времени ИАТ и возрастание степени агрегации пластинок крови в четвертой опытной группе показало возрастание тромбоцитарной активности по мере увеличения периода воздействия экзогенного загрязнителя.

Изменения активности плазменных факторов гемостатической системы после первого месяца воздействия газа свидетельствуют о понижении прокоагуляционного потенциала и замедления активации по внешнему и внутреннему путям протромбинаобразования. Увеличились показатели активированного частичного тромбопластинового (АЧТВ) (p<0,05), протромбинового (ПВ) (p<0,05) и каолинового (КВ) (p<0,01) времени. Во второй опытной группе данные показатели возросли в большей степени, сдвинув гемостатический баланс в гипокоагуляционную сторону (рис.1).

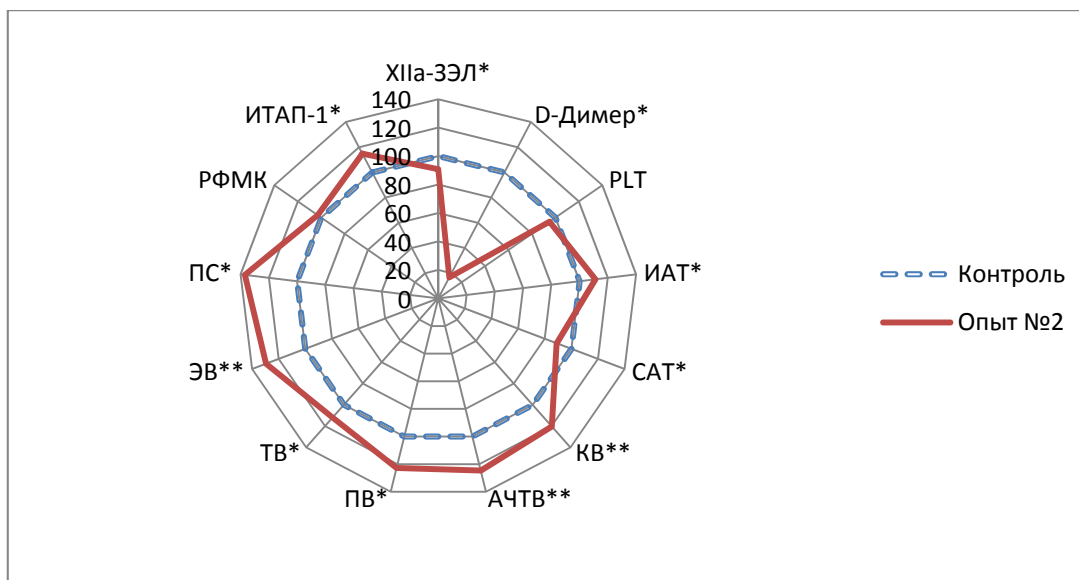


Рис.1. Система гемостаза крыс после 2-х месяцев воздействия сероводородсодержащего газа в концентрации 80 мг/м<sup>3</sup> по сероводороду в сравнении с группой контроля.

Разница с контролем достоверна при: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

Замедление гемостатической возможности системы крови было отмечено и на конечном этапе функционирования системы гемостаза по возросшему показателю тромбинового времени (ТВ) ( $p < 0,05$ ) в первой и второй группах опыта в сравнении с контролем (рис.1).

Функционирование противосвёртывающей системы рассматривалось по состоянию протеина С (ПС), активность которого возросла ( $p < 0,05$ ) в первой и второй опытных группах (таб.).

Через три месяца хронического воздействия сероводородсодержащего газа было отмечено угнетение противосвертывающего потенциала плазменного звена в виде снижения активности ПС по сравнению со второй опытной группой, а через четыре месяца ингаляции – уже статистически значимо с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Уменьшение показателей АЧТВ, ПВ, КВ и ЭВ зафиксировано в достоверно значимом диапазоне ( $p < 0,05$ ) по сравнению с опытными группами меньшего затравочного периода, что говорит об иницирующем скрытом нарастании функциональной активности компонентов свертывающей системы.

Зарегистрированы признаки смещения гемостатического баланса в прокоагулянтную сторону в четвёртой опытной группе. Сократилось время начальной фазы внутреннего пути механизма протромбиназообразования, что отразилось в укорочении каолинового времени и АЧТВ по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Ускорило протромбиновое время, отражающее I и II фазы активации свёртывающей системы тканевым фактором.

Уменьшились показатели тромбинового (ТВ) и эхитоксового (ЭВ) времени, отражающие работу факторов конечного этапа гемостаза, в том числе и тромбина (рис.2).

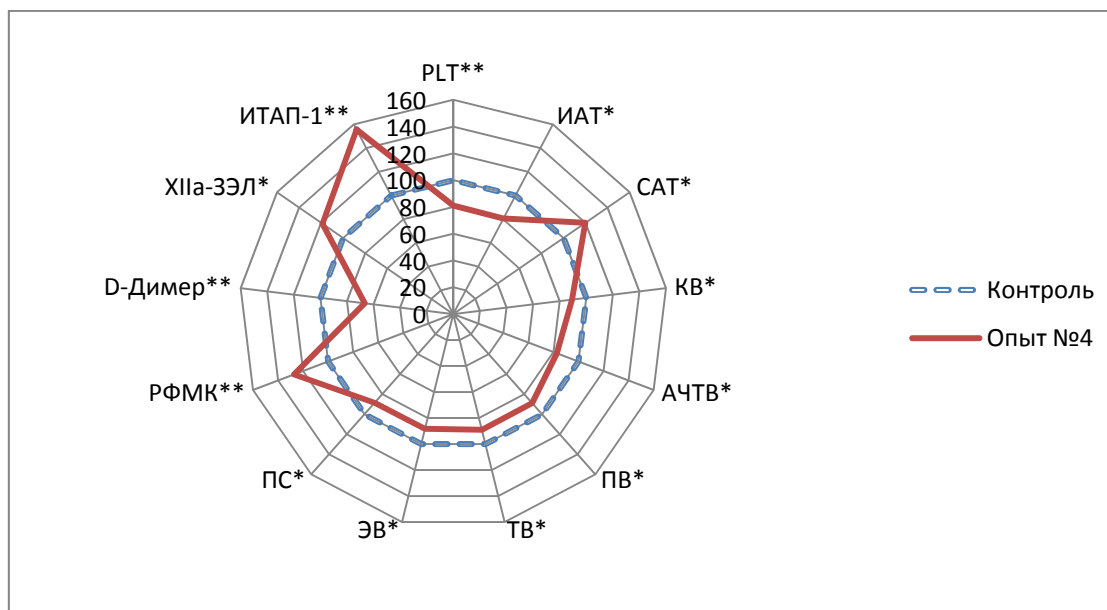


Рис. 2. Система гемостаза крыс после 4-х месяцев воздействия сероводородсодержащего газа в концентрации 80 мг/м<sup>3</sup> по сероводороду в сравнении с группой контроля.

Разница с контролем достоверна при: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

По мере увеличения продолжительности затравочного периода газом в плазме крыс увеличивалось содержание маркёров активации свёртывания крови и системы фибринолиза.

Было отмечено увеличение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в третьей и четвёртой по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). В течение эксперимента возросло число крыс, у которых регистрировался D-Димер, продукт деградации фибрина, превышающий пороговое значение чувствительности для теста 500 нг/мл (табл.).

На протяжении эксперимента скорость XIIa-зависимого эуглобулинового лизиса (XIIa-ЗЭЛ) менялась неоднозначно. В группах после одного и двух месяцев ингаляции сероводородсодержащего газа наблюдалось ускорение лизиса, но после трёх- и в большей степени – четырехмесячного затравочного периода показатель активности фибринолитической системы замедлился (рис. 2).

Активность ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (ИТАП-1), высвобождаемого под воздействием тромбина эндотелием и тромбоцитами, ведущая к снижению фибринолитической активности плазмы, возрастала по мере увеличения продолжительности эксперимента. Достоверное увеличение активности данного параметра отмечено уже во второй группе ( $p < 0,05$ ) (табл.).

**Заключение.** Данные, которые были получены в ходе работы, позволили раскрыть

активирующее влияние сероводородсодержащего газа на тромбоцитарное и коагуляционное звенья системы гемостаза, понижающие впоследствии реакцию фибринолитической системы. Токсическое ремодулирующее действие на эндотелиоциты со стороны газа стимулирует выброс тромбопластина, инициирующего формирование кровяной протромбиназы и активацию плазменных факторов свёртывания без участия тромбоцитов на ранних сроках воздействия газа (один и два месяца). Синтезируемый тромбин в этот период не проявляет фибринообразующие свойства ввиду тромбомодулином связанного состояния [9;14]. Ускорение фибринолиза на данном этапе является скорее общей адаптирующей реакцией со стороны системы крови на токсический экзогенный агент. Воздействие газа на тромбоциты на ранних сроках затравки можно описать как функционально инертное. Гипоагрегационный ответ системы гемостаза в данный период времени усиливается вторичным воздействием продуктов деградации фибриногена и фибрина.

С увеличением времени воздействия (три и четыре месяца) газ увеличивает потребление кровяных пластинок, что объясняет снижение числа данных клеток и ускоряет метаболизм в тромбоцитах, повышающий функциональную активность. С увеличением продолжительности хронического воздействия поллютанта наблюдалось увеличение активности тромбина и подавление фибринолиза. Полученные результаты данной работы указывают на повышение коагуляционной напряженности плазмы вследствие тромбинной и тромбоцитарной направленности действия сероводородсодержащего газа.

### Список литературы

1. Мажитова М.В. Модуляция содержания конечных метаболитов NO в плазме крови белых крыс под влиянием серосодержащего газа Астраханского месторождения / М.В. Мажитова, Д.Л. Теплый, Н.Н. Тризно // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2010. – № 5. – С. 70.
2. Kimura H. Hydrogensulfide: Itsproduction, releaseandfunctions. / H. Kimura // AminoAcids. – 2011. – 41(1). – P. 113–121.
3. Predmore B. L. Hydrogen sulfide in biochemistry and medicine. / B.L. Predmore, D.J. Lefer, G. Gojon // Antioxid Redox Signal. – 2012. – 17(1). – P. 119–140.
4. Тризно Н.Н. Морфологические особенности биожидкостей организма крыс при хроническом воздействии серосодержащего газа / Н.Н. Тризно, И.А. Беднов, А.А. Резаев // Вестник новых медицинских технологий. – 2003. – № 1-2. – С. 23-24.
5. Бучин В.Н. Экология и здоровье человека /В.Н. Бучин // Астраханский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 8–9.

6. Беднов И.А. Показатели гемической гипоксии и структурной организации сыворотки крови при хроническом воздействии серосодержащего газа / И.А. Беднов, А.Д. Стемпковский // Астраханский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 31.
7. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография /Б.И. Кузник. – Чита: Экспресс-изд-во, 2010. – С. 832.
8. Hydrogensulphide pathway contribute to the enhanced human platelet aggregation in hyperhomocysteinemia / R. d'Emmanuele di Villa Bianca, E. Mitidieri, M.N. Minno et al. // PNAS. – 2013. – Vol. 110, № 39. – P. 15812-15817.
9. Пантелеев М.А. Практическая коагулология / под ред. А.И. Воробьева / М.А. Пантелеев, С.А. Васильев, Е.И. Синауридзе, А.И. Воробьев, Ф.И. Атауллаханов. – М.: Практическая медицина, 2011. – С. 192.
10. Шахматов И.И. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического воздействия / И.И. Шахматов, В.М. Вдовин, В.И. Киселев // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 2. – С. 131-137.
11. Киричук В.Ф. Дисфункция эндотелия / В.Ф. Киричук, П.В. Глыбочко, А.И. Пономарева. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2008. – 140 с.
12. Эсаулова Т.А. Молекулы средней массы как показатель интоксикоза у работников Астраханского газового комплекса и критерий эффективности проводимых лечебно-оздоровительных мероприятий / Т.А. Эсаулова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI. – № 1. – С.50-51.
13. Лабораторные животные (Положение и руководство) / под ред. и при участии чл.-корр. РАМН Н.Н. Каркищенко. – М.: Межакадемическое изд-во «ВПК», 2003. – 138 с.
14. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед-АО, 2008. – 292 с.