

## Повышение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови у крыс при использовании продуктов пантового оленеводства

Александр Александрович Блажко<sup>1\*</sup>, Игорь Ильич Шахматов<sup>1,2</sup>,  
Александр Юрьевич Жариков<sup>1,2</sup>, Валерий Иванович Киселёв<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины,  
г. Новосибирск, Россия

### Реферат

DOI: 10.17816/KMJ2018-064

**Цель.** Оценить реакции системы гемостаза у крыс при различной продолжительности приёма концентрата, содержащего кровь и гистоллизат из репродуктивных органов марала, а также исключить возможное адаптивное действие на систему гемостаза добавок (глюкозы, аскорбиновой кислоты, фруктовой эссенции), входящих в состав используемого концентрата.

**Методы.** В работе использованы 50 половозрелых крыс-самцов линии Wistar. Три группы экспериментальных животных по 10 крыс принимали концентрат, содержащий кровь и гистоллизат из репродуктивных органов марала, по 4,5 мл в сутки в течение 7, 14 и 30 дней. Показатели, полученные у экспериментальных животных, сравнивали с показателями интактных крыс и контрольной группы, принимавшей только добавки, входящие в состав используемого концентрата.

**Результаты.** На 7-й день приёма концентрата показатели системы гемостаза не отличались от показателей интактных крыс. По истечении 14 дней приёма концентрата отмечены снижение содержания фибриногена в крови и повышение антикоагулянтной активности плазмы крови. На 30-й день приёма концентрата, помимо ранее выявленных изменений в системе гемостаза, была установлена гипокоагуляция по внутреннему пути активации плазменного гемостаза, а также повышение фибринолитической активности плазмы крови. По завершении 30-дневного приёма добавок, входящих в состав исследуемого препарата, у контрольной группы животных показатели системы гемостаза не отличались от показателей интактных крыс.

**Вывод.** Повышение адаптированности системы гемостаза при приёме исследуемого концентрата заключается, вероятно, в повышении антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови у крыс, а также в снижении содержания фибриногена в крови; действующим компонентом, обеспечивающим адаптивные изменения в системе гемостаза, служит комплекс биологически активных веществ, содержащихся в крови и гистоллизате из репродуктивных органов марала.

**Ключевые слова:** фибринолиз, антикоагулянтная активность плазмы крови, продукты пантового оленеводства.

### Increase of anticoagulant and fibrinolytic activity of rat blood plasma when using products of velvet antler industry

A.A. Blazhko<sup>1</sup>, I.I. Shakhmatov<sup>1,2</sup>, A.Yu. Zharikov<sup>1,2</sup>, V.I. Kiselev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russia

**Aim.** To evaluate the reaction of hemostatic system in rats on various duration of the intake of concentrated product containing blood and histolysate of Siberian stag reproductive organs, and to exclude the possible adaptive effect of additives (glucose, ascorbic acid, fruit essences), contained in the used concentrate, on hemostatic system.

**Methods.** The study included 50 mature male Wistar rats. Three groups of experimental animals, including 10 rats each, received the concentrate containing blood and histolysate of the Siberian stag reproductive organs in the dose of 4.5 ml per day for 7, 14 and 30 days. Parameters obtained from the experimental animals were compared to those from intact rats and control group, receiving only additives, contained in the used concentrate.

**Results.** On day 7 of concentrate administration, the hemostatic parameters did not differ from those of intact rats. After 14 days of concentrate administration, decrease of fibrinogen concentration in blood and increase of anticoagulant activity of blood plasma were observed. On day 30 of concentrate intake, in addition to the earlier revealed changes in hemostatic system, hypocoagulation in the intrinsic pathway of plasma hemostasis activation and also increase of fibrinolytic activity of blood plasma were registered. Upon the expiration of 30 days of administration of additives, contained in the studied product, hemostatic parameters of the animals from the control group did not differ from those of intact rats.

**Conclusion.** Increase of adaptation of hemostatic system when taking the studied concentrate apparently involves increase of anticoagulant and fibrinolytic activity of rat blood plasma and reduction of fibrinogen concentration in the blood; the active component providing adaptive changes in the hemostatic system is the complex of biologically active substances contained in the blood and histolysate of the Siberian stag reproductive organs.

**Keywords:** fibrinolysis, anticoagulant activity of blood plasma, products of velvet antler industry.

Изучение процессов приспособления организма к изменяющимся условиям среды — актуальный вопрос современной физиологии. Система гемостаза является одной из наиболее реактивных систем организма и может участвовать в формировании как эустрессорной, так и дистрессорной реакции организма на различные факторы окружающей среды [1]. Так, авторами показано, что сверхпороговое по силе или длительности стрессорное воздействие вызывает в системе гемостаза дезадаптивные изменения. При генерализованной ответной реакции организма на дистрессорное воздействие система гемостаза универсально отвечает претромбозом: гиперкоагуляцией с признаками тромбинемии на фоне подавления антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови, что объединено общим понятием «состояние тромботической готовности» [2].

Для того чтобы избежать развития состояния тромботической готовности при дистрессорном воздействии, необходимо вести поиск путей повышения устойчивости организма и системы гемостаза. Показано, что повышения уровня адаптированности организма можно достичь как физическими тренировками, так и приёмом адаптогенов.

К адаптогенам животного происхождения относятся продукты пантового оленеводства, которые повышают умственную и физическую работоспособность [3]. Известно, что применение средств на основе пантов обеспечивает более сбалансированную работу энергообеспечивающих механизмов организма, поддерживает стабильность липидного обмена, оказывает благоприятное действие на баланс в системе «прооксиданты-антиоксиданты» [4].

Помимо антиоксидантного эффекта пептидов, выделенных из пантов марала, были изучены также гипогликемические и гиполлипидемические эффекты продуктов пантового оленеводства [5]. Показано, что компоненты продуктов пантового оленеводства оказывают иммуномодулирующее действие [6], также был отмечен гемопозитивный эффект [7].

В продуктах пантового оленеводства отсутствуют запрещённые допинговые вещества или близкие к ним аналоги [8]. Причём было отмечено, что препараты, содержащие, помимо крови марала, ещё и гистолизат из половых органов самцов, обладают более выраженным тонизирующим действием за счёт повышения биосинтетической

активности в клетках скелетной мускулатуры крыс [9]. Кровь марала, как и панты, содержит множество активных веществ: пептидов, гормонов, факторов роста, так, например, выделен инсулиноподобный фактор роста 1 [10]. Также было показано, что пептид sVAP32, выделенный из пантов марала, предотвращает развитие сердечного фиброза, вызванного перегрузкой давлением [11].

Ранее нами было установлено, что предварительный 30-дневный приём концентрата, содержащего кровь и гистолизат половых органов самцов марала, значительно снижает риск развития состояния тромботической готовности у крыс после сверхпороговой физической нагрузки [12]. Однако за счёт каких реакций системы гемостаза и при какой продолжительности приёма концентрата развивается максимальный адаптивный эффект — изучено не было.

Цель работы — оценить реакции системы гемостаза у крыс при различной продолжительности приёма концентрата, содержащего кровь и гистолизат из репродуктивных органов марала, а также исключить возможное адаптивное действие на систему гемостаза добавок (глюкозы, аскорбиновой кислоты, фруктовой эссенции), входящих в состав используемого концентрата.

В качестве материала для исследования использованы 50 половозрелых крыс-самцов линии Wistar с массой тела 200–250 г:

- группа интактных животных (n=10);
- три экспериментальные группы (по 10 животных в каждой), принимавших концентрат в течение 7, 14 и 30 дней;
- группа контроля, принимавшая добавки (глюкозу, аскорбиновую кислоту, фруктовую эссенцию), входящие в состав исследуемого концентрата, в течение 30 дней (n=10).

Животных содержали в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000), Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986).

Три группы экспериментальных животных принимали концентрат, содержащий кровь и гистолизат половых органов самцов марала, выпускаемый под торговым названием «Пантогематоген (Лубяньгем)» (ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт пантового оленеводства»

**Таблица 1.** Состояние системы гемостаза у интактных и экспериментальных животных, принимавших препарат в течение 7, 14 и 30 дней (m [25–75%])

Метод исследования	Интактные животные (n=10)	Ежедневный приём концентрата в дозе 4,5 мл/сут		
		7 дней (n=10)	14 дней (n=10)	30 дней (n=10)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	569,5 [562,0–572,5]	603,0 [576,8–625,3] p=0,086	584,0 [573,8–592,3] p=0,348	570,0 [558,0–587,0] p=0,940
Индуцированная АДФ агрегация тромбоцитов, максимальные значения	29,1 [28,6–29,8]	29,0 [28,3–30,0] p=0,624	29,6 [27,3–32,2] p=0,568	30,0 [29,3–31,1] p=0,070
Силиконовое время, с	310,0 [298,0–321,0]	300,5 [286,3–306,0] p=0,133	310,0 [280,0–320,0] p=0,653	329,0 [279,0–340,0] p=0,903
АПТВ, с	21,4 [20,6–22,3]	22,0 [21,5–22,7] p=0,903	20,8 [19,6–22,1] p=0,290	23,7 [22,0–25,4] p=0,041
Протромбиновое время, с	26,2 [25,2–27,0]	26,7 [26,4–27,2] p=0,270	24,9 [24,2–26,2] p=0,058	26,9 [26,2–27,4] p=0,405
Тромбиновое время, с	44,9 [43,1–46,2]	44,8 [43,6–45,2] p=1,000	44,0 [42,3–45,0] p=0,364	44,9 [44,2–46,7] p=0,273
РФМК, мг/100 мл	3,5 [3,5–3,9]	3,5 [3,5–4,0] p=0,624	4,0 [3,5–4,0] p=0,325	3,5 [3,5–4,5] p=0,344
Содержание фибриногена, г/л	2,2 [1,9–2,6]	2,1 [1,9–2,1] p=0,391	1,8 [1,5–1,9] p=0,016	1,7 [1,5–1,9] p=0,010
Антитромбин III, %	95,7 [94,7–97,3]	98,8 [96,4–99,8] p=0,094	119,4 [118,6–120,2] p < 0,001	120,5 [119,3–123,1] p < 0,001
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	530,0 [506,3–560,0]	562,5 [511,3–602,5] p=0,347	570,0 [555,0–580,0] p=0,064	470,0 [450,0–475,0] p=0,017

Примечания: АДФ — аденозиндифосфат; АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; p — уровень статистической значимости различий экспериментальных групп с интактными животными.

ФАНО России, г. Барнаул) по 4,5 мл в сутки в течение 7, 14 и 30 дней соответственно. Доза 4,5 мл в сутки для крыс с массой тела 200–250 г соответствует 30 мл в сутки для человека (с массой тела 80 кг), то есть 2 столовые ложки, что рекомендовано производителем в качестве суточной дозы. Расчёт дозы концентрата для крыс проводили с учётом коэффициентов межвидового пересчёта [13].

Экспериментальные животные содержались в индивидуальных клетках и принимали водный раствор концентрата перорально из индивидуальных поилок. Раствор приготавливали путём добавления 4,5 мл концентрата в воду, доводя раствор до общего

объёма 40 мл (суточная норма потребления воды для данных крыс, выявленная нами до начала эксперимента).

Интактные животные принимали воду в том же объёме, что и экспериментальные животные. Контрольная группа животных принимала добавки (глюкозу, аскорбиновую кислоту, фруктовую эссенцию), входящие в состав исследуемого концентрата, в объёме 1,7 мл в сутки в течение 30 дней. Данный объём рассчитывали из процентного содержания компонентов концентрата: 37% — добавки (35% — глюкоза, 1% — аскорбиновая кислота, 1% — фруктовая эссенция), 31,5% — цельная кровь марала, 31,5% — гистоллизат репродуктивных

**Таблица 2.** Состояние системы гемостаза у интактных крыс и контрольной группы животных, принимавших добавки (глюкозу, аскорбиновую кислоту, фруктовую эссенцию), входящие в состав исследуемого концентрата (n [25–75%])

Метод исследования	Интактные животные (n=10)	Плацебо, 4,5 мл в течение 30 сут (n=10)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	569,5 [562,0–572,5]	579,0 [569,0–590,0] p=0,345
Индукцированная АДФ агрегация тромбоцитов, максимальные значения	29,1 [28,6–29,8]	28,6 [27,9–29,5] p=0,186
Силиконовое время, с	310,0 [298,0–321,0]	320,0 [310,0–335,0] p=0,377
АПТВ, с	21,4 [20,6–22,3]	21,1 [19,9–22,0] p=0,308
Протромбиновое время, с	26,2 [25,2–27,0]	25,5 [25,1–26,1] p=0,227
Тромбиновое время, с	44,9 [43,1–46,2]	44,2 [42,9–44,6] p=0,345
РФМК, мг/100 мл	3,5 [3,5–3,9]	4,0 [3,5–4,0] p=0,473
Содержание фибриногена, г/л	2,2 [1,9–2,6]	2,1 [1,9–2,3] p=0,678
Антитромбин III, %	95,7 [94,7–97,3]	95,2 [94,5–96,6] p=0,364
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	530,0 [506,3–560,0]	510,0 [490,0–520,0] p=0,326

Примечания: АДФ — аденозиндифосфат; АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; p — уровень статистической значимости различий контрольной группы с интактными животными.

органов марала. Объём 1,7 мл добавок концентрата разводили водой до 4,5 мл: предполагаемое действующее вещество (кровь и гистолитат половых органов самцов марала) было заменено водой в соответствующих пропорциях.

Кровь для исследования забирали в объёме 6 мл из печёночного синуса крыс в полистироловый шприц с широкой иглой, содержащий 0,11 М (3,8%) раствор натрия цитрата (соотношение крови и цитрата 9:1), под наркозом. Использование крыс в экспериментах осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией и директивами по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте [14].

Параметры системы гемостаза оценивали на коагулометрах «Минилаб» (Россия) и «Trombostat-2» (Германия) с помощью диагностических наборов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия), согласно рекомендациям З.С. Баркагана и А.П. Момота [15]. Оценка состояния системы гемостаза

включала исследование сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, внутреннего и внешнего путей активации плазменного гемостаза, конечного этапа свёртывания крови, антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови.

Индукцированную агрегацию тромбоцитов проводили на агрегометре «Биола», при этом в качестве индуктора использовали раствор аденозиндифосфата (АДФ). При исследовании агрегации тромбоцитов для возможности измерения на агрегометре богатую тромбоцитами плазму крови крыс разводили в соотношении 1:1 с «собственной» бедной тромбоцитами плазмой крови.

Поскольку полученные признаки не подчинялись нормальному распределению, статистическую значимость различий оценивали при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

Полученные в ходе исследования результаты представлены в таблицах в виде ( $m$  [25–75%]), где  $m$  — медиана в выборочной совокупности; [25–75%] — 25-й и 75-й перцентили.

Данные исследования состояния системы гемостаза интактных животных и трёх экспериментальных групп животных, принимавших концентрат в дозе 4,5 мл/сут в течение 7, 14 и 30 дней, представлены в табл. 1.

По истечении недельного приёма концентрата, содержащего кровь и гистолитат из репродуктивных органов самцов марала, ни один из показателей системы гемостаза не отличался от таковых у интактных животных.

По истечении 14 дней приёма концентрата у крыс отмечено снижение содержания фибриногена в крови на 18% ( $p=0,016$ ) по сравнению с интактными животными, а также повышение антикоагулянтной активности плазмы крови — повышение содержания антитромбина III на 25% ( $p < 0,001$ ).

После 30 дней приёма концентрата сохранялась гемостазиологическая картина, выявленная на 14-й день приёма концентрата: снижение содержания фибриногена уже на 23% ( $p=0,010$ ) по сравнению с интактными животными, повышение концентрации антитромбина III на 26% ( $p < 0,001$ ). Кроме того, были зарегистрированы гипокоагуляция по внутреннему пути активации плазменного гемостаза [удлинение активированного парциального тромбoplastинового времени на 11% ( $p=0,041$ ) по сравнению с интактными животными] и повышение фибринолитической активности плазмы крови [укорочение времени спонтанного лизиса зуглобулинового сгустка на 11% ( $p=0,017$ )].

Можно предположить, что именно активация фибринолитической и антикоагулянтной систем крови, а также снижение содержания фибриногена в крови приводит к повышению уровня адаптивности системы гемостаза и не даёт развиваться состоянию тромботической готовности при стрессорных воздействиях, таких как сверхпороговая физическая нагрузка.

Данные исследования состояния системы гемостаза интактных животных и контрольной группы, принимавшей добавки (глюкозу, аскорбиновую кислоту, фруктовую эссенцию), входящие в состав исследуемого концентрата, в дозе 4,5 мл/сут в течение 30 дней, представлены в табл. 2.

По итогам 30-дневного приёма добавок (глюкозы, аскорбиновой кислоты, фруктовой эссенции), входящих в состав исследуемого концентрата, показатели системы гемостаза у крыс не отличались от таковых у интактных животных. Следовательно, можно предположить, что действующими компонентами концентрата, повышающими адаптивность системы гемостаза за счёт активации антикоагулянтной и фибринолитической систем крови у крыс, а также снижения содержания фибриногена в крови, служат активные вещества, содержащиеся в крови и гистолитате из репродуктивных органов маралов.

## ВЫВОДЫ

1. Повышение адаптированности системы гемостаза при приёме концентрата, содержащего кровь и гистолитат из репродуктивных органов марала, заключается в повышении антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови, а также в снижении содержания фибриногена в крови крыс.

2. Действующими компонентами используемого концентрата «Пантогематоген (Лубяньгем)», повышающими адаптивные свойства системы гемостаза у крыс, служат активные вещества, содержащиеся в крови и гистолитате из репродуктивных органов самцов марала.

3. Максимальная адаптивная эффективность концентрата, содержащего кровь и гистолитат из репродуктивных органов марала, достигается на 30-й день приёма.

*Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

*Источник финансирования: «Грант ректора АГМУ» (договор №1-зр от 21.02.2017).*

*Авторы выражают признательность ФГБНУ «Всероссийский НИИ пантового оленеводства» ФАНО России (г. Барнаул) в лице директора, профессора В.Г. Луницына за предоставленный концентрат «Пантогематоген (Лубяньгем)» и составные компоненты концентрата.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шахматов И.И., Вдовин В.М. Изменения в системе гемостаза в ответ на однократную физическую нагрузку различной интенсивности. *Вестн. новых мед. технол.* 2011; 18 (3): 207–209. [Shakhmatov I.I., Vdovin V.M. Changes in hemostatic system in response to single physical loading of various intensities. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2011; 18 (3): 207–209. (In Russ.)]

2. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. и др. *Современные методы распознавания состояния тромботической готовности*. Барнаул: Издательство АГУ. 2011; 137 с. [Momot A.P., Tsyvkina L.P., Taranenko I.A. et al. *Sovremennye metody raspoznavaniya sostoyaniya tromboticheskoy gotovnosti*. (Modern methods of recognition of a condition of tromboticheskoy readiness.) Barnaul: Izdatel'stvo AGU, 2011: 137 p. (In Russ.)]
3. *Продукция на основе пантогематогена. Механизмы действия и особенности применения*. Под ред. Н.И. Сулова и др. Новосибирск: Сибирское университетское издательство. 2008; 146 с. [*Produktsiya na osnove pantogematogena. Mekhanizmy deystviya i osobennosti primeneniya*. (Products on the basis of antler hematogen. Mechanisms of action and peculiarities of administration.) Ed. by N.I. Suslov et al. Novosibirsk: Sibirskoe universitetskoe izdatel'stvo, 2008: 146 p. (In Russ.)]
4. Зайцев А.А., Барабаш Л.В., Смирнова И.Н. и др. Состояние метаболического статуса спортсменов на фоне приёма продуктов пантового мараловодства. *Лечебная физкультура и спортивная мед.* 2012; (8): 21–25. [Zaitsev A.A., Barabash L.V., Smirnova I.N. et al. State of metabolic status of athletes on the background of intake of products of velvet antler industry. *Lechebnaya fizkult'ura i sportivnaya meditsina*. 2012; (8): 21–25. (In Russ.)]
5. Jiang N., Zhang S., Zhu J. et al. Hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant effects of peptides from red deer antlers in streptozotocin-induced diabetic mice. *Tohoku J. Experim. Med.* 2015; 236 (1): 71–9. DOI: 10.1620/tjem.236.71.
6. Zha E., Dandan L., Bai X. et al. A recombinant polypeptide from velvet antler of Cervus nippon Temminck exhibits similar immunomodulatory effects as its natural counterpart. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2016; 38 (6): 385–389. DOI: 10.1080/08923973.2016.1233978.
7. Jung E., Park Y., Woo M. et al. Hematopoietic effect of fermented deer antler extract in iron deficient diet-induced anemic rats. *Chinese J. Integrative Med.* 2016; 28: 1–6. DOI: 10.1007/s11655-016-2598-7.
8. Семёнов В.А., Латков Н.Ю., Кошелев Ю.А., Позняковский В.М. Применение пантогематогена в спортивно-медицинской практике. *Техника и технология пищевых производств*. 2014; 2: 113–117. [Semenov V.A., Latkov N.U., Koshelev U.A., Poznyakovskiy V.M. Application of pantoheumatogen in sports medical practice. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv*. 2014; 2: 113–117. (In Russ.)]
9. Жариков А.Ю., Луницын В.Г., Лампатов В.В. и др. Влияние новых средств из сырья пантовых оленей на биосинтетические процессы в клетках скелетной мускулатуры крыс в условиях длительной физической нагрузки. *Биомедицина*. 2016; (1): 90–94. [Zharikov A.U., Lunitsyn V.G., Lampatov V.V. et al. Influence of new agents from raw materials of Fawn's antlers on biosynthetic processes in rats skeletal muscle cells in conditions of long physical activity. *Biomeditsina*. 2016; (1): 90–94. (In Russ.)]
10. Chen F., Yin J., Liu J. et al. Preparation and determination of insulin-like growth factor I in deer antler, heart and blood. *J. Chinese Med. Materials*. 2014; (12): 2155–2158. PMID: 26080495.
11. Zhao L., Mi Y., Guan H. et al. Velvet antler peptide prevents pressure overload-induced cardiac fibrosis via transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 pathway inhibition. *Eur. J. Pharmacology*. 2016; 783: 33–46. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.039.
12. Блажко А.А., Шахматов И.И., Лычева Н.А., Москаленко С.В. Снижение риска развития состояния тромботической готовности при воздействии сверхпороговой физической нагрузки у крыс на фоне предварительного приёма пантогематогена. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2016; (2). [Blazhko A.A., Shakhmatov I.I., Lycheva N.A., Moskalenko S.V. Risk reduction of thrombotic state of readiness under the influence of suprathreshold physical load in rats on the background of the anticipatory administration of pantoheumatogen. *Sovremennye problemi nauki i obrazovaniya*. 2016; (2). (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.24255.
13. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина. 2005; 829 с. [*Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. (Handbook of experimental (preclinical) study of new drugs.) Ed. by R.U. Khabriev. Moscow: Medicina. 2005; 829 p. (In Russ.)]
14. Commission of the European Communities, 86/609/EEC. ISSN 03780 6978 (1986).
15. Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза*. М.: Ньюдиамед. 2008; 292 с. [Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narusheniya gemostaza*. (Diagnosis and controlled therapy of hemostatic disorders.) Moscow: N'yudiamed, 2008: 292 p. (In Russ.)]