

В. Н. Гапанович¹, И. С. Жаворонок², Н. И. Мельнова¹,
С. В. Андреев¹, И. Н. Жук¹, Г. Г. Кондратенко²,
Е. Л. Бердина¹, О. К. Куцук¹

ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ (ПЕРЕНОСИМОСТИ) НОВОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ГАМАСТАТ ПРИ АППЛИКАЦИИ НА ПЕЧЕНЬ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР

УП «ЛОТИОС»¹,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

В эксперименте изучена безопасность (переносимость) нового лекарственного средства «Гамастат», активными компонентами которого являются железа (III) хлорид 6-водный и алюминий хлорид 6-водный, обладающие вяжущим действием, образуя с белками тканей альбуминаты. Основное целевое предназначение лекарственного средства – оказание быстрого гемостатического эффекта при оперативных вмешательствах на паренхиматозных органах. 53 крысы линии Вистар были разделены на три серии: первая – здоровые животные («интактный контроль»), вторая – крысы с применением коммерческого лекарственного средства Вискостат на основе сульфата железа («Ultradent», США; «серия сравнения») и третья – крысы с применением гемостатического средства «Гамастат» («опытная серия»). Исследовали динамику изменений цитологических и биохимических показателей крови, параметров сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза. Было установлено, что лекарственное средство «Гамастат» не оказывает системного токсического воздействия.

Ключевые слова: гемостатические средства, остановка кровотечения.

V. N. Gapanovich, I. S. Zhavoronok, N. I. Melnova, S. V. Andreev,
I. N. Zhuk, G. G. Kondratenko, E. L. Berdina, O. K. Kutsuk

STUDYING OF SAFETY OF APPLICATION OF NEW HAEMOSTATIC MEDICINE GAMASTAT ON THE LIVER OF RATS OF THE VISTAR LINE

In experiment safety of application of new medicine Gamastat which active components are ferric (III) chloride 6-water and aluminum chloride 6-water, possessing the knitting action is studied, forming with proteins of tissues albuminates are studied. The main target destination of medicine – rendering fast haemostatic effect at surgeries on parenchymatous organs. 53 rats of the line Vistar were divided into three series: the first – healthy animals («intact control»), the second – rats with use of commercial medicine Viskostat on the basis of ferrous sulfate («Ultradent», the USA; «a comparison series») and the third – rats with application of haemostatic medicine «Gamastat» («skilled series»). Investigated dynamics of changes of cytologic and biochemical indicators of blood, parameters of primary and coagulative hemostasis. It was established that Gamastat medicine doesn't make system toxic impact.

Key words: hemostatics, bleeding stop.

Цель исследования

Изучить безопасность (переносимость) лекарственного средства Гамастат при аппликации на долю печени экспериментальных животных.

Все исследования по оценке безопасности (переносимости) «Гамастата» выполнены с учетом нормативных требований, содержащихся в руководствах по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [4, 5].

Для изучения безопасности (переносимости) и выявления возможных системных токсических эффектов

последствия «Гамастата» использовали 53 самца крыс линии Вистар с массой тела (250 ± 25 г. Животные были разделены на три серии: первая – здоровые крысы (n = 8) («интактный контроль»), вторая – животные с применением коммерческого лекарственного средства Вискостат (n = 24) («Ultradent», США; «серия сравнения») и третья – крысы с применением гемостатического средства «Гамастат» (n = 21) («опытная серия»). Операции во всех случаях проводили под общей анестезией. После верхнесрединной лапаротомии в рану выводилась правая доля печени

□ Новые технологии

и осуществлялось нанесение Гамастата и препарата сравнения Вискостат в объеме 0,2 мл. Лекарственные средства равномерно распределяли по всей поверхности доли и выдерживали 2 минуты, затем стерильным тампоном удаляли остатки, ушивали наглухо операционную рану на брюшной стенке, и животные выводились из наркоза.

Наблюдение за экспериментальными животными осуществляли в течение одного месяца после применения гемостатических средств. Через определенные интервалы времени (на третьи, седьмые, четырнадцатые сутки и через 1 месяц) производилось выключение животных из эксперимента (эфирный наркоз), образцы крови из околосердечной сумки и тканей печени забирались для исследования.

Величину гематокрита, уровень гемоглобина, количество форменных элементов крови и ряд производных показателей исследовали с помощью анализатора «Celltac» («Nihon Kohden», Япония).

Биохимические параметра крови экспериментальных животных исследовали с помощью автоматического биохимического анализатора А-25 и диагностических наборов «Biosystems» (Испания).

Исследования агрегационных характеристик форменных элементов крови проведены на анализаторе AP 2110 («SOLAR», Беларусь), в основе работы которого лежит метод светорассеяния, предложенный Борном [1, 3, 6]. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали соль аденозинтрифосфорной кислоты (АДФ; «Sigma», США) в конечной концентрации 5 мкМ. Агрегирующим агентом эритроцитов служил 0,05% раствор альциана синего («AppliChem», Германия).

Состояние системы гемостаза оценивали унифицированными методами, позволяющими охарактеризовать основные фазы свертывающего процесса: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), содержание фибриногена (ФГ) и активность факторов протромбинового комплекса (АФПК) (%) [2]. Хронометрические показатели измерялись на анализаторе коагуляции СТ 2410 («SOLAR», Беларусь) с использованием реагентов НПО «Ренам» (Россия). Мануальными методами определяли растворимые комплексы мономеров фибрина (РФМК) ортофенантролиновым тестом (О-ф) и эуглобулиновый фибринолиз (ЭФ).

Для проведения гистологического исследования у животных, выведенных из эксперимента на 3, 7, 14 сутки и через 1 месяц после операции, выделяли участки ткани печени в области нанесения гемостатического средства 1,0x1,0 см, фиксировали их в 5% растворе нейтрального формалина. После спиртовой проводки и заливки в парафин срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Массона для выявления коллагеновых волокон и по Перлсу для выявления железа.

Для всех данных вычисляли групповое среднее арифметическое и стандартную ошибку среднего.

Статистический анализ проводился путем вычисления групповой средней арифметической и стандартной ошибки среднего. Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакета программ статистической обработки «Sigma Plot» и «Microsoft Excel». Достоверность различий между сравниваемыми величинами определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значении $P < 0,05$.

Макроскопическое исследование органов брюшной полости осуществлялось с 3 суток и заканчивалось через 1 месяц после операции.

На 3 сутки после нанесения Гамастата и Вискостата печень ровная, естественного цвета, края ровные. Спаек не было. Поверхность с нанесением гемостатических средств желто-коричневого цвета, сморщена. На 7 сутки после нанесения Гамастата наблюдался небольшой спаечный процесс между долями печени. Следов нанесения Гамастата нет. В то время как после нанесения Вискостата выявлялся спаечный процесс между печенью, желудком и кишечником. Гемостатическое средство опеределалось на печени в виде гранул. На 14 сутки после нанесения Гамастата выявлялся небольшой спаечный процесс между долями печени, а после применения Вискостата развивался сильный спаечный процесс между долями печени, кишечником и желудком. Через 1 месяц после нанесения в случае использования Гамастата спаяк не наблюдалось, поверхность доли печени гладкая, блестящая, следы применения препарата отсутствуют (рис. 1, А). После нанесения Вискостата выявлялись сильный спаечный процесс между долями печени, кишечником и желудком, а также темные пятна в месте применения Вискостата на доле печени (рис. 1, Б).

Через 3 суток после аппликации на долю печени Гамастата под сохранившейся отечной глиссоновой капсулой обнаруживалась зона клеточного детрита с начинающейся резорбцией тканевого детрита макрофагами. На границе с сохранившейся печеночной тканью появлялись молодые фибробласты. Макрофаги находились в непосредственной близости от фибробластов, иногда между ними (рисунок 2). Реакция на железо резко положительная.

Через 7 суток после аппликации на долю печени Гамастата отмечалась выраженная резорбция с обилием макрофагов. Реакция на железо по Перлсу положительная.

Через 14 суток после аппликации на долю печени Гамастата наблюдалось формирование широкого слоя фибробластов, окруженных пучками коллагеновых волокон. На границе с гепатоцитами сохранялись единичные лимфоциты и гистиоциты. Реакция на железо по Перлсу положительная.

Через 1 месяц после аппликации на долю печени Гамастата на месте аппликации отмечался утолщенный слой коллагеновых волокон, сохранялась положительная окраска на железо.

Через 3 суток после аппликации на долю печени Вискостата наблюдалась широкая зона коагуляцион-

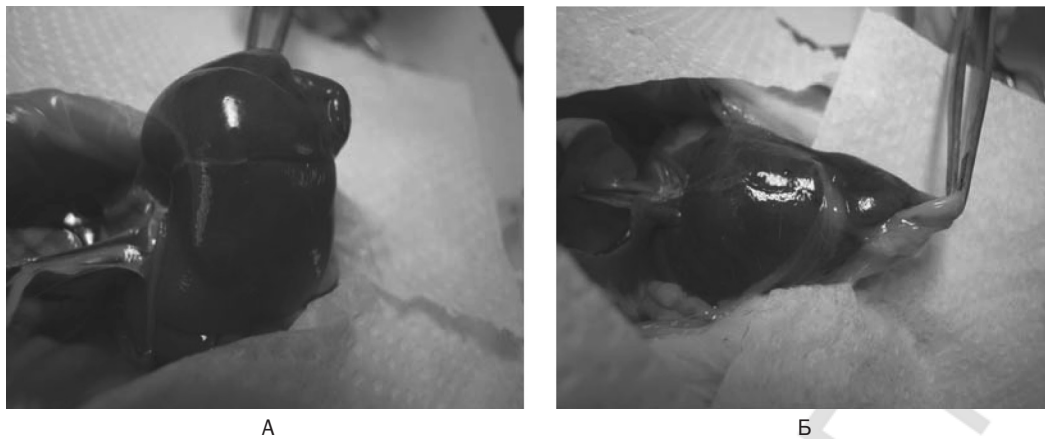


Рисунок 1. Печень: 1 месяц после аппликации (А – нанесение Гамастата, Б – нанесение Вискостата)

ного некроза гепатоцитов. Между отдельными клетками были видны многочисленные макрофаги. В поверхностном отделе слой базофильных масс (рисунок 3). Окраска на железо положительная.

Через 7 суток после аппликации на долю печени Вискостата отмечалось утолщение новообразованной глиссоновой капсулы, содержащей многочисленные

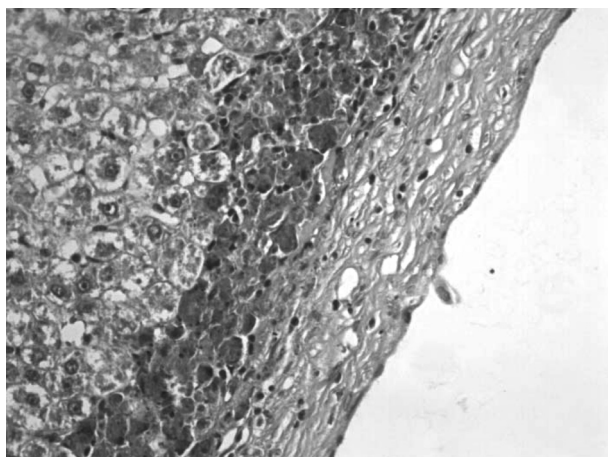


Рисунок 2. Под сохранившейся отечной глиссоновой капсулой зона клеточного детрита. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 125

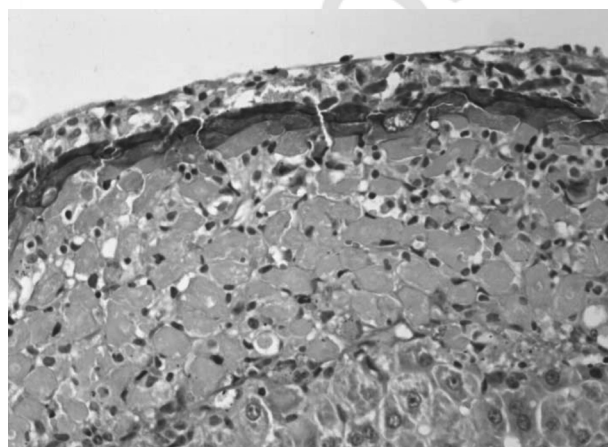


Рисунок 3. Начинаяющаяся резорбция зоны некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 125

коллагеновые волокна. На границе новообразованной капсулы и собственно ткани печени наблюдалось линейное расположение остатков препарата, скопления макрофагов и лимфоцитов и препарата, положительно окрашивающегося на железо по Перлсу. В ткани печени по ходу портальных трактов и внутри долек появлялись очаговые скопления эпителиоидных клеток, формирующих эпителиоидноклеточные гранулемы.

Через 14 суток после аппликации на долю печени Вискостата на месте глиссоновой капсулы отмечался утолщенный слой коллагеновых волокон с небольшими скоплениями лимфоцитов и гистиоцитов. Реакция на железо по Перлсу резко положительная. В ткани печени сохранялись эпителиоидноклеточные гранулемы.

Через 1 месяц после аппликации на долю печени Вискостата формировалось линейно расположенное утолщение глиссоновой капсулы, состоявшее из параллельно идущих коллагеновых волокон. В ткани печени сохраняются эпителиоидноклеточные гранулемы.

Таким образом, наносимые на долю печени Гамастат и Вискостат выявлялись гистологически во все сроки исследования, что опосредованно указывало на избирательно локальный характер их фармакотерапевтического действия. Однако в сериях эксперимента с нанесением Вискостата обнаруживались эпителиоидноклеточные гранулемы печени.

При исследовании динамики изменений цитологических показателей крови было установлено (таблица 1), что однократное нанесение гемостатических препаратов Гамастат и Вискостат на долю печени, вызвало незначительные изменения цитологических параметров крови животных (в пределах 20% от значений, полученных в серии интактного контроля) в пределах диапазона условной физиологической нормы.

Результаты изучения динамики изменения биохимических показателей плазмы крови крыс, полученные в ходе эксперимента, представлены в таблице 2.

Таблица 1. Динамика изменений цитологических показателей крови крыс при нанесении гемостатических средств на долю печени

Условия эксперимента	Исследуемые показатели					
	Эритроциты, 10 ¹² /л	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	MCV, фл	MCH, пг	MCHC, г/л
Интактный контроль	7,55±0,22	137±3	43,1±0,9	57,2±0,9	18,2±0,3	318±2
С нанесением Гамастата						
3 суток после нанесения	7,48±0,12	129±1*	41,7±0,5	55,8±1,3	17,2±0,3	310±2*
7 суток после нанесения	8,32±0,17*	141±3	45,6±0,9	54,8±0,1	16,9±0,2*	309±4*
14 суток после нанесения	8,88±0,05*	147±1*	48,4±0,6*	53,3±0,9*	16,6±0,2*	305±3*
1 месяц после нанесения	7,96±0,12	138±2	42,8±1,0	53,8±1,2*	17,3±0,3	322±3
С нанесением Вискостата						
3 суток после нанесения	7,57±0,11	133±3	43,1±1,0	56,9±0,9	17,5±0,2	308±2*
7 суток после нанесения	7,78±0,06	134±1	42,5±0,5	54,6±0,9	17,2±0,3*	315±2
14 суток после нанесения	8,46±0,30*	140±3	44,8±0,8	53,2±1,1*	16,6±0,3*	313±2*
1 месяц после нанесения	7,93±0,54	130±3	40,5±1,1	51,4±1,0*	16,4±0,3*	322±2
Условия эксперимента	Исследуемые показатели					
	RDW, %	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	MPV, фл	WBC, 10 ⁹ /л,		
Интактный контроль	14,0±0,2	948±62	3,5±0,1	12,2±1,3		
С нанесением Гамастата						
3 суток после нанесения	14,5±0,3	971±24	3,4±0,2	11,0±0,9		
7 суток после нанесения	14,0±0,2	881±23	4,1±0,1*	13,1±1,0		
14 суток после нанесения	13,7±0,2	873±48	3,9±0,2	13,1±0,9		
1 месяц после нанесения	14,1±0,2	919±26	3,7±0,1	15,9±1,7		
С нанесением Вискостата						
3 суток после нанесения	14,8±0,3	778±35*	3,6±0,2	10,8±0,7		
7 суток после нанесения	14,0±0,2	942±18	3,2±0,1	14,0±2,4		
14 суток после нанесения	13,7±0,2	897±40	4,2±0,1*	12,0±0,1		
1 месяц после нанесения	14,1±0,2	780±28*	4,1±0,1*	14,7±1,0		

Примечание: * – достоверность различий по отношению к интактному контролю при уровне значимости P < 0,05.

Не выявлено патологических сдвигов в значениях показателей, характеризующих белоксинтезирующую функцию печени – концентрации общего белка и альбумина. Отмечено постепенное увеличение содержания креатинина, достигавшее своего максимума через месяц после нанесения препаратов (на 171,8% в основной и на 163,8% – в контрольной группе). Подобная динамика, вероятно, была опосредована местным раздражающим воздействием как Гамастата, так и Вискостата в месте аппликации. При этом изменение концентрации мочевины было менее выражено в обеих экспериментальных сериях на протяжении всего периода наблюдений.

Уровень ферментемии обеих аминотрансфераз претерпевал незначительные колебания в диапазоне, принимаемом за условную норму для данного вида животных, что свидетельствует об отсутствии активизации процессов цитолиза. В то же время, к окончанию периода наблюдений наблюдалось заметное статистически достоверное увеличение активности щелочной фосфатазы и гаммаглутамил-трансферазы (ГГТ). В экспериментальной серии сравнения уровень ГГТ вырос на 152% по отношению к значениям, принимаемым за условную норму.

После аппликации гемостатических средств, содержащих соли железа, не выявлено значительного роста концентрации данного элемента в плазме крови экспериментальных животных. Данный факт свидетельствует о том, что при кратковременном местном применении Гамастата и Вискостата, активные вещества лекарственной формы не поступают в системный кровоток.

Средние значения показателей агрегационных свойств форменных элементов крови крыс по сериям эксперимента представлены в таблицах 3 и 4.

Установлено, что в сериях животных с нанесением Гамастата к 3 суткам происходило усиление агрегации тромбоцитов. Степень и скорость агрегации были увеличены на 38% и 60% соответственно. В серии животных с нанесением препарата сравнения Вискостат средние значения степени и скорости агрегации также повышались на 47% и 93%, соответственно. В последующие сроки наблюдения изменения агрегационной функции тромбоцитов не выявлено. Не обнаружено также изменений агрегационных параметров эритроцитов на протяжении всего периода наблюдений.

Таким образом, нанесение Гамастата, так же как и Вискостата, на поверхность печени приводило

Таблица 2. Динамика изменений биохимических показателей в плазме крови крыс при нанесении на долю печени гемостатических препаратов

Условия эксперимента	Исследуемый показатель				
	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л
Интактный контроль					
	56,5±1,2	27,5±0,2	4,9±0,2	36,2±1,8	8,1±0,4
3 сутки после нанесения препарата					
Гамастат	58,3±2,1	29,0±0,8**	4,5±0,2	39,9±1,7	8,7±0,2**
Вискостат	53,4±0,6*	24,7±0,8*	5,1±0,2	41,5±1,6	6,7±0,4*
7 сутки после нанесения препарата					
Гамастат	59,9±1,0*,**	27,1±1,0	4,6±0,3	46,6±1,8*	7,4±0,1**
Вискостат	56,4±0,9	24,2±1,6	4,8±0,4	45,8±1,6*	5,4±0,4*
14 сутки после нанесения препарата					
Гамастат	65,0±1,8*	27,2±0,4	4,0±0,2*,**	52,0±2,6*,**	5,5±0,4*,**
Вискостат	60,4±1,6	24,9±1,0	5,1±0,1	43,2±2,1*	7,7±0,3
1 месяц после нанесения препарата					
Гамастат	67,4±1,2*	29,4±0,4*	6,0±0,2*	62,2±0,4*,**	8,1±0,2
Вискостат	70,7±1,4*	28,8±0,7	5,5±0,3	59,3±1,7*	6,4±0,8
Условия эксперимента	Исследуемый показатель				
	АЛТ, У/л	АСТ, У/л	γ-Гт, У/л	Щелочная фосфатаза, У/л	Железо, мкмоль/л
Интактный контроль					
	62,7±3,8	113,8±7,0	3,6±0,5	477,0±40,7	42,9±2,7
3 сутки после нанесения препарата					
Гамастат	66,2±3,5**	97,6±9,1	3,0±0,5	770,4±27,6*	43,1±1,1
Вискостат	40,7±4,3*	83,7±4,0*	3,2±0,4	609,7±89,7	39,9±3,0
7 сутки после нанесения препарата					
Гамастат	39,5±0,6*,**	96,5±1,2**	3,5±0,5	307,3±45,9*,**	43,8±2,3
Вискостат	49,2±3,1*	143,4±10,1	5,2±0,6	484,0±47,5	44,0±1,4
14 сутки после нанесения препарата					
Гамастат	45,6±2,6*	95,4±4,5	5,6±0,6	241,6±26,5*,**	46,5±1,7
Вискостат	49,8±2,0*	110,3±5,4	4,8±0,6	378,3±12,1	39,1±2,5
1 месяц после нанесения препарата					
Гамастат	48,0±1,9*,**	107,6±3,8	5,8±0,7*,**	938,5±59,1*,**	53,1±1,3*
Вискостат	38,6±1,3*	102,0±5,9	9,0±0,7*	629,0±65,1	52,0±3,6

Примечание: **, * – достоверность различий по сравнению с серией интактного контроля и с препаратом сравнения при уровне значимости P < 0,05.

Таблица 3. Динамика изменений агрегационных показателей тромбоцитов крыс при нанесении на долю печени гемостатических препаратов

Условия эксперимента	Показатели агрегации тромбоцитов		
	Степень, %	Время, с	Скорость, %/мин
Интактный контроль	48,85±7,47	224,75±16,25	41,47±5,65
3 сутки после нанесения			
Гамастат	72,46±2,99*	212,60±16,38	52,80±5,84*
Вискостат	76,40±6,15*	167,83±17,74	63,67±7,37*
7 сутки после нанесения			
Гамастат	55,63±3,50	175,67±15,51	44,00±3,56
Вискостат	66,82±6,65	172,80±16,72	66,05±9,08
14 сутки после нанесения			
Гамастат	42,72±4,26	238,25±19,00	24,60±1,47
Вискостат	63,87±3,32	225,33±23,78	35,93±1,85
1 месяц после нанесения			
Гамастат	61,17±5,26	154,75±18,42	35,50±7,82
Вискостат	65,50±5,70	160,75±18,02	42,80±8,18

Примечание: * – достоверность различий по отношению к интактному контролю при уровне значимости P < 0,05.

Таблица 4. Динамика изменений агрегационных показателей эритроцитов крыс при нанесении на долю печени гемостатических препаратов

Условия эксперимента	Показатели агрегации эритроцитов		
	Степень, %	Время, с	Скорость, %/мин
Интактный контроль	52,58±1,28	593,50±2,18	13,50±0,79
3 сутки после нанесения			
Гамастат	58,80±2,40	580,50±6,22	4,86±0,57
Вискостат	54,33±3,80	587,33±5,34	12,67±0,73
7 сутки после нанесения			
Гамастат	63,07±1,70	591,00±5,86	15,93±1,00
Вискостат	61,90±0,80	571,20±15,34	19,00±2,26
14 сутки после нанесения			
Гамастат	50,50±2,15	513,25±48,72	14,60±1,47
Вискостат	52,07±1,30	581,00±7,09	14,33±1,58
1 месяц после нанесения			
Гамастат	54,63±7,14	563,67±32,33	17,53±1,81
Вискостат	43,10±3,60	594,80±2,27	14,32±1,91

Таблица 5. Влияние препарата Гамастат на показатели плазменного гемостаза крыс при аппликации на печень

	Исследуемые показатели						
	АЧТВ, с	ПВ, с	АФПК, %	ТВ, с	Ф-г, г/л	ЭФ, мин	РФМК, г/л × 10 ⁻²
Интактный контроль							
	20,5±0,7	16,4±0,1	75,6±0,7	27,3±0,9	3,0±0,7	67,5±3,2	3,6±0,3
3 сутки после нанесения препарата							
Гамастат	17,5±0,4	17,0±0,3	71,9±2,1	27,6±1,3	3,4±0,3	73,0±2,6	3,5±0,2
Вискостат	18,0±0,3	18,9±1,0	61,1±4,2	29,2±0,5	3,1±0,2	67,5±2,1	3,5±0,1
7 сутки после нанесения препарата							
Гамастат	18,0±0,7	20,1±0,9	50,4±4,6	28,9±0,6	3,3±0,2	78,3±4,4	3,7±0,2
Вискостат	18,0±0,6	17,1±0,2	70,1±1,7	27,7±1,7	4,0±0,3	76,3±2,4	3,6±0,1
14 сутки после нанесения препарата							
Гамастат	19,1±0,8	19,6±1,2	56,6±5,8	28,3±0,9	2,7±0,4	70,0±2,9	3,5±0,3
Вискостат	18,8±0,6	19,8±0,9	56,4±4,4	27,6±0,6	2,9±0,0	77,5±3,2	3,6±0,1
1 месяц после нанесения препарата							
Гамастат	19,0±0,9	21,5±0,7	48,9±2,8	31,3±0,9	3,5±0,7	71,7±1,7	3,7±0,2
Вискостат	17,0±0,4	20,1±1,1	55,8±5,4	28,4±1,3	4,4±0,5	70,0±2,9	3,9±0,2

к кратковременному усилению агрегационной функции тромбоцитов на 3 сутки эксперимента. Влияние Гамастата на агрегационную функцию эритроцитов не обнаруживалось.

Динамика изменений гемостазиологических показателей крови крыс представлена в таблице 5.

Полученные результаты показали, что на протяжении всего периода наблюдений по всем исследованным показателям гемокоагуляции не было выявлено достоверных различий между значениями в опытных сериях и серии интактного контроля.

Таким образом, лекарственное средство Гамастат не оказывает системного влияния на свертывающую систему крови крыс при нанесении на долю печени крыс.

В ходе проведенных исследований безопасности (переносимости) лекарственного средства Гамастат при аппликации на долю печени крысам линии Вистар установлено, что:

1. Нанесение гемостатического средства вызвало развитие спаечного процесса, степень выраженности которого и продолжительность во времени значительно уступали таковым в экспериментальной серии сравнения. Через 30 суток следы применения Гамастата визуально не обнаруживались (в отличие от Вискостата);

2. Наносимые на долю печени Гамастат и Вискостат выявлялись гистологически во все сроки исследования. В экспериментальных сериях с нанесением Вискостата обнаруживались эпителиоидноклеточные гранулемы печени;

3. Отсутствовали негативные эффекты воздействия на клеточный состав и значения ряда расчетных показателей периферической крови экспериментальных животных;

4. Не выявлено сдвигов в значениях показателей, характеризующих белоксинтезирующую функцию печени – концентрации общего белка и альбу-

мина; не регистрировалась гиперферментемия АЛТ и АСТ, не происходило значительного повышения содержания сывороточного железа.

5. Наблюдалось кратковременное усиление агрегационной функции тромбоцитов на 3 сутки после нанесения Гамастата и препарата сравнения на поверхность печени. Восстановление значений параметров агрегации клеток крови происходило к 7 суткам эксперимента.

6. Установлено, что гемостатическое средство Гамастат не оказывало влияние на функционирование свертывающей системы крови крыс.

Литература

1. *Born, G. V. R.* Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // *Nature*. – 1962. – Vol. 194. – P. 927.

2. *Баркаган, З. С., Момот А. П.* – Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М: «Ньюдиамед», 2001. – 296 с.

3. *Люсов, В. А., Белоусов Ю. Б., Савенков М. П.* К методу определения агрегации тромбоцитов и эритроцитов. // *Лаб. Дело*. – 1976. – № 8. – С. 463–467.

4. *Надлежащая лабораторная практика Республики Беларусь* (ТКП 125–2008 от 1.05.2008; постановление МЗ РБ № 56 от 28.03.2008).

5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей редакцией проф. Р. У. Хабриева.* – М.: «Медицина», 2005. – 832 с.

6. *Чещевик, А. Б., Иванова Н. С., Ермалюк Н. М., Дворников С. С., Киселев В. В. и др.* Создание лабораторного комплекса для тромбоцитарной агрегатометрии. Материалы научно-практ. конф. «Проблемы и перспективы использования методов тромбоцитарной агрегатометрии в клинической практике», г. Минск, 2000. – С. 5–6.

Поступила 2.03.2015 г.