

УДК 612.115.+547.953+547.587.51+616.151.5

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ВНОВЬ СИНТЕЗИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ДЕЙСТВИЯ КУМАРИНОВОЙ ПРИРОДЫ**К.Г. Карагезян, Дж.И. Гёзаян, С.С. Овакимян***/Институт молекулярной биологии НАН РА,
Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци/
375014 Ереван, ул. Асратяна, 7*

Ключевые слова: протромбин, протромбиновое время, тромбопластическая активность, свертываемость крови, антикоагулянты, фосфолипиды, кумарины, плазма крови

Согласно современным воззрениям гипопротромбинемия (ГПЕ) выступает в качестве основного фактора, обуславливающего низкий уровень свертываемости крови (СК). В роли одного из главных пусковых механизмов, ответственных за замедление процесса гемокоагуляции, фигурирует низкий уровень протромбина (П) в плазме крови, обуславливающего каскад реакций ферментативной схемы А.Шмидта, где протромбиновому времени (ПВ) отводится решающее значение.

В настоящее время ГПЕ рассматривается как состояние, характерное для патологий различной этиологии. Будучи фактором, биосинтезирующимся в печеночной ткани, П демонстрирует высокую степень чувствительности к болезненным состояниям, разыгрываемым в ней. Это тем более касается того сложного переплетения биохимических реакций, которые ответственны за обеспечение нормального уровня этого важнейшего компонента системы СК.

Болезненные состояния печени типа циррозов [49, 54, 59, 67] характеризуются не только чувствительным пролонгированием ПВ с вовлечением в процесс прокоагулянтов VII и X [32, 52] как корреляционных факторов [34, 41], но и развитием ярко выраженной тромбоцитопении [55, 56, 66], катализируемой, в частности, злоупотреблением препаратами антикоагулянтного действия — кетонофена, тромбозетина и др.

Исследованиями последних лет продемонстрировано антикоагулянтное действие ряда молекулярных препаратов типа так называемого протеина "С", оказывающего ингибирующее действие на фактор V [38] и стимулируемого липопротеидами высокой плотности [40], лидокаина [50], а также действующих начал ядов змей [27], вызывающих состояние тяжело переносимых коагулопатий, имеющих в своей основе механизм глубоких нарушений обмена полисахаридов с образованием гидроксиметилкрахмала [64].

С отмеченной точки зрения исключительный интерес представляют особенности сдвигов ПВ [31, 53], развивающиеся, в частности, под влиянием ряда наиболее популярных препаратов антикоагулянтного действия, например, варфарина [26, 42] с определенной фармакокинетикой [60, 65, 70, 73, 74, 78]. В этой связи обращают на себя внимание установленный К.Г.Карагезяном впервые факт условнорефлекторного регулирования процесса СК [1, 47, 48], а также указания, связывающиеся с механизмом действия этого активного соединения, реализуемого через блокирование активности цитохрома P₄₅₀ на уровне дыхательной цепи митохондрий [25, 28], а также ингибированием эффекта определенных категорий антител противкоагуляционного действия, осуществляемым путем вовлечения фосфолипидзависимых компонентов системы СК типа фактора V [23]. ГПЕ по существу и является основным звеном нарушений гемокоагуляционного процесса [37, 39, 62, 63], фиксируемых уже при инициации патологических отклонений на уровне клеточных структур. В механизме развития резкого понижения активности П в виде удлинения ПВ усматривается интересный антикоагуляционный феномен иммунологической природы, проявляющийся на уровне β-2-гликопротеина [24] с повышением иммуносупрессорного эффекта. Вовлечение в процесс стероидных гормонов приводит к относи-

тельному упорядочению ПВ, в частности при аутоиммунных гепатитах [33], характеризующихся торможением аутоантителопродукции [58] при терапевтических вмешательствах, негативно отражающихся на балансе витамина "К" [65]. Лекарственная ГПЕ, наблюдающаяся на фоне применения некоторых широко используемых медикаментозных средств, например, так называемого симетидина [57], изофлюрана, известного своим анестетическим действием [35], аргатробана [71], используемого в послеоперационном периоде [36] в качестве агента, вызывающего стойкую гипофибриногеномию, фибринолиз при циррозах [43] и многих других, в том числе лорноксима [52], вызывают дефицит фактора V [44, 68] и VII, являющихся, как известно, фосфолипидзависимыми ингибиторами ПВ [46, 74].

Следует не забывать о традиционном использовании антиоксидантотерапии как эффективного метода коррекции нарушений процесса гемокоагуляции [29] главным образом путем оптимизации процесса интеграции различных категорий фосфолипидов [61] в структурную организацию П и подключения их в формирование функциональной активности этих ингредиентов системы СК [51]. Невторостепенна при этом роль некоторых метаболически активных аминокислот таких, например, как глицин [30] и ферментных систем их метаболизма типа аспартат- и аланинаминотрансфераз [45], демонстрирующих ярко выраженный антикоагулянтный эффект, особенно в условиях таких патологий как цирроз печени.

Наконец, не меньший интерес представляют соединения из серии ацетокумарина, обладающие ярко выраженным антикоагулянтным действием, потенцируемым ацетоаминофеном [69]. В качестве антагониста признанным считается тканевой плазминоген, эффективно активирующий процесс СК путем интенсивной мобилизации фактора VII.

Вышеизложенное послужило основанием к проведению специальных экспериментальных исследований по выявлению особенностей действия синтезированного Дж.И.Гезалян препарата кумаринового ряда — ГШ-16-N-(аллилтиоурендо-3-карбамоил кумарин) с гепатопротекторным и психостимулирующим действием на времязависимую динамику ПВ крови и ТА различных тканей белых крыс в эксперименте.

Материал и методы

Исследования проводили на 87 беспородных белых крысах-самцах весом 180–200 г, предварительно голодавших в течение 12 ч.

Определение ПВ проводили в оксалатной плазме крови, забираемой из *angulus venosus* (место слияния верхней поллой и подключичной вен) шприцем, содержащим раствор указанного стабилизатора в объемном соотношении с кровью 1:9, до инъекции препарата (контроль) и через 10 и 30 мин после внутривенного (*angulus venosus*) или внутрибрюшинного введения им 0.5 и 1.0 мл 1% раствора ГШ-16. Отделенную центрифугированием при 6000 об/мин плазму крови хранили в холодильнике при 4–8°C. Расчет ПВ производили известным методом с использованием раствора Т, изготовляемого из цельного мозгового гомогената контрольных белых крыс, и выражали в сек образования сгустка.

Вслед за взятием крови производили умерщвление экспериментальных животных под легким эфирным наркозом. Изолирование, очистку и промывку охлажденным физиологическим раствором мозговой, печеночной, миокардиальной и почечной тканей осуществляли на холоду в максимально ограниченные сроки. Определение ТА указанных тканей производили при использовании в качестве источника П контрольную плазму крови интактных белых крыс или людей-доноров.

Результаты и обсуждение

Как показали полученные данные, ГШ-16 выступает в качестве эффективного ингибитора активности П. Согласно данным табл. 1, уже через 10 мин после в/в и в/б введения 0.5 мл 1% раствора ГШ-16 отмечается статистически достоверное удлинение ПВ, которое оказывается еще более демонстративным спустя 30 мин после действия препарата. Применение его удвоенной дозы (1мл) сопровождается еще большим усилением описанного эффекта, хотя удлинение ПВ при этом происходит не в двукратном размере,

согласно принципам прямо пропорциональной связи между последовательно возрастающими концентрациями примененного препарата и наблюдающимся под их действием эффектом.

Таблица 1

Динамика изменений ПВ (в сек) белых крыс через 10 и 30 мин после в/в и в/б введения им 0.5 и 1.0 мл 1% раствора ГШ-16

Контроль (К) n=10	0.5 мл				1.0 мл			
	через 10 мин n=7	% разницы от К	через 30 мин n=8	% разницы от К	через 10 мин n=8	% разницы от К	через 30 мин n=10	% разницы от К
16.5±0.67	19.5±0.71	+15.4	21.0±0.69	+27.3	21.0±0.67	+27.3	22.5±0.69	+36.4

Примечание. $P < 0.001$

В развитие полученных результатов были предприняты исследования, направленные на изучение особенностей сдвигов ТА мозговой, печеночной, миокардиальной и почечной тканей с проведением сравнительной оценки характера и глубины отклонений величины этого показателя в зависимости от объекта исследования, дозы примененного агента и длительности его экспозиции.

Как вытекает из табл. 2, контрольная ТА наиболее высокой оказывается в головном мозге, затем сердечной мышце, печени и, наконец, в почках, составляя соответственно 16.5±0.67, 33.0±1.03, 37.0±0.71, 43.0±0.83 сек. Через 10 мин после в/в и в/б введения 0.5 мл 1% раствора ГШ-16 обнаруживается статистически достоверное падение ТА во всех исследованных тканях, особенно в сердечной мышце. Аналогичная закономерность прослеживается в те же промежутки времени после введения препарата, особенно спустя 30 мин.

Таблица 2

Динамика изменений тромбопластической активности (в сек ПВ) мозговой (1), печеночной (2), миокардиальной (3) и почечной (4) тканей через 10 и 30 мин после в/в и в/б введения крысам 0.5 и 1.0 мл 1% раствора ГШ-16

Контроль (К) n=8	0.5 мл				1.0 мл			
	через 10 мин n=8	% разницы от К	через 30 мин n=8	% разницы от К	через 10 мин n=10	% разницы от К	через 30 мин n=10	% разницы от К
1	16.5±0.66	+21.2	21.0±0.71	+27.3	21.0±0.73	+27.3	23.0±0.77	+39.4
2	37.0±0.71	+20.2	45.5±0.89	+23.0	45.5±0.81	+23.0	47.0±0.87	+27.0
3	33.0±1.03	+42.4	49.5±1.13	+50.0	50.0±1.17	+51.5	52.0±1.19	+57.6
4	43.0±0.83	+18.6	54.0±0.93	+25.6	54.0±0.97	+25.6	56.0±0.99	+30.2

Примечание. $P < 0.001$.

Полученные данные убеждают в исключительно избирательном ингибирующем действии ГШ-16 на ТА исследованных тканей, наиболее глубоко проявляющемся со стороны ТА миокардиальной ткани, затем головного мозга.

В последнем случае следует учесть достаточно высокую активность изученного показателя в норме, с трудом поддающегося воздействию изученного нами ингибирующего агента. Правота подобного суждения, по-видимому, оправдана исключительно высоким концентрационным потенциалом мозговой ткани в отношении различных категорий фосфолипидов (ФЛ) — глицеридов [22], наделенных свойствами факторов прокоагулянтного действия, например, таких как холинсодержащие фосфолипиды: фосфатидилхолина (ФХ), лизофосфатидилхолина (ЛФХ), сфингомиелина (СФМ), а также фосфатидилэтаноламина (ФЭ) и их лизопроизводные, комплексующиеся со структурной организацией Т и выступающие в роли мощных стимуляторов их функциональной активности.

Что касается ТА печеночной и почечной тканей, то можно заключить об и без того ее низком уровне в них, обусловленном и поддерживаемом, по всей вероятности, присутствием в этих тканях известных, но пока нераспознанных факторов антикоагулянтного действия. Мы предполагаем возможность синергического действия примененного нами ГШ-16, демонстрирующего отчетливо проявляющееся ингибирующее влияние на ТА в отношении природносуществующих в печени и почках привенторов процесса СК.

С другой стороны, известна другая категория ФЛ кислой природы, представленная фосфатидилсеридами (ФС), инозитолсодержащими ФЛ — монофосфоинозидами (МФИ), полифосфоинозидами (ПФИ), кардиолипинами (КЛ) и фосфатидными кислотами (ФК), активно комплексующимися с факторами антикоагулянтного действия [11-18], как природносуществующими наподобие гепарина, так и синтетическими и подвергающимися потенцирующему действию указанных представителей ФЛ [1-10].

Нарушения баланса сумм количественных соотношений функционально различных категорий нейтральных ФЛ (ФХ, ЛФХ, СФМ, ФЭ) и кислых представителей этих соединений (ФС, МФИ, ПФИ, КЛ, ФК) чреваты грубыми расстройствами нормального гемокоагуляционного статуса организма.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить о ярко выраженных антикоагулянтных свойствах препарата ГШ-16, достойного последующего более обстоятельного изучения на предмет выявления особенностей его позитивных и негативных эффектов на различные жизненно важные биологические свойства функционирующих систем клетки и организма в целом.

Поступила 07.06.00

ՆՈՐ ՍԻՆԹԵԶՎԱԾ ԿՈՒՍԱՐԻՆԱՅԻՆ ԲՆՈՒՅԹԻ ՀԱԿԱՍԱԿԱՐԴԻՉ ՀԱՏԿՈՒԹՅԱՐ ՄԻԱՅՈՒԹՅԱՆ ՖԱՌԵՎՑԻՈՆԱԼ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ԱՌԱՆՉՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Կ.Գ.Կարազյուզյան, Ջ.Ի.Գյուզալյան, Ս.Ս.Հովակիմյան

Մեր կողմից վերջերս սինթեզված կոմարինային բնույթի ԳՇ-16 պայմանական անվանմամբ միացության 1% լուծույթի 0.5-1.0 մլ ներերակային կամ ներորովայնային ներարկումները սպիտակ առնետների մոտ հաջորդվում են կրանց արյան պլազմայի պրոթրոմբինային ժամանակի և ուղեղային, լյարդային, սրտամկանային և երիկամային հյուսվածքների պրոթրոպաստրինային ժամանակի հավասարի երկարացմամբ, որը վկայում է նշված կոմարինի հակամակարդիչ հատկությունների մասին:

Սրացված արդյունքները հիմք են տալիս զարգացնել հեպատոպրոտեկտորները կրանց հիմքում թաքցված մոլեկուլային օրինաչափությունների հայրնաբերման համար ինչպես արյան, այնպես էլ վերը նշված հյուսվածքների բջիջներում, ենթաբջջային գոյացություններում, կրանց թաղանթների և առանձին մոլեկուլների, ինչպես նաև ամբողջական օրգանիզմի մակարդակով:

PECULIARITIES OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEWLY SYNTHESIZED PREPARATION OF COUMARIN NATURE WITH ANTICOAGULANT PROPERTIES

K.G.Karageuzyan, J.I.Geuzalyan, S.S.Hovakimyan

High level of activity and sensibility to various effects of chemical and physical nature is peculiar to mammals brain thromboplasties (T).

Our previous studies established phospholipid dependence on thromboplastic activity (TA) in different tissues of the organism including blood elements, namely erythrocytes.

The present study is devoted to revelation and investigation of peculiarities of the effect of synthetic preparation of coumarin nature (allyl thioureido-3-carboxycoumarin) coded in the present study as GSh-16. There are established its soundly expressed hepatic protectory and psychotrop effects.

The results obtained demonstrate anticoagulating effect of GSh-16 manifested as a statistically verified prolongation of prothrombin time (PT) for about 18% at use of T isolated from general brain homogenate 10 min after introduction to animals of 0.5 ml of 1% solution of the preparation. The observed shift appears to be more expressed 30 min after introduction of the same dose of GSh-16, when PT is in the limits of 27%. The results obtained testify to the time-dependence of the observed effect of the preparation. As the dose-dependence of the

obtained shifts under the effect of the agent, the quantity of which has been increased two-fold in the same period of time, it is observed the prolongation of PT took place at the injection of 1 ml of preparation in 10, and 30 min for 27 and 36% in comparison with control. It is necessary to note that in spite of the observed increase of the inhibiting effect of doubled concentrations of GSh-16 on TA of brain tissue, the PT is of no directly proportional type dependence on quantity of the used preparation, though it appears to be soundly expressed in comparison with the indices of TA for control animals, and it can be recommended as an effective preparation of anti-coagulant influence.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карагезян К.Г. Условно-рефлекторная регуляция свертывания крови. Дисс. канд. биол. наук. Ереван, 1953.
2. Карагезян К.Г., Саакян С.С. *Вопр. биохимии мозга*. Ереван, 1964, 1, с.163.
3. Карагезян К.Г. *Биол. журнал Армении*, 1968, 2, 21, с. 937.
4. Карагезян К.Г., Саакян С.С. *Мат. конф. по проблемам свертывания крови*. Баку, 1966, с.163.
5. Карагезян К.Г., Саакян С.С. *Укр. биохим. журнал*, 1967, 4, 39, с. 424.
6. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Мирза-Авакян Г.Л. *Кровообращение*, 1969, 6, 2, с. 27.
7. Карагезян К.Г., Овакимян С.С. II Всесоюзный биохимический съезд. Ташкент, 1969, секция 10, с. 22.
8. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Мирза-Авакян Г.Л. *ДАН АН СССР*, 1969, 6, с.27.
9. Карагезян К.Г., Мирзоян С.А., Акопян В.П. *Фармакол. и токсикол.*, 1969, 5, 32, с.538.
10. Карагезян К.Г., Овакимян С.С. *Биол. журнал Армении*. 1970, 2, 23, с.17.
11. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Мирза-Авакян Г.Л. *ДАН СССР*, 1970, 1, с.209.
12. Карагезян К.Г., Тевосянц А.В. *Биол. журнал Армении*, 1970, 12, 23 с. 19.
13. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Тевосянц А.В. *ДАН СССР*, 1971, 2, 201, с. 486.
14. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Погосбекова С.Д. *Труды. Всесоюз. симпози. по структуре, биосинт. и превращ. липидов в орг. чел. и жив. Л.*, 1972, с.61.
15. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Погосбекова С.Д. *ДАН СССР*, 1973, 6, 212, с. 1455.
16. Карагезян К.Г., Казарян П.А., Овакимян С.С., Погосбекова С.Д. *Труды. I Межд. конф. по нейрохимии*. Токио, 1973, с. 264.
17. Карагезян К.Г., Погосбекова С.Д. *Вопр. биохимии мозга*. Ереван, 1974, 9, с.43.
18. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Погосбекова С.Д. В кн.: *Липиды в организме животных и человека*. М., 1974, с.55.
19. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Погосбекова С.Д., Овсепян Л.М. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.*, 1975, 8, с.6.
20. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Погосбекова С.Д., Овсепян Л.М. *Северокавказск. конф. по нейрохимии (тез. докл.)*. Ростов-на Дону. 1976, с. 141.
21. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Овсепян Л.М., Погосбекова С.Д. *Труды VII Всесоюз. нейрохимической конф.* 1976, с.131.
22. Овакимян С.С. *Фосфолипиды фибриногена и изменения их содержания в процессе фибринообразования*. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Ереван, 1970.
23. Amagai H., Kanda T., Shizuka R. et al. *Clin. Lab. Haematol.*, 1999, 1, 21, p.45.
24. Arnout J., Meijer P., Vermeylen J. *Thromb. Haemost.*, 1999, 6, 81, p. 929.
25. Ascani A., Iorio A., Agnelli G. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 1999, 5, 10, p.291.
26. Beanland D.R., Dorsey D.A. *Am. Fam. Physician.*, 1999, 3, 60, p.764.
27. Boyer L.V., Seifert S.A., Clark R.F. et al. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 7, 159, p.706.
28. Brown M.C. *Chemotherapy*, 1999, 5, 45, p.392.
29. Cerwenka H., Khoshsorur G., Bacher H., Wergartner G. *Free Radic. Res.*, 1999, 6, 30, p.463.
30. Chang Y.J., Hamaguchi N., Chang S.C. et al. *Biochemistry*, 1999, 34, 38, p.10940.
31. Constans J., Sampoux F., Jarnier P. et al. *J. Mal. Vasc.*, 1999, 3, 24, p.202.
32. Cremer R., Leclerc F., Jude B., Sadik A. et al. *Eur. J. Pediatr.*, 1999, 2, 158, p.127.
33. Debray D., Maggiore G., Girardet J.P. et al. *J. Pediatr.*, 1999, 1, 135, p.111.
34. Dempfle C.E., Keller A., Argirion S., Heene D.L. *Thromb. Haemost.*, 1999, 2, 81, p.264.
35. Dogan I.V., Ovali E., Eti Z., Yayci A., Gogus F.Y. *Anesth. Analg.*, 1999, 2, 88, p.432.
36. El-Sayed M.S., Eastland P., Lin X., Rattu A.M. *J. Sports Sci.*, 1999, 6, 17, p.513.
37. Erkan D., Bateman H., Lockshin M.D. *Lupus*, 1999, 7, 8, p.560.
38. Favaloro E.J., Mirochnik O., McDonald D. *Br. J. Biomed. Sci.*, 1999, 1, 56, p.23.

39. Grau E., Tenias J.M., Olaso M.A. et al. *Haematologica*, 1999, 7, 84, p.633.
40. Griffin J.H., Kojima K., Banka C.L. et al. *J. Clin. Invest.*, 1999, 2, 103, p.219.
41. Guy S.R., Magliocca J.F., Fruchtman S. et al. *Transpl. Int.*, 1999, 4, 12, p. 278.
42. Harrell C.C., Kline S.S. *JAMA*, 1999, 12, 282, p.1133.
43. Ho C.H., Hou M.C., Lin H.C. et al. *Chung. Hua. I. Hsueh. Tsa. Chih.*, 1999, 6, 62, p.376.
44. Hussaini S.H., Ahmed S., Heatley R.V. *Nutrition*, 1999, 5, 15, p.389.
45. Huang Y.S., Hwang S.J., Chan C.Y. et al. *Chung. Hua. I. Hsueh. Tsa. Chih.*, 1999, 6, 62, p.327.
46. Jacobsen E.M., Sandset P.M., Wisloff F. *Thromb. Res.*, 1999, 4, 94, p.213.
47. Karageuzyan K.G., Mcrichian M.E., Hovakimian S.S., Barsamyan A.G. 16th World Congress of the Int. Soc. For Fat. Res. (ISF), Budapest, 1983, p.14.
48. Karageuzyan K.G., Mcrichian M.E., Hovakimian S.S., Barsamyan A.G. IVth Int. Congress of Auxology, Montreal, 1985, 12.
49. Kavasaki T., Takeshita A., Souda K., Kobayashi Y. et al. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 7, 94, p.1918.
50. Kupcova V., Turecky L., Szantova M., Schmidtova K. *Bratisl. Lek. Listy*, 1999, 1, 100, p.12.
51. Look M.P., Reichel C., von Falkenhausen M. et al. *Metabolism*, 1999, 1, 48, p.86.
52. Masche U.P., Rentsch K.M., von Felber A., Meier P.J., Fattinger K.E. *Eur. Clin. Pharmacol.*, 1999, 11, 54, p.857.
53. McGlasson D.L., More L., Best H.A. et al. *Clin. Lab. Sci.*, 1999, 3, 12, p.137.
54. Morsdorf S., Leipnitz G., Pindur G. *Semin. Thromb Hemost.*, 1999, 1, 25, p.49.
55. Ng F.H., Wong S.Y., Loo C.K. et al. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999, 8, 14, p.785.
56. Niemi T., Tanskanen P., Taxell C. et al. *J. Neurosurg., Anesthesiol.*, 1999, 3, 11, p.188.
57. Niopas I., Aarons L., Rowland M. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1999, 5, 55, p. 399.
58. Okajima K., Ishii M. *Int. J. Hematol.*, 1999, 2, 69, p.129.
59. Oyama H., Ikeda A., Inoue S., Shibuya M. *No To Shinkai.*, 1999, 4, 51, p.325.
60. Page D.L. 2nd., Lawrence J.D. *Pharmacotherapy*, 1999, 7, 19, p.870.
61. Pengo V., Biasialo A., Rampazzo P., Brocco T. *Thromb. Res.*, 1999, 2, 81, p.256.
62. Poller L., van den Besselaar A.M., Jespersen J. et al. *Thromb. Haemost.*, 1999, 6, 81, p.935.
63. Rashid M., Durie P., Andrew M., Kalnins D., Shin J. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 3, 70, p.378.
64. Saito Y., Uchida K., Yamamoto H., Ichiishi N., Matsushita F. *Masui*, 1999, 3, 48, p. 238.
65. Stigendal L., Andre U., Christenson B. *Lakartidningen.*, 1999, 20, 96, p. 2482.
66. Suvajdzic N., Kranjic-Zec I., Jovanovic V. et al. *Haematologia*, 1999, 4, 29, p.323.
67. Toyoda H., Fukuda Y., Nakano I., Katano Y. *Hepatogastroenterology*, 1999, 26, 46, p.1156.
68. Totan M., Albayrak D. *Acta. Paediatr.*, 1999, 3, 88, p.342.
69. Tsujioka H., Suehiro A., Kakishita E. *Am. Haematol.*, 1999, 1, 61, p.34.
70. Van Hecken A., Depre M., Verbesselt R., Wynats K. *J. Clin. Pharmacol.*, 1999, 5, 39, p.495.
71. Walenga J.M., Fasanella A.R., Iqbal O., Hoppensteadt D.A. *Semin. Thromb. Hemost.*, 1999, 25, Suppl. 1, p.61.
72. Walenga J.M., Hoppensteadt D., Pifarre R. et al. *J. Thromb. Thrombolysis*, 1999, 3, 7, p.313.
73. Weber C., Banken L., Birnboeck H., Schulz R. *J. Clin. Pharmacol.*, 1999, 8, 39, p.847.
74. Yamada D., Morita T. *Thromb. Res.*, 1999, 4, 94, p.221.