

УДК 616.127.4

*А. И. Гоженко, С. Г. Котюжинская, С. Ф. Афанасьев, В. А. Жуков***СОСТОЯНИЕ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ НИТРИТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**Одесский государственный медицинский университет,
Украинский НИИ медицины транспорта

Резюме. *А. И. Гоженко, С. Г. Котюжинская, С. Ф. Афанасьев, В. А. Жуков* **СОСТОЯНИЕ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ НИТРИТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ.** Обзор литературы посвящен анализу проблемы функционального состояния системы коагуляционного гемостаза в норме и при нитритной интоксикации. Рассмотрены современные взгляды на некоторые аспекты патогенеза гипокоагуляции.

Ключевые слова: коагуляционный гемостаз, нитритная интоксикация, оксид азота, гипокоагуляция.

Резюме. *А. І. Гоженко, С. Г. Котюжинська, С. Ф. Афанасьєв, В. А. Жуков* **СТАН КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ ПІД ЧАС НІТРИТНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ.** Огляд літератури присвячений аналізу проблеми функціонального стану системи коагуляційного гемостазу в нормі і під час нітритної інтоксикації. Розглянуті сучасні погляди на деякі аспекти патогенезу гіпокоагуляції.

Ключові слова: коагуляційний гемостаз, нітритна інтоксикація, оксид азоту, гіпокоагуляція.

Summary. *A. I. Gozhenko, S. G. Kotuzhynskaya, S. F. Afanasiev, V. A. Zhukov* **STATE OF COAGULATIVE HEMOSTASIS AT NITRITE INTOXICATION.** The work presented contains review of a number of domestic and foreign learnt articles as to nitrites influence on different organs and systems of a human body and in particular on coagulative hemostasis.

Key words: coagulative hemostasis, nitrite intoxication, hypocoagulation, nitrogen oxide.

В целостном организме при отсутствии каких-либо патологических воздействий жидкое состояние крови – следствие равновесия факторов, обуславливающих процессы свертывания и препятствующих их развитию. Нарушение подобного баланса может быть вызвано очень многими причинами, однако вне зависимости от этиологических факторов смещение гемостатического потенциала в организме происходит по единым законам с включением в этот процесс определенных клеточных элементов, энзимов и субстратов.

Гемостаз осуществляется в основном тремя взаимодействующими между собой компонентами: сосудистой стенкой, клетками крови и плазмой. Каждый из них несет в себе факторы свертывания и фибринолиза, ко- и профакторы обоих процессов, а также активаторы и ингибиторы как того и другого процесса, так и их ко- и профакторов [1, 3, 10].

В зависимости от размеров поврежденного сосуда и ведущей роли отдельных компонентов в ограничении кровопотери различают начальный, или первичный, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и вторичный, коагуляционный, гемостаз. В процессе остановки кровотечения оба механизма находятся во взаимодействии, что обеспечивает надежность гемостаза.

Как известно, коагуляционный гемостаз, хотя и называется вторичным, включается не строго последовательно за сосудисто-тромбоцитарным гемостазом, а на значительном отрезке времени функционирует, сопряжено с первым [10, 16, 31].

Коагуляционный гемостаз – это многоэтапный каскадный ферментный процесс, в котором последовательно прокоагулянты превращаются в активные ферменты, способствующие образованию из растворимого циркулирующего в крови фибриногена нерастворимого фибрина, формирующего прочные тромбы.

© А. И. Гоженко, С. Г. Котюжинская, С. Ф. Афанасьев, В. А. Жуков

Пути активации белков свертывания крови условно подразделяют на внутренний и внешний. Инициация фибринообразования на поврежденной поверхности сосудистой стенки или в участке замедленного кровотока развивается по внутреннему пути. Появление же в кровотоке обломков клеточных мембран при травме или патологических состояниях запускает внешний механизм свертывания крови [3 - 5, 10].

Запуск упомянутого выше внутреннего механизма начинается с активации фактора Хагемана. Возникает эта активация вследствие контакта крови с поврежденной сосудистой стенкой (коллагеном и другими структурами) или с измененными клеточными мембранами, или под влиянием некоторых протеаз и адреналина. Вслед за фактором XII последовательно активируются факторы XI после этого образуется теназа – мощный комплекс, вызывающий сильное ускорение свертывания. Однако в норме в организме XII фактор не активируется, поэтому непонятно, откуда может взаться фактор XIa. Относительно недавно было показано, что фактор XI может быть активирован непосредственно тромбином [39, 41]. Это новый путь, по которому может образовываться тромбин: тромбин сам активирует XI фактор, что приводит к последующей активации фактора IX. Точно также сам тромбин активирует фактор VIII. Из активированных факторов образуется теназный комплекс VIIIa-IXa. Этот комплекс активирует фактор X, и возникает процесс автоактивации производства тромбина, когда сам тромбин активирует реакции, приводящие к его собственному образованию.

Одновременно факторы IX, VIII образуют продукт, который активирует фактор X, т.е. опять приводит к формированию протромбиназной активности. Фактор Хагемана, занимая ключевое место в каскаде свертывания, в свою очередь активирует системы не только свертывания, но и противосвертывания, комплемента и кинин-кининогениновую систему. Таким образом, образуется очередной "порочный круг".

Активированный фактор XII стимулирует калликреин-кининовую систему, компоненты которой, в свою очередь, оказывают влияние на переход фактора Хагемана в его активную форму. Появление в крови активной калликреин-кининовой системы характеризуется переходом кининогена в кинины. Дальнейший этап ферментативных реакций приводит к формированию комплексов, усиливающих ферментативные свойства плазменных факторов, участвующих в образовании протромбиназы [16, 21, 49, 51].

В последние годы доказано, что в норме в организме свертывание активируется исключительно по внешнему пути [40]. Активация по внешнему пути начинается с тканевого фактора (TF), который представляет собой белок, находящийся на поверхности большинства клеток нашего организма. Особенно много его на поверхности клеток субэндотелия, фибробластов, мышечных и других клеток, которые образуют стенку сосуда. Наличие тканевого фактора на поверхности этих клеток, тем не менее, к свертыванию не приводит, потому что обычно кровь изолирована от контакта с данными клетками слоем эндотелиоцитов, на поверхности которых TF нет. Но стоит только при механической травме или при каких-либо патологических нарушениях разрушиться слою эндотелиоцитов, TF приходит в контакт с кровью, и начинается процесс свертывания. При контакте TF с кровью происходит его связывание с активированным фактором VII свертывания крови (VIIa), который в небольших количествах всегда находится в плазме и циркулирует вместе с ней. Образуется комплекс VIIa с TF (VIIa-TF), который продолжает оставаться прикрепленным к поверхности клеток, несущих TF, т.е. продолжает оставаться локализованным в месте повреждения. Этот комплекс работает как фермент и активирует X фактор, который тоже находится в плазме крови. Активация фактора X запускает дальнейший каскад реакций, ведущих к образованию тромбина, который, в свою очередь, расщепляет фибриноген с образованием фибрина [56].

Как только образуются первые небольшие количества тромбина, он начинает активировать множество других факторов системы свертывания и, в первую очередь, V фактор. Комплекс фактора V активированного (Va) с фактором X активированным (Xa) – протромбиназный комплекс – является самым мощным ферментом, активирующим образование тромбина. В результате производство тромбина резко ускоряется и происходит свертывание крови [25].

Обычно в крови, в основном, циркулирует неактивированный фактор VII. Активацию его производит фактор Xa и, в меньшей степени, – тромбин. Скорость инактивации VIIa фактора относительно невелика. Поэтому в крови всегда присутствуют

небольшие количества VIIa фактора. Однако появление фактора Xa быстро увеличивает количество VIIa, и тем самым довольно быстро весь тканевой фактор в зоне повреждения оказывается в активной форме, т.е. в виде комплекса TF-VIIa.

Активированные формы факторов VIII и IX образуют комплекс – теназу (VIIIa-IXa), – которая активирует фактор X. Теназа проводит реакцию с огромной скоростью, и, в принципе, ее образование могло бы резко ускорять производство тромбина. Но проблема в том, что в крови исходно нет ни IXa, ни VIIIa, и сначала они должны каким-то образом образоваться. Фактор VIII, как и фактор V, является кофактором и тоже активируется тромбином. Но IX фактор, который в активированной форме является ферментом и может активировать фактор X самостоятельно, хотя и с меньшей скоростью, этот фактор должен быть как-то активирован [48].

Согласно современным данным, активация IX фактора может происходить двумя путями. Первый путь – IX фактор может быть активирован комплексом TF-VIIa, то есть тем самым комплексом, который начинает внешний путь. Скорость этой активации заметно меньше, чем скорость активации X фактора тем же комплексом [2]. Однако, существует мнение, что, несмотря на относительно небольшую скорость этого пути, он, тем не менее, существует и важен для свертывания [39].

Внешний механизм запускается поступлением из тканей в кровь тканевого тромбопластического фактора (фактор III). Он, вступая во взаимодействие с проконвертином (фактор VII) при участии Ca^{2+} , быстро образует активатор фактора Стюарта-Прауэра (фактор X), который и является главной составной частью протромбиназы, поскольку его запуск осуществляется без добавления извне тканевого тромбопластина, т.е. за счет внутренних ресурсов крови и плазмы [1, 21, 39, 41].

В дальнейшем процесс свертывания идет идентично, как при внешнем, так и при внутреннем пути активации. Фактор X последовательно отщепляет от протромбина два фрагмента, в результате чего образуется тромбинэстераза, отщепляющая от \square и \square -цепей фибриногена вначале два пептида А, а затем и пептида В. Оставшиеся мономеры фибрина четырьмя свободными связями соединяются друг с другом в полимерные волокна фибрина. Фибринстабилизирующий фактор XIII прошивает полимеры фибрина дополнительными перекрестными связями и тем самым укрепляет фибрин, делает его нерастворимым в мочевины, монохлоруксусной кислоте и других растворах [7 - 8].

Данные литературы свидетельствуют о том, что реакции свертывания крови протекают путем образования ферментативных комплексов, состоящих из витамин К-зависимой сериновой протеиназы, и не обладающего ферментативной активностью кофакторного белка, которые собираются при участии ионов Ca^{2+} на поверхности мембран. Отсутствие кофактора или участков связывания на мембранах является столь же значимым, как и отсутствие сериновой протеиназы. Значимость мембранной поверхности для сборки этих комплексов нельзя недооценивать, так как в отсутствие мембран образование комплексов в значительной степени подавлено или вообще невозможно [17, 37]. Для образования эффективных комплексов необходимы и ионы кальция.

Другой путь, по которому может быть активирован IX фактор, устроен совсем иначе. Он вовлекает в себя большинство факторов внутреннего пути.

Хотя каждый из ферментативных комплексов, участвующих в процессе свертывания крови и его регуляции, проявляет уникальную специфичность в отношении его естественного субстрата, для них характерны и общие черты.

Анализ и сопоставление имеющихся литературных данных позволяют нам сформулировать представление о том, что процесс свертывания крови в организме состоит из трех отчетливо разделенных во времени и в пространстве фаз.

Первая фаза – фаза инициации свертывания. В организме она начинается в зоне повреждения, на поверхности клеток субэндотелия. Реакции, связанные с этой фазой, – это реакции внешнего пути, которые происходят только на этой поверхности. Они не могут происходить во всем объеме крови по той простой причине, что TF иммобилизован на поверхности клеток, и в кровь не попадает. Эти реакции приводят к образованию некоторой начальной концентрации тромбина. Концентрация тромбина в приповерхностной зоне, зоне повреждения, может оказаться довольно большой. Образовавшийся тромбин уже не привязан к поверхности и начинает диффундировать в кровь, и там, куда он диффундировал, начинается вторая фаза – фаза пространственного роста сгустка [2, 30, 38].

Сгусток, как правило, растет из зоны повреждения в глубину кровотока. Этот процесс обусловлен, во-первых, диффузией тромбина из области повреждения вглубь, а во-вторых, реакциями внутреннего пути. В этих реакциях тромбин вызвал образование VIIIa и IXa факторов и ускорял тем самым активное собственное производство. Именно в этой фазе роста сгустка все определяется реакциями внутреннего пути, только начинающимися не с XII фактора, а с самого тромбина. Тромбин в небольшом количестве, продиффундировавший из зоны инициации (зоны повреждения) в глубь крови, вызывает там активацию, точнее, образование теназы и запуск интенсивного производства тромбина. Новые порции тромбина, образовавшиеся в каждой из этих зон, диффундируют в разные стороны в кровь и тем самым вызывают вновь и вновь повторение этого процесса. Таким образом, происходит непрерывное распространение и самопроизводство или самоактивация тромбина. Возникает волна тромбина, которая бежит из зоны повреждения, оставляя за собой твердый сгусток. Эта фаза – фаза роста сгустка. Она обладает свойствами самоподдерживания, то есть она может распространяться уже самостоятельно и не требует для этого никаких специальных активаторов. Ей не нужен ни фактор XII, ни тканевой фактор [6, 9, 18].

Исследования пространственной динамики свертывания крови в норме и у больных гемофилией А, В, С показали, что гемофилии – это болезни роста тромба. У больных гемофилией нарушена вторая фаза – фаза роста сгустка. Рост сгустка у этих больных практически не происходит, а образующийся тонкий неровный сгусток, который локализован в узкой зоне на поврежденной поверхности сосуда, не в состоянии обеспечить эффективную защиту от кровотечения. В этом, по мнению Ф.И.Атауллаханова и соавт. (2003), и состоит разрешение парадокса гемофилии. Активация свертывания у больных гемофилией идет нормально, а дальнейший рост сгустка в объеме происходит плохо [2].

И, наконец, процесс роста сгустка должен остановиться. Это третья фаза свертывания – фаза остановки роста сгустка или фаза остановки свертывания. Она происходит на некотором расстоянии от зоны активации. В этой фазе существенную роль играют и другие реакции. Это, в основном, реакции, связанные с активацией протеина С тромбином, и с тем, что активированный протеин С начинает разрушать кофакторы системы свертывания, Va и VIIIa [42].

Тем самым прерывается производство теназы и протромбиназы и, соответственно, прекращается производство тромбина. В результате рост сгустка останавливается. В этом процессе, как показали модельные исследования F.I. Ataullakhanov (2002), еще много неясного [39]. Следует отметить, что процессы активации протеина С обладают свойствами самоускорения так же, как и реакции, ведущие к образованию тромбина. Недавно было показано, что активированный протеин С может ускорять свое собственное производство [42].

Известно, что под влиянием гипоксии в системе гемостаза, по данным некоторых авторов, в организме человека и животных развиваются компенсаторно-приспособительные и патологические реакции. Так, пребывание животных в условиях высокогорья сопровождается развитием гиперкоагуляции, что связано с усилением адгезивной способности тромбоцитов и укорочением продолжительности свертывания крови [23, 29]. Помимо реакции со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, параллельно разворачивались изменения ферментативного коагуляционного гемостаза в более крупных сосудах. Это подтверждалось снижением в плазме количества фибриногена и включением компенсаторной реакции – фибринолиза, направленного на реканализацию тромбов [45, 46, 55]. В тоже время у животных и человека, постоянно обитающих в условиях природной гипоксии, В.А.Исабаева (1983) обнаружила постоянную гипокоагуляционную направленность [22]. Напротив, M. Singer (1993) указывает на то, что у аборигенов имеет место повышенное содержание фибриногена в плазме крови, снижение времени растворения сгустка и повышение проницаемости кровеносных капилляров [54].

Эти данные свидетельствуют о том, что гипоксия оказывает разнонаправленное действие на гемостаз. Можно предположить, что аналогичные изменения свертывающей системы могут возникать и при нитритной интоксикации, учитывая, что при этой патологии гипоксия является одним из важнейших звеньев патогенеза. В тоже время в последние годы интоксикация нитратами и нитритами превратилась в серьезную медико-биологическую проблему, в связи с широким применением этих соединений в сельском хозяйстве,

промышленным загрязнением окружающей среды и др. [12, 24, 35]. Следствием поступления в организм нитритов и нитратов являются острые и хронические отравления [28, 32].

Действительно, ранее в нашей лаборатории было показано, что длительный прием крысами при питье в течение 6 месяцев 0,3% водного раствора нитрита натрия приводит к увеличению времени кровотечения до 10 мин. и более того, к множественным кровоизлияниям во внутренние органы [14].

Однако в последние годы представления о действии нитратов и нитритов на организм человека и животных существенно расширились. Установлено, что токсическое действие этих соединений заключается в способности запускать свободнорадикальные процессы окисления в организме с образованием всего спектра активных форм кислорода: H_2O , O^{\cdot} , OH^{\cdot} , а также радикальных метаболитов NO_2 , которые в свою очередь обладают модифицирующей способностью и могут являться даже канцерогенными веществами [14, 19], ингибировать синтез ДНК [34, 43, 53], нарушать функции ферментных систем [15, 50, 52]. Кроме того, нитриты окисляют Fe^{2+} до Fe^{3+} , что приводит к развитию гемической гипоксии, которая ранее считалась основным следствием нитритной интоксикации и ведущим звеном патогенеза этой патологии [26, 28].

Анализ механизмов нарушений функций различных органов и тканей при нитритной интоксикации показал, что в основе их лежит угнетение аэробных механизмов синтеза АТФ и, как следствие, нарушение всех энергозависимых механизмов [27]. Логичным является заключение, что нитриты первоначально могут действовать преимущественно на аэробно-энергозависимые органы: головной мозг, сердечно-сосудистую систему, почки и пищеварительный тракт.

Действительно, публикации последних лет показывают, что нитриты помимо токсического действия могут оказывать регуляторное и фармакологическое влияние, как на уровне целого организма, так и на уровне отдельных органов, клеток и даже молекул. Это обусловлено тем, что в организме человека и животных широким физиологическим регуляторным спектром действия обладает оксид азота, который в последующем окисляется в нитриты и нитраты [32, 33]. Имеются данные, говорящие о том, что эти биологические эффекты являются дозозависимыми. Однако по мере увеличения интенсивности воздействия они перерастают в токсические [14, 32, 44, 46].

Учитывая чрезмерное многообразие и разнонаправленность биологических эффектов нитратов и нитритов, важно было определить главные звенья этих патогенетических механизмов в развитии нарушений гемостаза. Весьма перспективным в этом отношении представляется привлечение данных о механизмах действия оксида азота и его физиологической роли в организме.

Нами было установлено, что на высоте острой нитритной интоксикации, хотя у крыс не выявляются явления геморрагического синдрома, однако время кровотечения увеличивалось в 1,5 раза, резко возрастало протромбиновое и тромбиновое время на фоне достоверного снижения активности фактора Хагемана и уменьшения активированного парциального тромбопластинового времени. В целом, эти данные свидетельствовали об угнетении гемостаза по коагуляционному механизму. При этом были отмечены различные и даже взаимопротивоположные эффекты свертывающей системы при острой и хронической интоксикации. Так, уменьшались время рекальцификации, протромбиновое тромбиновое время в результате хронического воздействия $NaNO_2$ относительно группы однократного действия, и возрастало активированное парциальное тромбопластиновое время, причем показатели были достоверно выше контрольной группы. Также более выраженными были изменения и константы свертывания крови по отношению к контролю при пролонгированном действии донатора NO , которая увеличивалась на 60%. Незначительно уменьшалась константа использования протромбина и индекс гиперкоагуляции. Динамика роста константы коагуляции, константы тромбина, константы тотального свертывания была несущественной. В пределах нормы оставался показатель синерезиса

Эти результаты свидетельствуют о том, что коагуляционное звено гемостаза претерпевает разнонаправленные изменения. По-видимому, первоначально активируется свертывание, о чем в конечном итоге свидетельствует увеличением РФМК. Уменьшение количества фибриногена является следствием такой активации. Переход фибриногена в

фибрин активирует фибринолиз, который и приводит к деградации фибрина и соответственно нарастанию РФМК. При длительном поступлении нитрита натрия продолжало наблюдаться увеличение потенциальной активности пламиногена относительно интактных животных. На этом фоне уменьшалось количество фибриногена в плазме крови, однако возрастало ПДФ и РФМК. При этом достоверно увеличивался хагеман-зависимый фибринолиз.

При этом следует отметить, что NaNO_2 в используемых дозах не проявляет токсического действия на функциональную систему гемостаза, а, наоборот, значительно стимулирует ее функциональные звенья, хотя это и не физиологическое влияние, так как наблюдается дисбаланс в системе гемостаза, о чем и свидетельствует гипокоагуляционное состояние.

Выявленные нами изменения системы гемостаза, можно рассматривать, как следствие прямых эффектов нитрита натрия на гемостаз либо как результат вторичных эффектов, возникающие под действием NaNO_2 . Безусловно, к вторичным эффектам в системе гемостаза может привести, в первую очередь, первично возникающая гемическая гипоксия.

Однако нам представляется более обоснованным первое предположение. Об этом свидетельствуют данные литературы о том, что гипоксия любого генеза чаще сопровождается активацией системы гемостаза [11, 22]. Это связано с тем, что такие компоненты компенсаторных реакций организма на гипоксию как активация симпатoadреналовой системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой сами по себе обеспечивают стимуляцию свертывающей системы, что является частью адаптивных ответов гемодинамики и системы крови. С другой стороны, можно допустить, что ведущий гипокоагуляционный эффект является скорее всего результатом прямых биохимических реакций под действием нитрита натрия [32].

Необходимо также заметить, что по данным литературы последних лет, острая гипоксия способна вызывать гиперпродукцию NO, в концентрациях значительно превышающих физиологический уровень [20, 34]. В связи с этим, обнаруженное нами увеличение концентрации NO_2^- и NO_3^- в плазме крови крыс при интоксикации нитритом натрия, может быть, как следствием всасывания введенного экзогенного NO_2^- , так и результатом гиперпродукции эндогенного NO, с последующим окислением в NO_2^- и NO_3^- , в ответ на гипоксию.

Это позволяет нам сделать вывод, что увеличение в крови пула NO в результате экзогенного введения и последующего его включения в цикл оксида азота в организме с одновременным стимулированием продукции эндогенного NO, и обуславливают те эффекты в системе гемостаза, которые отмечены нами. А именно, гипокоагуляционный сдвиг гемостатического потенциала. Наши данные согласуются с работами ряда авторов, которые показали, что эндогенно образующийся NO играет важную роль в регуляции гемостаза, а именно участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов, ингибирует агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках кровеносных сосудов [13, 23, 26, 27, 36, 47]. Следовательно, оксид азота и продукты его окисления как эндогенного, так и экзогенного происхождения играют важную роль в физиологии и патофизиологии гемостаза.

Литература

1. Актуальные проблемы гематостазиологии / Под ред. Б.В.Петровского, Е.И.Чазова, С.В.Андреева. - М.: Наука, 1981. - 234 с.
2. Атауллаханов Ф.И., Воробьев А.И., Бутылин А.А., Синацридзе Е.И., Ованесов М.В. Почему дефициты факторов внутреннего пути свертывания приводят к гемофилии // Проблемы гематологии. - 2003. - № 1. - С. 7-13
3. Балуда В.П. Физиология системы гемостаза. – М.: Медицина, 1995. – 239 с.
4. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. - М.: Медицина, 1980. - 336 с.
5. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. – М., 2000. – С. 83-91.
6. Баскова И.П. Белки системы гемостаза // Белки и пептиды. – М.: Наука, 1996. – С. 397-433.

7. Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. – Киев: Здоров'я, 1989. – 240 с.
8. Бокарев И.Н. Тромбофилические состояния и их клинические аспекты // Клиническая медицина. – 1994. - №8. – С. 11-17.
9. Бутенас С., Манн К.Г. Свертывание крови (обзор) // Биохимия. – 2002. – Т. 67. вып. 1. – С. 5-15.
10. Гемостаз / Под ред. П.Д.Горизонтова. – М.: Медицина, 1981. – 567 с.
11. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника /Под ред. Ю.Л.Шевченко. – Санкт-Петербург. – 2000. – 384 с.
12. Гжегоцкий М.Р., Штабский Б.М. Ксенобиотики в окружающей среде: физиолого-токсикологические основы системного подхода к обоснованию нормативов химической безопасности человека // Журнал Академії медичних наук. – 2002. – Т.8, №3. – С. 575-590.
13. Гоженко А.И., Котюжинская С.Г., Реутов В.П. Роль оксида азота в физиологии и патологии системы гемостаза. – Одесса, 2005. – 139 с.
14. Гоженко А.И., Федорук А.С., Котюжинская С.Г. Изменения функции почек при острой интоксикации нитритом натрия в эксперименте // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2003. - №1. – С. 28-30.
15. Горрен А.К.Ф., Майер Б. Универсальная и комплексная энзимология синтазы оксида азота // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 870-880.
16. Грицок А.И., Амосова Е.Н., Грицок И.А. Практическая гемостазиология. – Киев: Здоров'я, 1994. – 256 с.
17. Дериан С.К., Демиано Б.П., Д'Андре М.Р. Регуляция тромбином клеточных функций через рецепторы, расщепляемые протеиназами: применение для терапии // Биохимия. – 2002. - Т. 67, вып. 1. – С. 66-76.
18. Дугина Т.Н., Киселева Е.В., Чистов И.В. Рецепторы семейства PAR – связывающее звено процессов свертывания крови и воспаления // Биохимия. – 2002. – Т. 67, вып. 1. – С. 77-87.
19. Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Корнеев Т.В. Роль эндогенного оксида азота в индукции опухолевого процесса // Український журнал експериментальної медицини ім. Г.О.Можаяєва. – 2002. – Т. 3, №2. – С.77-83.
20. Зозуля Ю.А., Сенько Л.Н. Мультифункциональность и метаболизм оксида азота в центральной нервной системе // Журнал АМН України. – 2000. – Т. 6, №1. – С. 3-25.
21. Зубаиров Д.М., Андрушко И.А., Литвинов Р.И. Физиологическая внутрисосудистая активация свертывания крови // Гематология и трансфизиология. - 1983. - Т.28, №8. - С. 3-7.
22. Исабаева В.А. Система свертывания крови и адаптация к природной гипоксии – Ленинград: Наука, 1983. – 150 с.
23. Кургалюк Н.Н. Оксид азота как фактор адаптационной защиты // Успехи физиологических наук. – 2002. – Т. 33, №4. – С.65-79.
24. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН. – 2000. – Т. 4, №9. – С. 3-12.
25. Макаров В.А. Патология гемостаза // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1998. - №4. – С. 40-48.
26. Мальшев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В., Манухина Е.Б. Гипоксия и оксид азота // Вестник РАМН. – 2000. – Т.9, №1. – С. 44-48.
27. Меерсон Ф.З., Твердохлеб В.М., Фролов Б.А. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. – М.: Наука, 1993. – 70 с.
28. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / Под ред. М.М.Середенко, В.П.Дударева, И.М.Лаповенко и др. – Киев, 1987. – 210 с.

(Повний список літератури знаходиться в редакції)