

Роль и место системной энзимотерапии в реабилитации больных острой и хронической ишемией головного мозга

Ефремов В.В., Стернин Ю.И., Сергиенко В.С.

Function and role of system enzyme therapy in rehabilitation of patients with acute and chronic cerebral ischemia

Yefremov V.V., Sternin Yu.I., Sergienko V.S.

Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону
Медицинская академия последипломного образования, г. Санкт-Петербург
Центральная городская больница, г. Шахты

© Ефремов В.В., Стернин Ю.И., Сергиенко В.С.

Основными эффектами системной энзимотерапии являются противовоспалительный, фибринолитический, иммуномодулирующий. Сочетание этих механизмов позволило улучшить результаты лечения 30 больных ишемическим инсультом и 30 больных хронической ишемией головного мозга. Использование в комплексной терапии полиферментного препарата флогэнзима позволило нормализовать состояние тромбоцитарного гемостаза и в существенно большей степени, чем в контрольной группе (39 больных), улучшить показатели плазменного гемостаза, реологии крови, синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4), цереброваскулярной реактивности (33 контрольных пациента). Системная энзимотерапия эффективна в комплексном лечении больных острой и хронической ишемией головного мозга.

Main effects of system enzyme therapy (SET) are antiinflammatory, fibrinolytic and immunomodulating. Combination of these effects proved to be important in the treatment of 30 patients with stroke and 30 patients with ischemic cerebrovascular diseases. The use of polyfermental preparation flogenzyme in complex therapy allowed to normalize the state of thrombocytic hemostasis and to improve the indexes of plasmatic hemostasis and rheology of blood, serum concentration of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-4) to a considerably greater degree than in control group (39 patients) and impaired velocity and reactivity parameters (33 control). Thus, SET medications are necessary and very important pathogenetically in the complex therapy of patients with acute and chronic cerebral ischemia.

Введение

Последние годы характеризуются расширением представлений о патогенезе острой и хронической ишемии головного мозга, доказана важная роль не только гемодинамических и гемореологических нарушений, но и воспаления, нейроиммунных нарушений, апоптоза [3, 4]. В ряде исследований показано, что даже незначительное повышение концентрации провоспалительных факторов способствует развитию хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) с формированием энцефалопатии [6].

С учетом сложного сочетания патологических и компенсаторно-приспособительных изменений при цереброваскулярной патологии центральной нервной системы, наличия возможных

сопутствующих соматических заболеваний при лечении больных возникает необходимость многонаправленного корригирующего воздействия на различные составляющие патологического процесса, что обеспечивается назначением большого количества медикаментозных средств. Побочные эффекты полипрагмазии делают актуальным поиск препаратов, обладающих универсальным системным воздействием на несколько мишеней одновременно.

В этом контексте несомненный интерес представляет использование с целью коррекции возникающих нарушений полиэнзимных средств.

Широкое распространение получил метод системной энзимотерапии (СЭТ), основанный на кооперативном воздействии целенаправленно со-

ставленных смесей протеаз на весь организм в целом [7]. В реакциях ограниченного протеолиза с помощью каскадного механизма препараты СЭТ реализуют противовоспалительный, иммуномодулирующий, противоотечный, фибринолитический, антиагрегантный эффекты, что определяет целесообразность их использования при острой и хронической ишемии головного мозга.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности применения препарата системной энзимотерапии флогэнзима у больных ишемическим инсультом (ИИ) и ХИГМ.

Материал и методы

Проведено комплексное обследование 69 больных ИИ (28 женщин и 41 мужчина) в возрасте от 40 до 57 лет. Степень тяжести инсульта оценивалась по шкале NIH — NINDS и составляла от 3 до 22 баллов. У большинства больных ИИ развился на фоне артериальной гипертензии (АГ). В анализ не включались больные с расстройством сознания и глотания.

Основная группа состояла из 30 человек, в схему лечения которых наряду с базовой терапией был включен флогэнзим. В течение 1 мес прием препарата осуществлялся по 4 таблетки 3 раза в день. Результаты сравнивались с больными (39 человек), принимавшими традиционную терапию (церебролизин, актовегин, пирацетам). Обеспечивалась необходимая коррекция гомеостаза и артериального давления. Группы были сопоставимы по возрастным и неврологическим показателям.

Обследовано 63 больных ХИГМ, обусловленной АГ (28 женщин, 35 мужчин), в возрасте от 22 до 59 лет. Средний возраст обследованных пациентов составил $(49,0 \pm 0,5)$ года.

Все больные принимали комплексную, максимально унифицированную базисную терапию, направленную на обеспечение нейропротекции (церебролизин, пирацетам). Пациенты были разделены на две группы. В основную вошли 30 человек, в схему лечения которых был включен флогэнзим по 2 таблетки 3 раза в день в течение

1 мес. Группу сравнения составили 33 больных, не принимавших флогэнзим.

Диагноз заболеваний устанавливался с учетом данных неврологической клиники, компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга.

В диагностике ХИГМ учитывались результаты нейропсихологического тестирования (Mini-Mental State Examination (MMSE), оценка качества жизни по визуальной аналоговой шкале) [2], транскраниальной доплерографии (ТКДГ).

Определение содержания в сыворотке крови CD11b, CD54, CD95 проводилось методом непрямого иммунофлуоресцентного анализа с использованием FITC-меченых моноклональных антител фирмы «Сорбент» (г. Москва) с учетом на точном цитофлуориметре EPIX-XL «Coulter». Содержание в сыворотке крови фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-1Ra — определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических тест-систем ООО «Иммунсорб» (Россия).

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) исследовали методом их преципитации полиэтиленгликолем 6000 [5].

Для характеристики гемостазиограммы определяли количество тромбоцитов в крови с помощью электронного устройства «Picoscale» (Венгрия); спонтанную агрегацию тромбоцитов по методу Wu и Hoak в модификации Н.И. Тарасовой [8]; агрегационную активность тромбоцитов [1]; гематокритную величину, агрегацию эритроцитов, содержание фибриногена в плазме крови [9]; фибриногена в растворимом фибрина [10].

Математическую обработку и анализ полученных результатов выполняли с использованием методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по *t*-критерию Стьюдента и множественному дисперсионному анализу ANOVA из статистического пакета Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка динамики неврологической симптоматики в группе больных, прини-

мавших стандартную терапию, и пациентов, комплекс лечения которых был дополнен флогэнзимом, выявила существенные различия степени выраженности нарушения функций ЦНС. В обеих группах уже через 2 нед лечения установлено достоверное улучшение клинического состояния больных ($(5,8 \pm 0,8)$ и $(7,5 \pm 0,7)$ балла соответственно). В то же время если в этот период отмечалась только тенденция к более значимому снижению выраженности неврологической симптоматики у больных, принимавших флогэнзим, по сравнению с группой со стандартной терапией, то уже через 1 мес различия в степени тяжести клинического состояния больных были статистически достоверны ($(3,1 \pm 0,5)$ и $(6,2 \pm 0,7)$ балла соответственно, $p < 0,05$). Осмотр через 6 мес также выявил значительно меньшую выраженность осложнений ИИ в группе с комплексной терапией ($(2,0 \pm 0,3)$ и $(5,1 \pm 0,5)$ балла соответственно, $p < 0,05$) (рис. 1).

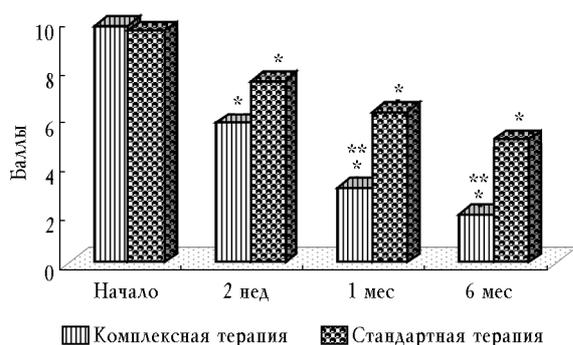


Рис. 1. Динамика тяжести клинического состояния больных ИИ:

* — статистически достоверные различия при $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; ** — статистически достоверные различия при $p < 0,05$ в группе с комплексной терапией по отношению к группе со стандартным лечением

В процессе наблюдения исходно повышенное количество клеток, экспрессирующих рецепторы адгезии, уменьшалось в обеих группах больных ИИ. В то же время если динамика содержания $CD11b^+$ -лимфоцитов характеризовалась только выраженной тенденцией к снижению в обеих группах, то концентрация $CD54^+$ -клеток достоверно уменьшалась уже со 2-й нед только у

пациентов, в комплекс лечения которых включался флогэнзим.

Изучение в течение месяца в сыворотке крови количества лимфоцитов, экспрессирующих $CD95^+$, вы-

явило их достоверное уменьшение в группе с комплексной терапией уже с 14-го дня лечения. В течение всего остального периода наблюдения содержание CD95⁺-клеток было меньше, чем в группе со стандартным лечением, в которой уменьшение содержания CD95⁺-лимфоцитов регистрировалось только к концу 1-го мес (табл. 1).

Содержание ЦИК у больных, принимавших флогэнзим, достоверно уменьшалось к 14-му дню лечения и к концу 1-го мес не отличалось от показателей в контроле. В группе со стандартной терапией в течение всего периода наблюдения регистрировалась только тенденция к снижению содержания ЦИК.

Также установлены значимые различия содержания в сыворотке крови изучаемых цито-

кинов в сравниваемых группах уже через 2 нед лечения (табл. 2).

К концу 1-го мес лечения в группе с комплексной терапией содержание ФНО-α достоверно снижалось и не отличалось от показателей у доноров. У больных, которым проводилось стандартное лечение, отмечалась только тенденция к снижению уровня ФНО-α. Он оставался статистически достоверно выше, чем у больных, принимавших флогэнзим.

В группе со стандартными назначениями отмечалась сходная динамика содержания в сыворотке и другого провоспалительного цитокина — ИЛ-1β. Его уменьшение регистрировалось только к концу 1-го мес терапии, но было выше показателей в контроле.

Таблица 1

Динамика показателей клеточного звена иммунной системы и ЦИК у больных ИИ в процессе лечения

Параметр	Начало		14 дней заболевания		1 мес заболевания	
	Стандартная терапия	Комплексная терапия	Стандартная терапия	Комплексная терапия	Стандартная терапия	Комплексная терапия
CD11b ⁺ , %	13,3 ± 0,9	13,8 ± 1,0	13,0 ± 1,1	12,1 ± 1,0	11,6 ± 1,2	(11,1 ± 1,0)
CD11b ⁺ , абс.	(0,24 ± 0,02)·10 ⁹	(0,24 ± 0,02)·10 ⁹	(0,23 ± 0,02)·10 ⁹	(0,21 ± 0,02)·10 ⁹	(0,20 ± 0,02)·10 ⁹	(0,19 ± 0,02)·10 ⁹
CD54 ⁺ , %	11,9 ± 0,4	(12,1 ± 0,5)	11,4 ± 0,7	(8,9 ± 0,9) * **	(11,7 ± 0,7)	(9,9 ± 0,9) *
CD54 ⁺ , абс.	(0,21 ± 0,01)·10 ⁹	(0,21 ± 0,01)·10 ⁹	(0,20 ± 0,01)·10 ⁹	(0,16 ± 0,01)·10 ⁹ * **	(0,20 ± 0,01)·10 ⁹	(0,17 ± 0,01)·10 ⁹ *
CD95 ⁺ , %	6,2 ± 0,4	6,3 ± 0,3	(6,2 ± 0,5)	(3,7 ± 0,2) * **	(4,4 ± 0,2) *	(2,6 ± 0,2) * **
CD95 ⁺ , абс.	(0,11 ± 0,01)·10 ⁹	(0,11 ± 0,01)·10 ⁹	(0,11 ± 0,01)·10 ⁹	(0,06 ± 0,01)·10 ⁹ * **	(0,08 ± 0,01)·10 ⁹ *	(0,05 ± 0,01)·10 ⁹ * **
ЦИК, усл. ед	130,7 ± 9,0	122,3 ± 8,8	112,3 ± 7,1	(99,8 ± 4,9) *	(109,8 ± 6,1)	(85,5 ± 2,8)

Примечание. Здесь и в табл. 2—8: * — статистически достоверные различия при $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; ** — статистически достоверные различия при $p < 0,05$ в группе с комплексной терапией по отношению к группе со стандартным лечением.

Таблица 2

Динамика цитокинов сыворотки крови больных ИИ в процессе лечения, пкг/мл

Период терапии	Вид терапии	ФНО-α	ИЛ-4	ИЛ-1-β	ИЛ-1-Ra
1—2 сут	Стандартная	38,2 ± 5,3	114,1 ± 10,2	107,9 ± 10,1	37,0 ± 2,8
	Комплексная	38,0 ± 5,1	112,9 ± 10,1	109,5 ± 10,3	37,1 ± 2,8
14 дней	Стандартная	33,8 ± 3,7	118,7 ± 12,4	91,1 ± 11,7	36,5 ± 4,8
	Комплексная	29,7 ± 2,7	135,9 ± 13,4	70,7 ± 5,3 *	24,0 ± 2,0 * **
1 мес	Стандартная	27,6 ± 2,3	56,0 ± 7,1 *	76,5 ± 8,0 *	*24,2 ± 2,6

	Комплексная	19,0 ± 1,7* **	80,6 ± 10,0* **	51,7 ± 4,9* **	14,6 ± 1,4* **
--	-------------	----------------	-----------------	----------------	----------------

У больных, принимавших комплексную терапию, уже на 14-й день наблюдения установлено достоверное уменьшение содержания этого цитокина по сравнению с исходными данными (быстрее, чем ФНО- α), а через 1 мес отмечалась нормализация его уровня. Аналогичные изменения в обеих группах установлены и в содержании ИЛ-1 β — рецепторного антагониста ИЛ-1.

На 14-й день заболевания как в одной, так и в другой группе сохранялся высокий уровень цитокина ИЛ-4. Его снижение отмечалось только к концу 1-го мес лечения, в большей степени выраженности у больных, принимавших стандартную терапию.

Оценка изучаемых показателей гемостатических и реологических свойств крови в ходе проводимого лечения показала определенные различия в анализируемых группах. У больных, принимавших стандартные назначения, в течение 2 нед терапии сохранялась повышенная активность тромбоцитарного роста костного мозга, поскольку определялось увеличение количества тромбоцитов. Их спонтанная агрегация при этом достоверно уменьшалась.

Отмечалась тенденция к снижению и индуцированной агрегации тромбоцитов. Образующиеся тромбоцитарные агрегаты не обладали высокой прочностью и стабильностью, на что указывало увеличение их способности к дезагрегации в сравнении с исходными показателями (табл. 3).

Установленные нарушения тромбоцитарной агрегатограммы свидетельствуют о сохраняющемся дисбалансе между тромбоксановой (агрегационной) активностью тромбоцитов и простаглицлиновой (антиагрегационной) активностью сосудистой стенки, наличии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Только к концу месяца на фоне лечения регистрировалась нормализация количества

тромбоцитов, однако спонтанная и индуцированная агрегация превышала показатели группы с комплексной терапией.

В то же время в группе больных, принимавших флогэнзим, нормализация тромбоцитарной агрегатограммы отмечалась уже на 14-й день лечения.

У больных, принимавших только стандартную терапию, более 2 нед сохранялось активное расщепление фибриногена и повышенное содержание в кровотоке тромбина, о чем свидетельствует незначительное изменение содержания фибриногена В и растворимого фибрина. Достоверное уменьшение установлено только к концу 1-го мес лечения. В группе же с комплексной терапией уровень указанных продуктов паракоагуляции значительно снижался уже на 14-й день наблюдения и соответствовал нормальным показателям (табл. 4).

Следует отметить, что у больных со стандартной терапией через 2 нед установлена нормализация агрегации эритроцитов, в то время как в группе, принимавшей флогэнзим, этот показатель уменьшался не только в сравнении с исходным, но и был меньше, чем в контрольной группе, в течение всего периода наблюдения (табл. 5).

Таким образом, лечение больных ИИ с включением в комплекс традиционной терапии флогэнзима обеспечивает более быструю и полноценную коррекцию гемореологических и иммунных нарушений, что реализуется в более быстром и значимом восстановлении неврологических функций.

Сравнительная оценка динамики неврологической симптоматики в обеих группах больных ХИГМ через 1 мес лечения выявила различия степени выраженности нарушения функций ЦНС.

Таблица 3

Динамика состояния тромбоцитарного гемостаза у больных ИИ

Период терапии	Вид терапии	Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	Индуцированная агрегация тромбоцитов, %	Дезагрегация тромбоцитарных агрегатов, %
----------------	-------------	-----------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------------	------------------------------------------

1-2 сут	Стандартная	307,0 ± 13,6	27,5 ± 1,5	73,0 ± 4,2	17,5 ± 0,6
	Комплексная	305,1 ± 13,2	27,8 ± 1,3	73,1 ± 4,0	15,3 ± 0,5
14 дней	Стандартная	303,9 ± 12,1	15,8 ± 0,9*	64,4 ± 2,5	23,6 ± 1,5*
	Комплексная	242,1 ± 12,7*	12,9 ± 1,0*	49,5 ± 1,9*	24,2 ± 0,9*
1 мес	Стандартная	282,7 ± 13,2*	12,8 ± 1,0*	60,1 ± 3,5*	24,1 ± 1,5*
	Комплексная	254,3 ± 13,1*	10,0 ± 0,8* **	48,3 ± 2,9* **	26,0 ± 1,7*

Таблица 4

Динамика состояния плазменного гемостаза у больных ИИ

Период терапии	Вид терапии	Фибриноген, г/л	Фибриноген В, г/л	Фибрин-мономеры, г/л	Растворимый фибрин, г/л
1-2 сут	Стандартная	3,4 ± 0,2	1,62 ± 0,2	0,9 ± 0,17	1,29 ± 0,14
	Комплексная	3,2 ± 0,1	1,7 ± 0,2	0,9 ± 0,16	1,31 ± 0,16
14 дней	Стандартная	3,1 ± 0,1	1,3 ± 0,2	0,6 ± 0,11	1,0 ± 0,1
	Комплексная	3,2 ± 0,1	0,9 ± 0,2*	0,5 ± 0,1*	0,6 ± 0,1* **
1 мес	Стандартная	3,6 ± 0,1	0,9 ± 0,2*	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1*
	Комплексная	3,4 ± 0,1	0,7 ± 0,1*	0,5 ± 0,1*	0,6 ± 0,1*

Таблица 5

Динамика агрегационных свойств эритроцитов у больных ИИ, %

Период терапии	Вид терапии	Гематокрит	Агрегация эритроцитов
1-2 сут	Стандартная	41,5 ± 0,6	15,4 ± 1,0
	Комплексная	41,1 ± 0,7	15,0 ± 1,0
14 дней	Стандартная	39,8 ± 0,3	*9,8 ± 0,5
	Комплексная	39,6 ± 0,3	5,3 ± 0,3* **
1 мес	Стандартная	39,8 ± 0,4	10,2 ± 0,7*
	Комплексная	39,9 ± 0,4	6,9 ± 0,6* **

У больных, в комплекс лечения которых был включен флогэнзим, отмечалось более значительное уменьшение проявлений церебростении и лучшие показатели шкалы качества жизни, чем в группе со стандартным лечением (табл. 6).

Менее значимые различия выявлялись в динамике выраженности данных MMSE.

Таблица 6

Динамика неврологических синдромов и результатов нейропсихологического тестирования у больных ХИГМ в процессе лечения

Показатель	Стандартная терапия		Комплексная терапия	
	Начало лечения	1 мес	Начало лечения	1 мес
Церебростенический синдром, %	76,4	54,3	72,2	39,7
MMSE, балл	24,8 ± 2,5	26,3 ± 2,6	24,2 ± 2,6	28,1 ± 2,7
Шкала качества жизни, балл	46,6 ± 4,3	66,4 ± 4,8*	45,4 ± 4,2	89,7 ± 5,1* **

У больных с комплексным лечением в отличие от пациентов со стандартной терапией при транскраниальной доплерографии регистрировалось увеличение цереброваскулярного резерва (табл. 7).

Различия регистрировались и в частоте выявляемости нарушения церебральной гемодинамики в процессе наблюдения (рис. 2).

Таблица 7

Динамика показателей цереброваскулярного резерва у больных ХИГМ в процессе лечения

Показатель	Стандартная терапия		Комплексная терапия	
	Начало лечения	1 мес	Начало лечения	1 мес
Цереброваскулярный резерв прав.	32,9 ± 2,6	35,4 ± 2,7	32,1 ± 2,6	39,8 ± 2,7*
Цереброваскулярный резерв лев.	33,0 ± 2,7	35,7 ± 2,7	32,1 ± 2,5	38,2 ± 2,7



Рис. 2. Частота выявляемости нарушения церебральной гемодинамики и нормы по данным ТКДГ у больных ХИГМ в результате лечения

В группе с комплексной терапией к концу 1-го мес наблюдения частота встречаемости нарушений скорости кровотока уменьшилась на 26,7%, в то время как в группе сравнения — на 11,1%, асимметрии мозгового кровотока на 10,0 и 6,1% соответственно.

Наиболее значительное различие в сравниваемых группах имело место в динамике частоты выявляемости нарушений цереброваскулярной реактивности (ЦВР). Если у больных, принимавших флогэнзим, подобные нарушения к концу 1-го мес определялись на 40% реже, чем в начале лечения, то в группе со стандартной терапией уменьшение составило всего 12,2%.

Нормализация всех анализируемых показателей в процессе лечения у больных с комплексной терапией отмечалась у 36,7% (до лечения — 3,3%), тогда как в группе со стандартными назначениями только у 9,1% (до лечения — 3,0%).

Также установлены значимые различия содержания в сыворотке крови изучаемых цитокинов в сравниваемых группах через 1 мес лечения (табл. 8).

К концу 1-го мес лечения у больных, принимавших флогэнзим, установлена нормализация

содержания ИЛ-4 и ИЛ-1β в сыворотке крови. У больных со стандартной терапией снижения указанных показателей не отмечалось.

Таблица 8
Динамика цитокинов сыворотки крови больных ХИГМ в процессе лечения, пг/мл

Период терапии	Вид терапии	ФНО-α	ИЛ-4	ИЛ-1β	ИЛ-1Ra
Начало лечения	Стандартная	25,8 ± 3,3	81,4 ± 10,8	93,7 ± 11,3	16,9 ± 1,4
	Комплексная	27,9 ± 3,3	83,8 ± 10,7	99,5 ± 11,4	17,7 ± 1,6
1 мес	Стандартная	26,3 ± 3,3	75,2 ± 8,8	80,2 ± 9,5	15,9 ± 1,5
	Комплексная	25,8 ± 3,6	41,1 ± 5,2* **	52,4 ± 7,5* **	11,4 ± 1,0* **

В обеих группах в процессе наблюдения регистрировалась тенденция к повышенному содержанию в сыворотке крови ФНО-α.

Заключение

Таким образом, у больных ИИ и ХИГМ комплексная терапия с флогэнзимом обеспечивает как более высокую клиническую эффективность, так и более быстрое и значительное улучшение гемодинамических, гемостатических и реологических показателей, синтеза цитокинов, чем стандартная терапия, что согласуется с известными эффектами препаратов системной энзимотерапии.

Литература

1. Балуда В.П., Чекалинс С.И., Сумневич Г.Н., Токарев О.Ю. Микрометод определения агрегации тромбоцитов крови // Лаб. дело. 1976. № 11. С. 653.
2. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М.: ПБОЮЛ Андреева Т.М., 2004. 432 С.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
4. Кашаева Л.Н., Карзакова Л.М., Саперов В.Н., Орешников Е.В. Изучение цитокинового статуса при церебральном инсульте // Иммунология. 2005. Т. 26. № 3. С. 161–164.
5. Климов В.Ю. Определение количества циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови. М.: Б.И., 1986. 12 С.
6. Мартынова Г.И. Клинико-иммунологические сопо-

Ефремов В.В., Стернин Ю.И., Сергиенко В.С. Роль и место СЭТ в реабилитации больных острой и хронической ИГМ

- ставления при хронической ишемической болезни мозга атеросклеротического генеза // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001. № 2. Прил. «Инсульт». С. 40–44.
7. Рансбергер К., Ной С. Энзимы — ключ к здоровью и долголетию. СПб.: Автор, 2002. 192 с.
 8. Тарасова Н.И. Метод исследования спонтанной агрегации тромбоцитов // Лаб. методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980. С. 94–95.
 9. Lazar G.M.D. Determination of fibrinogen and fibrinolysis in small quantities of plasma // Thrombos. Diathes. Haem. 1967. V. 17. P. 401.
 10. Lipinski B., Worowski K. // Thrombos. Diathes. Haem. 1968. V. 20. P. 44.