

## **ХРОНИЧЕСКОЕ ДИССЕМНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ: ВЛИЯНИЕ КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЯ НЕОРОНДЕКС НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ**

*Н. Г. Кручинский<sup>1</sup>, А. И. Тепляков<sup>2</sup>, Е. В. Воробей<sup>2</sup>, П. Т. Петров<sup>3</sup>, В. Н. Гапанович<sup>4</sup>, А. С. Прокопович<sup>5</sup>*  
*Учреждение «Национальное антидопинговое агентство»<sup>1</sup>, Минск; Учреждение образования «Могилевский государственный университет им. А. А. Кулешова»<sup>2</sup>, Могилев; Республиканское унитарное предприятие «Белмедпрепараты»<sup>3</sup>, Минск; Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови<sup>4</sup>, Минск; Республиканский научно-практический центр «Радиационной медицины и экологии человека»<sup>5</sup>, Гомель; Республика Беларусь*

## **CHRONIC DIC-SYNDROM IN PATIENTS WITH WIDESPREAD ATHEROSCLEROSIS: INFLUENCE OF PLASMA REPLACEMENT «NEORONDEX» AT BLOOD RHEOLOGY**

*N. G. Kruchinsky<sup>1</sup>, A. I. Teplyakov<sup>2</sup>, E. V. Vorobey<sup>2</sup>, P. T. Petrov<sup>3</sup>, V. N. Gapanovich<sup>4</sup>, A. S. Prokopovich<sup>5</sup>*  
*National antidoping agency<sup>1</sup>, Minsk; Kuleshov's State University<sup>2</sup>, Mogilev; Belmedpreparation<sup>3</sup>, Minsk; Research Institute of hematology and transfusiology<sup>4</sup>, Minsk; Republican science-practical Center of Radiation Medicine and human ecology<sup>5</sup>, Gomel; Republic Byelorussia*

Blood and plasma hemostasis and rheology were studied in 25 patients with widespread atherosclerosis. Chronic variant of DIC-syndrom and blood hyperviscosity were revealed. Plasma replacement by «Neorondex» during complex treatment resulted in normalization of blood viscosity, improvement of rheology and structural-functional (aggregation and deformability) parameters of erythrocytes.

**Key words:** hemostasis, rheology — DIC-syndrom — hyperviscosity — atherosclerosis — plasma replacement «Neorondex»

### **ВВЕДЕНИЕ**

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние десятилетия, показали значительную роль некоторых прокоагулянтов, в частности фибриногена, являющихся независимыми от классических факторами риска атеросклероза и его осложнений [2, 3, 26, 28]. В то же время изучение реологических свойств крови выявило, что повышение концентрации фибриногена и его дериватов является одним из основных факторов ухудшения вязкости плазмы при уменьшении скорости сдвига [4, 22, 28, 29, 31]. Более того, изучение классических факторов риска атеросклероза привело к пониманию того факта, что одним из механизмов реализации их отрицательных эффектов на течение ишемии является повышение вязкости и плазмы (именно за счет гиперфибриногемии), и цельной крови (вследствие увеличения агрегации и ухудшения деформируемости эритро-

цитов), что имеет важное прогностическое значение [2, 8, 18, 28, 32].

Сепарация потока крови в местах изгибов и бифуркаций при нарушении ее реологии приводит как к дополнительному повреждению сосудистого ложа под воздействием турбулентных течений, так и повышенной травматизации форменных элементов, среди которых важнейшая роль в усилении повреждения эндотелия и инициации тромбоза и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови отводится тромбоцитам и лейкоцитам [8, 18, 19, 29, 30, 32, 33]. Следовательно, исследование механизмов, реализующих на клеточном уровне процесс повреждения («состригания» или «обдиранья») эндотелия, получивший в литературе название «Shear Stress» [19, 30, 32, 33, 34], и разработка способов коррекции являются актуальными задачами, тем более что известные методы снижения концентрации фибриногена с помощью препара-

тов группы фибратов (дефибрирующие средства на основе змеиных ядов), пентоксифиллина и рутозидов не всегда эффективны и доступны [2, 6, 25, 27].

Одним из методов реализации этих задач является разработка и практическое применение трансфузионных препаратов поликомпонентного действия — от системно-гемодинамического до регулирующих структурно-функциональное состояние как системы гемостаза, так и, что вероятно наиболее важно, реологии крови. Оптимальным путем достижения этой цели является создание препаратов, обеспечивающих режим управляемой гемодилуции как наиболее безопасный именно за счет своих поликомпонентных свойств, что может существенно снизить риск возможных трансфузионных и посттрансфузионных осложнений [1, 5, 6, 14, 24]. Перспективным направлением на этом пути является создание препаратов на основе декстранов [1, 20, 26], особенно получаемых после их радиационной модификации [20, 21], придающей новым крове (плазма) заменителям свойства, способные регулировать именно агрегационные и реологические свойства крови (плазмы).

Ранее проведенные нами исследования по изучению влияния препарата неорондекс на структурно-функциональное состояние системы гемостаза показали его эффективность в коррекции ДВС-синдрома [15, 16, 17]. К сожалению, возможности этого кровезаменителя в терапии гемостазиологических и реологических нарушений у пациентов с различными видами патологии, несмотря на имеющиеся свидетельства его эффективности, позволившие включить его в формулярную систему Российской Федерации [23], пока не нашли адекватной реакции со стороны практических врачей республики.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явилась попытка оценки возможностей препарата неорондекс в коррекции реологических нарушений у пациентов с распространенным атеросклерозом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 25 пациентов в возрасте от 48 до 65 лет с распространенными формами атеросклероза: ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозга (ИБМ). Диагностика атеросклеротического поражения основывалась на данных комплексно-

го клинико-лабораторного обследования: проявления ИБС и дисциркуляторной энцефалопатии, синдром перемежающейся хромоты, ультразвуковое доплерографическое поражение двух и более магистральных сосудистых бассейнов, нарушения липидного обмена [10, 11, 12, 25, 31]. Пациенты получали наиболее широко используемые препараты: нитраты,  $\beta$ -блокаторы, ноотропы, ангиопротекторы и антагонисты кальция [2, 3, 4, 6, 26]. Неорондекс назначали как компонент комплексного лечения курсом из 5 инфузий, кратность которых контролировали изменением гемостазиологической картины и концентрацией средних молекул (СМ) в плазме крови.

Гемореологическое исследование проводили на ротационном вискозиметре со свободно плавающим цилиндром [7] АКР-2 (МП «Комед», Москва) с определением вязкости крови в широком диапазоне скоростей сдвига (200, 100, 50, 20  $\text{с}^{-1}$ ) при стандартном показателе гематокрита (0,45 л/л) [13] с расчетом индексов агрегации (отношение вязкости крови при скорости сдвига 20  $\text{с}^{-1}$  к вязкости при скорости сдвига 100  $\text{с}^{-1}$ ) и деформируемости эритроцитов (отношение значений вязкости крови при 200  $\text{с}^{-1}$  к значениям при 100  $\text{с}^{-1}$ ) [8, 19]. Структурно-функциональные параметры эритроцитов исследовали с помощью полуавтоматического гематологического анализатора Sysmex-800 (Япония) с определением количества эритроцитов, среднего объема эритроцита (MCV), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCH) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCHC) [32]. Параллельно исследовали состояние всех компонентов системы гемостаза с помощью серии тестов, описывающих все стадии процесса свертывания крови, ее антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов, позволяющих охарактеризовать характер выявляемых в ней изменений [9, 10, 11, 22, 23, 32].

Также исследовали состояние системы гемостаза, реологические свойства крови и параметры эритроцитов у 55 практически здоровых доноров аналогичного пола и возраста без признаков атеросклеротического поражения сосудов, которые не принимали никаких лекарственных препаратов на момент обследования и составили две группы: группу гемостазиологического контроля (ГГК) из 36 и группу реологического контроля (ГРК) из 19 человек.

Таблица 1

**Состояние системы гемостаза у пациентов с атеросклерозом  
и в группе гемостазиологического контроля ( $X \pm Sx$ ;  $n = 25$ )**

Параметр	Пациенты с атеросклерозом	ГГК ( $n = 36$ )
Тромбоциты ( $1 \cdot 10^9$ /л)	214,62 $\pm$ 9,12	216,13 $\pm$ 16,94
Адгезия (%)	35,59 $\pm$ 1,51	30,00 $\pm$ 3,00
Агрегация (%)	13,32 $\pm$ 0,53*	17,00 $\pm$ 1,12
АЧТВ (сек.)	45,29 $\pm$ 1,61	45,00 $\pm$ 1,25
КВ (сек.)	48,68 $\pm$ 2,21	50,34 $\pm$ 3,51
ПТИ (у. е.)	0,92 $\pm$ 0,02	0,95 $\pm$ 0,01
Фибриноген (г/л)	3,88 $\pm$ 0,12*	2,06 $\pm$ 0,24
РКМФ (мл/л):		
- $\beta$ -нафтол	95,27 $\pm$ 2,02*	63,61 $\pm$ 0,56
Этанол	8,09 $\pm$ 0,89*	2,06 $\pm$ 0,24
протамина	20,05 $\pm$ 1,16*	12,44 $\pm$ 0,61
ТВ (сек.)	12,49 $\pm$ 0,38*	15,00 $\pm$ 0,75
АТ-III (%)	60,00 $\pm$ 3,76*	86,00 $\pm$ 8,00
СФ (%)	17,70 $\pm$ 0,88	15,00 $\pm$ 1,12
РКС (%)	73,86 $\pm$ 1,05	60,25 $\pm$ 1,02
ХЗФ (мин.)	23,45 $\pm$ 1,92*	18,00 $\pm$ 2,00
ЭЗФ (мин.)	214,15 $\pm$ 14,36	189,01 $\pm$ 3,00
Фибриназа (сек.)	66,03 $\pm$ 4,26	54,32 $\pm$ 6,25
Гематокрит (л/л)	0,45 $\pm$ 0,11	0,38 $\pm$ 0,01
СМ (г/л)	1,81 $\pm$ 0,23*	0,55 $\pm$ 0,03

Примечание: \*  $p < 0,05$  — различия достоверны по сравнению с ГГК

Статистический анализ полученных результатов включал исследование нормальности распределения генеральной совокупности по каждому числовому ряду с проверкой 0-гипотезы о равенстве центров распределения для двух нормальных генеральных совокупностей с помощью t-критерия Стьюдента и был выполнен при использовании пакета прикладных программ «STATISTICA 6,0».

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование состояния системы гемостаза у пациентов с распространенным атеросклерозом показало наличие у них изменений, характерных для хронического течения ДВС и описанных ранее [10, 15, 16, 29]. Как можно видеть (табл. 1), статистически значимых различий по количеству тромбоцитов между основной и группой ГГК обнаружить не удалось. В группе пациентов с атеросклерозом было выявлено характерное для этой патологии усиление функциональной активности тромбоцитов (адгезии и агрегации) по сравнению со здоровыми донорами, более выраженное в сторону усиления агрегации кровяных пластинок. Статистически значимых различий

в параметрах, характеризующих фазу протромбиназообразования, между пациентами с атеросклерозом и ГГК обнаружено не было. Вместе с тем, фаза протромбиназообразования характеризовалась широким диапазоном изменений по тестам АЧТВ и кефалинового времени (КВ).

У некоторых пациентов с атеросклерозом отмечали укорочение КВ, что свидетельствовало о развитии феномена контактной активации и гиперкоагуляционного состояния. У других пациентов, напротив, была обнаружена умеренная гипокоагуляция, что соответствовало умеренному потреблению факторов первой фазы коагуляционного каскада. В целом, выявленный широкий диапазон изменений принципиально объясняет тот факт, что средние значения кефалинового времени и АЧТВ не выходили за пределы нормальных колебаний. Средние значения протромбинового индекса (ПТИ), характеризующего вторую фазу коагуляции, также не выходили за пределы нормальных колебаний. Достоверных различий в этой фазе свертывания крови между пациентами с атеросклерозом и группой ГГК не было выявлено. Наибольший интерес представляет отмеченное нами почти двукратное повы-

шение концентрации фибриногена у пациентов с атеросклерозом. Также достоверно повышенной (по сравнению с ГГК) была и концентрация дериватов фибриногена — растворимых комплексов мономер фибрина/фибриногена, считающихся маркерами тромбинемии. О развитии гиперкоагуляционного состояния у пациентов с атеросклерозом свидетельствовало также и достоверное укорочение тромбинового времени (ТВ).

Вышеперечисленные изменения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у пациентов с атеросклерозом сопровождалось снижением антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов. Так, было выявлено статистически значимое снижение средних значений активности антитромбина-III (АТ-III) по сравнению с группой здоровых доноров. Также по сравнению с ГГК отмечали достоверное торможение Хагман-зависимого лизиса сгустка (ХЗФ) при сохраненных значениях эуглобулин-зависимого лизиса. Средние значения теста спонтанного фибринолиза (СФ) сохранялись в пределах нормальных значений, что можно объяснить колебаниями величин от умеренного торможения до умеренной активации. Полученные противоречивые данные, характеризующие фибринолитический потенциал, вероятно, могут быть связаны с весьма вариабельной чувствительностью и специфичностью использованных тестов и описанным повышением содержания в плазме пациентов с атеросклерозом ингибиторов фибринолиза [24]. Посткоагуляционная фаза у пациентов с атеросклерозом по сравнению с ГГК характеризовалась статистически значимым усилением процесса ретракции кровяного сгустка (РКС). У пациентов отмечали также повышение показателя гематокрита, что указывало на компенсаторную реакцию эритропоэза, направленную на снижение степени ишемии. В то же время средние значения активности фибриназы не выходили за пределы контрольных значений.

Проведенное исследование установило также значительное повышение в плазме крови пациентов концентрации СМ при достаточно широком диапазоне колебаний (от 0,43 до 6,80 г/л), что свидетельствовало, на наш взгляд, в определенной мере, о развитии у них синдрома эндогенной интоксикации [15, 20]. Полученные результаты показали необходимость проведения корреляционного анализа изучаемых показателей с целью уточ-

нения механизмов их взаимоотношений, который выявил наличие устойчивой тенденции к торможению адгезии тромбоцитов ( $n = 25$ ;  $r = -0,50$ ;  $p < 0,05$ ) и укорочению ТВ ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ) при увеличении концентрации СМ.

Таким образом, анализ исходного состояния системы гемостаза у пациентов с атеросклерозом позволяет сделать вывод о наличии ее выраженных изменений: функциональная активация тромбоцитарно-сосудистого звена, развитие гиперкоагуляционного состояния, повышение концентрации фибриногена и его паракоагуляционных дериватов (РКМФ) на фоне снижения фибринолитического и антикоагулянтного потенциалов, усиление ретракции сгустка и повышение гематокрита. Все вышеперечисленные изменения свидетельствовали о развитии у данной категории пациентов микроциркуляторно — ишемического варианта ДВС I–II стадии.

Вязкость цельной крови у пациентов с распространенным атеросклерозом характеризовалась высокими значениями, достоверно превышавшими таковые в группе ГРК и возрастающими от  $8,58 \pm 0,61$  сПз при  $200 \text{ с}^{-1}$  до  $23,87 \pm 1,43$  сПз при  $20 \text{ с}^{-1}$  (без стандартизации по показателю гематокрита). Однако такой методический подход оказался неоправданным, поскольку не позволял изучить более тонкие моменты колебания значений вязкости крови [13]. В дальнейшем мы проводили изучение реологических свойств после стандартизации исследуемых проб крови по гематокриту.

Результаты исследования состояния реологических свойств крови у пациентов с атеросклерозом представлены в **таблице 2**. Как можно видеть, у пациентов (по сравнению с ГРК) установлено достоверное увеличение значений вязкостных характеристик крови не только при высоких, но и при низких скоростях сдвига, что могло свидетельствовать о развитии на момент обследования микроциркуляторных нарушений и снижении или истощении компенсаторного резерва организма, что подтверждалось также изменениями практически всех изученных структурно-функциональных характеристик (кроме количества) эритроцитов. Следовательно, исходное состояние реологических свойств крови у пациентов с атеросклерозом характеризовалось развитием синдрома гипервязкости крови, описываемого повышением ее вязкости во всем изучаемом диапазоне скоростей сдвига, прежде всего

Таблица 2

**Влияние плазмозаменителя неорондекс на реологические параметры крови пациентов с распространенным атеросклерозом ( $X \pm Sx$ ; n = 25)**

Параметр	До курса лечения	После курса лечения	Группа реологического контроля (n = 19)
Вязкость (сПз) в диапазоне скоростей сдвига			
200 с <sup>-1</sup>	6,180 ± 0,024*	3,58 ± 0,30*#	5,02 ± 0,09
150 с <sup>-1</sup>	6,47 ± 0,17*	4,06 ± 0,14*#	5,25 ± 0,07
100 с <sup>-1</sup>	6,75 ± 0,22*	4,20 ± 1,08*#	5,51 ± 0,11
50 с <sup>-1</sup>	15,56 ± 1,03*	9,62 ± 1,88*#	6,18 ± 0,14
20 с <sup>-1</sup>	18,75 ± 2,43*	10,71 ± 1,46*#	7,94 ± 0,19
Структурно-функциональные параметры эритроцитов			
Количество (1*10 <sup>12</sup> /л)	4,61 ± 0,06	3,25 ± 0,11*#	4,55 ± 0,02
MCV	97,5 ± 1,27*	89,08 ± 1,20#	87,61 ± 2,85
MCH	32,84 ± 1,56	32,43 ± 1,70	31,03 ± 1,24
MCHC	32,63 ± 2,00	32,23 ± 1,90	35,41 ± 0,84
ИАЭ (у. е.)	1,22 ± 0,08*	1,10 ± 0,03#	1,090 ± 0,009
ИДЭ (у. е.)	1,69 ± 0,55*	1,05 ± 0,14*#	1,30 ± 0,01
RDW-CV (%)	14,18 ± 0,18*	13,3 ± 2,7#	13,11 ± 0,09

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — различия достоверны по сравнению с группой ГПК; # —  $p < 0,05$  — различия достоверны по сравнению со значениями до курса лечения.

вследствие повышенного содержания в крови острофазовых реактантов (в нашем исследовании — фибриноген, РКМФ и СМ) и изменением структурно-функциональных параметров (особенно индекса деформируемости) эритроцитов, агрегация которых также опосредуется фибриногеном [19, 22, 28, 29, 33].

Исходное состояние вязкости плазмы у пациентов с атеросклерозом характеризовалось ее возрастанием во всем изучаемом диапазоне скоростей сдвига, т. е. развивалась и ее гипервязкость (табл. 3). Применение в комплексном лечении препарата неорондекс сопровождалось «выравниванием» значений вязкости как цельной крови, так и плазмы. Отмечали статистически значимое по сравнению с исходными значениями снижение вязкости крови, хотя и остающееся повышенным при низкой скорости сдвига по сравнению с ГПК. Установлена также нормализация индексов деформируемости и агрегации эритроцитов.

Таким образом, переливание препарата неорондекс сопровождалось достоверным улучшением реологических свойств плазмы крови во всем изучаемом диапазоне скоростей сдвига,

что коррелировало как с улучшением гемостазиологической, так и клинической картины течения заболевания.

### ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование показало, что у пациентов с распространенным атеросклерозом отмечается развитие хронического ДВС крови, осложняемого синдромом гипервязкости крови и плазмы в сочетании с признаками синдрома эндогенной интоксикации.
2. Исследование реологических свойств крови при различных заболеваниях требует более тщательного методического подхода, как к постановке самих исследований, так и к интерпретации получаемых результатов. Стандартизацию изучаемых образцов крови по содержанию в них фибриногена и гематокрита можно рассматривать как наиболее адекватную с методической точки зрения. Весьма перспективным представляется исследование роли повреждения клеточных компонентов системы гемостаза, обусловленного напряжением сдвига, в патогенезе гемостазиологических и реологических нарушений.

**Влияние плазмозаменивателя неорондекс на реологические параметры плазмы крови пациентов с распространенным атеросклерозом ( $\bar{X} \pm Sx$ ; n = 25)**

Параметр	До курса лечения	После курса лечения	Группа реологического контроля (n = 19)
Вязкость (сПз) в диапазоне скоростей сдвига			
200 с <sup>-1</sup>	4,30 ± 0,44*	1,81 ± 0,46*#	3,20 ± 0,07
150 с <sup>-1</sup>	5,57 ± 0,08*	2,69 ± 0,23*#	3,85 ± 0,03
100 с <sup>-1</sup>	6,05 ± 0,02	3,03 ± 0,21*#	4,19 ± 0,11
50 с <sup>-1</sup>	9,71 ± 1,40*	3,82 ± 0,15*#	5,18 ± 0,14
20 с <sup>-1</sup>	10,32 ± 1,32*	4,03 ± 0,02*#	5,80 ± 0,01

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — различия достоверны по сравнению с ГРК; # —  $p < 0,05$  — различия достоверны по сравнению со значениями до курса лечения.

3. Применение препарата неорондекс в комплексном лечении пациентов с распространенным атеросклерозом, осложненным развитием ДВС крови, является адекватным патогенетическим средством коррекции вышеназванных реологических и гемостазиологических нарушений.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Акт. пробл. разраб. и произв. кровезамен. и консервантов крови: Матер. междунар. конф./Под ред. В. М. Царенкова, П. Т. Петрова, Е. П. Иванова, В. Н. Гапановича, М. П. Лапковского. — Минск, 28 ноября — 1 декабря 1994 г.: ИИИ Минэкономки Республики Беларусь. — Минск, 1994. — 114 с.
2. Аронов Д. М. Современные методы лечения атеросклероза//Тер. арх. — 1997. — № 11. — С. 75–81.
3. Балуда В. П. Внутрисосудистое свертывание крови компонент патогенеза различных заболеваний//Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1977. — № 2. — С. 3–13.
4. Высоцкая В. Г., Лобкова Т. Н., Тхуан Ван Хоанг. Реологические свойства крови при нарушениях мозгового кровообращения ишемического характера//Реологические исследования в медицине: Сб. научн. тр.: М., 1997. — Вып. 1. — С. 33–40.
5. Гапанович В. Н., Петров П. Т., Царенков В. М. и соавт. Плазмозамещающее средство, корректор гемодинамических нарушений — неорондекс. Патент РФ по заявке № 505 9206 от 07.06.94 (приоритет от 19.08.92) — положительное решение.
6. Задионченко В. С., Батырова К. М., Кузнецова Е. И., Ибрагимова В. В. Возможности лечебной коррекции нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и реологии крови у больных ишемической болезнью сердца//Кардиология. — 1996. — № 5. — С. 22–26.
7. Захарченко В. Н., Люсов В. А., Ларионов С. М., Белусов Ю. Б. Измерение вязкости крови вискозиметром со свободно плавающим цилиндром//Лаб. дело. — 1971. — № 11. — С. 662–664.
8. Зинчук В. В. Значение деформируемости эритроцитов в организме//Мед. новости. — 1998. — № 4. — С. 14–16.
9. Иванов Е. П. Руководство по гемостазиологии. — Минск: Беларусь, 1991. — 302 с.
10. Иванов Е. П., Стельмах И. А. Диагностика диссеминированного внутрисосудистого свертывания при ишемической болезни сердца//Здравоохран. Белоруссии. — 1985. — № 9. — С. 24–29.
11. Иванов Е. П., Иванова Н. С. Клинико-лабораторная диагностика диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и синдромов, им обусловленных//Лаб. дело. — 1987. — № 10. — С. 749–753.
12. Инструментальные методы исследования в кардиологии (Руководство)/Под ред. Сидоренко Г. И.: Минск, 1994. — 272 с.
13. Костин Г. М., Кольцов Е. В., Лужников Е. А., Фирсов Н. Н. Гемореологическое обоснование трансфузионной терапии при острых экзогенных интоксикациях//Пробл. гематол. и перел. крови. — 1981. — № 10. — С. 37–41.
14. Кочетыгов Н. И. Кровезаменители при кровопотере и шоке. — Л.: Медицина, 1984. — 160 с.
15. Кручинский Н. Г., Остапенко В. А., Тепляков А. И. и соавт. Влияние кровезаменителя неорондекса на клеточно-гуморальную регуляцию системы гемостаза у пациентов с распространенным атеросклерозом//Гематол. Трансфузиол. — 1997. — Т. 42. — № 4. — С. 20–21.

16. Кручинский Н. Г., Тепляков А. И., Гапанович В. Н. и соавт. Влияние препаратов «Неорондекс» и «Реомакродекс» на систему гемостаза у больных атеросклерозом//Здравоохранение. — 1998. — № 5. — С. 48–51.
17. Кручинский Н. Г., Тепляков А. И., Гапанович В. Н., Петров П. Т. Влияние реологических свойств, крови на течение ишемии у пациентов с атеросклерозом//Матер. научно-практ. конф. «Совершенствование трансфузиологической помощи в Республике Беларусь. Разработка, экспер. изуч. и клинич. примен. препарата «Неорондекс»/Под. ред. д. м. н. В. А. Остапенко, к. м. н. Н. Г. Кручинского, к. м. н. В. Н. Гапановича. — Могилев, 24–27 мая 1994 г.: ИПП Госэкономплана Республики Беларусь. — Могилев, 1994. — С. 74–76.
18. Кунцевич Г. И., Виленкина М. Н., Виленкин Б. Я. Диагностическая значимость особенностей течения крови вблизи стеноза. Опыты на моделях//Кардиология. — 1991. — № 4. — С. 81–84.
19. Левтов В. А., Регирер С. А., Шадрин Н. Х. Реология крови. — М.: Медицина, 1982.
20. Матер. научно-практ. конф. «Совершенствование трансфузиологической помощи в Республике Беларусь. Разработка, экспер. изуч. и клинич. примен. препарата «Неорондекс»/Под. ред. д. м. н. В. А. Остапенко, к. м. н. Н. Г. Кручинского, к. м. н. В. Н. Гапановича. — Могилев, 24–27 мая 1994 г.: ИПП Госэкономплана Республики Беларусь. — Могилев, 1994. — 170 с.
21. Петров П. Т., Гапанович В. Н., Царенков В. М. и соавт. Способ деструкции высокомолекулярного декстрана. Патент РФ по заявке № 5057424 от 29.12.93 (приоритет от 31.07.92) — положительное решение.
22. Фермилен Ж., Ферстрате М. Гемостаз: Пер. с франц. — М.: Медицина. — 1984. — 192 с.
23. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств Российской Федерации (формулярная система). Выпуск IV. — М.: «Эхо», 2003. — 928 с.
24. Фибринолиз: современные фундаментальные и клинические концепции: Пер. с англ./Под ред. П. Дж. Гаффни, С. Балкув-Улютина. — М.: Медицина, 1982. — 240 с.
25. Филатов А. Н., Баллюзек Ф. В. Управляемая гемодилюция. — Л.: Медицина, 1972. — 210 с.
26. Чазов Е. И. Возможности консервативной терапии ИБС. Успехи и разочарования//Тер. архив. — 1995. — № 9. — С. 3–9.
27. Belder A. N. Dextran. — Pharmacia LEO Therapeutics Uppsala, Sweden: The 2-nd Ed. — Uppsala, 1990. — 110 p.
28. Dippel K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor. 1st Edition. — Germany: Boehringer Mannheim, 1986. — 150 p.
29. Ditenfass L., Julian D., Miller J. Whole blood viscosity as determinant of cardiac hypertrophy in systemic hypertension//Amer. J. Cardiol. — 1984. — Vol. 54. — P. 592–595.
30. Rubsamen K., Hornberger W., Kirchengast M. Inhibition of arterial thrombus formation in two canine models: comparison of ancrod, a fibrinogen-depleting agent, the thrombin inhibitor — hirudin, and the glycoprotein IIb/IIIa-receptor antagonist Ro 43-8857//Thromb. Haemost. — 1995. — Vol. 74. — № 5. — P. 1353–1360.
31. Transfer Process in Biomedical Problems: International School-Seminar/Red. Acad. Z. P. Sulman. — Minsk, Belarus, 15–21 May 1995: Book of Abstracts: Ed. Luikov Heat & Mass Transfer Inst. Acad. Sc. Republic Belarus. — Minsk, 1995. — 130 p.
32. Tietz N. W. Clinical Guide to Laboratory Tests. — Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sidney, Tokyo: W. B. Saunders Company, 1983. — 480 p.
33. Verstraete M., Vermeylen J. Thrombosis. — Belgium: University of Leuven, 1986. — 333 p.
34. Volk P., Herman C. J. Biology of disease. Leukocyte function//Lab. Invest. — 1987. — Vol. 57. — P. 127–137.
35. Wu K. K., Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis//Annu. Rev. Med. — 1996. — Vol. 47. — P. 315–331.