



СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В УСЛОВИЯХ АЛИМЕНТАРНОЙ ДЕПРИВАЦИИ ПРОТЕИНА

Волощук О. Н., Копыльчук Г. П.

Институт биологии, химии и биоресурсов Черновицкого национального университета имени Юрия Федьковича (г. Черновцы, Украина)

THE STATE OF HEMOSTASIS SYSTEM IN RATS WITH TOXIC HEPATITIS UNDER THE CONDITIONS OF ALIMENTARY DEPRIVATION OF PROTEIN

Voloshchuk O. N., Kopylchuk G. P.

Institute of Biology, Chemistry and Bioresources of Chernovtsi national university named by Yurii Fedkovych, Biochemistry and biotechnology department (Chernovtsi, Ukraine)

Для цитирования: Волощук О. Н., Копыльчук Г. П. Состояние системы гемостаза при токсическом гепатите в условиях алиментарной депривации протеина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;150(2): 82–88.

For citation: Voloshchuk O. N., Kopylchuk G. P. The state of hemostasis system in rats with toxic hepatitis under the conditions of alimentary deprivation of protein. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;150(2): 82–88.

Волощук

Оксана Николаевна

Voloshchuk Oksana N.

o.voloshchuk@chnu.edu.ua

Волощук О. Н. — доцент кафедры биохимии и биотехнологии

Копыльчук Г. П. — профессор кафедры биохимии и биотехнологии

Voloshchuk O. N. — docent of the Biochemistry and biotechnology department

Kopylchuk G. P. — professor of the Biochemistry and biotechnology department

Резюме

В работе проведена оценка показателей системы гемостаза у крыс с ацетаминофен-индуцированным гепатитом в условиях алиментарной депривации протеина.

Исследования проведены на 4 группах животных: 1 — контроль; 2 — крысы, содержащиеся на низкопротеиновом рационе; 3 — крысы с острым ацетаминофен-индуцированным гепатитом, содержащиеся на полноценном рационе; 4 — крысы с ацетаминофен-индуцированным гепатитом, содержащиеся в условиях алиментарной депривации протеина.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена определяли оптическим методом на полуавтоматическом коагулометре HUMACLOT Junior (Human GmbH, Германия). Содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) исследовали с помощью тест-системы «РФМК-тест», концентрацию D-димера в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Показано, что у белок-дефицитных животных наблюдается увеличение протромбинового времени, при этом достоверных изменений других показателей системы гемостаза не наблюдается.

В то же время у животных с ацетаминофен-индуцированным гепатитом установлено достоверное увеличение АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени. При этом наблюдается накопление в крови фибриногена почти в 3 раза и РФМК в 1,5 раза выше контрольных значений при сохранении на уровне контроля концентрации D-димера. Наиболее выраженные изменения показателей системы гемостаза наблюдаются у животных с токсическим повреждением печени, содержащихся в условиях низкобелкового рациона. У крыс данной группы наблюдается снижение прокоагулянтного потенциала крови, на что указывает увеличение АЧТВ и протромбинового времени, а также гиперфибриногемия на фоне накопления РФМК.

Сделан вывод, что ацетаминофен-индуцированное повреждение печени сопровождается нарушениями системы гемостаза, максимально выраженными у белок-дефицитных животных. Установленное удлинение АЧТВ, ПВ, ТВ, увеличение содержания фибриногена и РФМК указывают на формирование состояния гипокоагуляции и риск развития кровоизлияний. Результаты исследований могут использоваться для биохимического обоснования и разработки оптимальной стратегии коррекции коагулопатий как последствий токсического повреждения печени.

Ключевые слова: ацетаминофен-индуцированный гепатит, алиментарная депривация протеина, показатели системы гемостаза

Summary

The hemostasis system indicators of rats with acetaminophen-induced hepatitis under the conditions of alimentary deprivation of protein were assessed in the research.

Research was conducted on 4 groups of animals: 1 — control; 2 — rats maintained on low-protein diet; 3 — rats with acute acetaminophen-induced hepatitis, maintained on full-value ration, 4 — rats with acute acetaminophen-induced hepatitis, maintained under the conditions of alimentary deprivation of protein.

The activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and fibrinogen concentration were determined by optical method on a semi-automated coagulometer HUMACLOT Junior (Human GmbH, Germany). The content of soluble fibrin-monomer complexes (SFMC) was assessed using the "RFMK test" test system; the serum D-dimer concentration was determined by enzyme immunoassay.

Our study established an increase of prothrombin time in protein-deficient animals, while in other parameters of the hemostasis system significant changes were not detected.

Meanwhile, a significant increase of APTT, prothrombin and thrombin time is established in animals with acetaminophen-induced hepatitis. At the same time, the results of this study suggest that the accumulation of blood fibrinogen and SFMC is higher in almost 3 and 1.5 times respectively compared to control values, on the background of maintaining of the D-dimer concentration at the control level. The most pronounced changes of hemostatic system are observed in animals with toxic liver damage, which contained on a low protein diet. A decrease of procoagulant blood potential was established in rats of this group that was shown by increase of APTT, prothrombin time and also of hyperfibrinogenemia on the background of the accumulation of SFMC.

In conclusion, acetaminophen-induced liver damage is accompanied by disorders of the hemostasis system, which are most pronounced in protein-deficient animals. The established elongation of APTT, PT, TT and the increasing of fibrinogen and SFMC contents indicate the formation of the hypocoagulation state and risk of hemorrhage. The results of the research can be used for biochemically substantiate and the development of optimal strategy for the correction of coagulopathies as consequences of toxic liver damage.

Key words: acetaminophen-induced hepatitis, alimentary deprivation of protein, indicators of hemostasis system

Введение

На сегодня известно, что для пациентов с заболеваниями печени характерно сложное расстройство гемостаза, вторичное по отношению к основному заболеванию [1, 2]. Такое нарушение является закономерным, учитывая роль печени в гемостазе – она синтезирует большинство факторов коагуляции, а также белки, участвующие в фибринолизе [3]. Кроме того, в печени синтезируется тромбопоэтин, ответственный за производство тромбоцитов из мегакариоцитов. При гепатопатологиях могут наблюдаться изменения на всех этапах гемостаза вследствие синтетической дисфункции печени либо портальной гипертензии [4, 5]. В тоже время пациенты с острыми или хроническими повреждениями печени могут находиться в состоянии "гемостатического равновесия", являющегося результатом сопутствующих изменений гемостатических путей [6]. Так, синтетическая дисфункция печени и нарушение производства как анти-, так и прокоагулянтов, уравновешивают друг друга. Поэтому система гемостаза при заболеваниях

печени сохраняется в относительно сбалансированном состоянии [7]. Однако гемостатический баланс при заболеваниях печени относительно нестабилен, о чем свидетельствует появление как кровотечений, так и тромботических осложнений у значительной части заболевших [8]. Поэтому профилактика тромботических и геморагических осложнений у пациентов с заболеваниями печени крайне необходима, при этом понимание механизмов коагулопатии при заболеваниях печени является важным для разработки оптимальной стратегии диагностики и лечения кровопотерь и тромбозов.

В литературе отсутствуют данные об особенностях функционирования системы гемостаза при токсических гепатитах и сопутствующей белково-энергетической недостаточности, поэтому целью нашей работы была оценка состояния системы гемостаза у крыс с ацетаминофен-индуцированным гепатитом в условиях алиментарной депривации протеина.

Материалы и методы

Исследования проводили на белых нелинейных крысах массой 90–100 г и возрастом 2–2,5 месяца. Работу с животными проводили с учетом положений Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг.

Крыс содержали по одной в пластмассовых клетках с песчаной подстилкой, доступ к воде *ad libitum*. Нормирование суточного рациона проводили

с учетом принципа парного питания. Исследования проводили на 4 группах животных: 1 – контроль (К); 2 – крысы, содержащиеся на низкопротеиновом рационе (НПР); 3 – крысы с острым ацетаминофен-индуцированным гепатитом, содержащиеся на полноценном рационе (Г); 4 – крысы с ацетаминофен-индуцированным гепатитом, содержащиеся в условиях дефицита белка в рационе (НПР+Г).

Рисунок 1.
АЧТВ в условиях ацетаминофен-индуцированного гепатита на фоне алиментарной депривации протеина

Примечание:

* – достоверная разница по сравнению с контрольной группой (тут и далее)

Легенда: К – контроль

НПР – низкопротеиновый рацион

Г – ацетаминофен-индуцированный гепатит

НПР+Г – ацетаминофен-индуцированный гепатит на фоне алиментарной депривации протеина

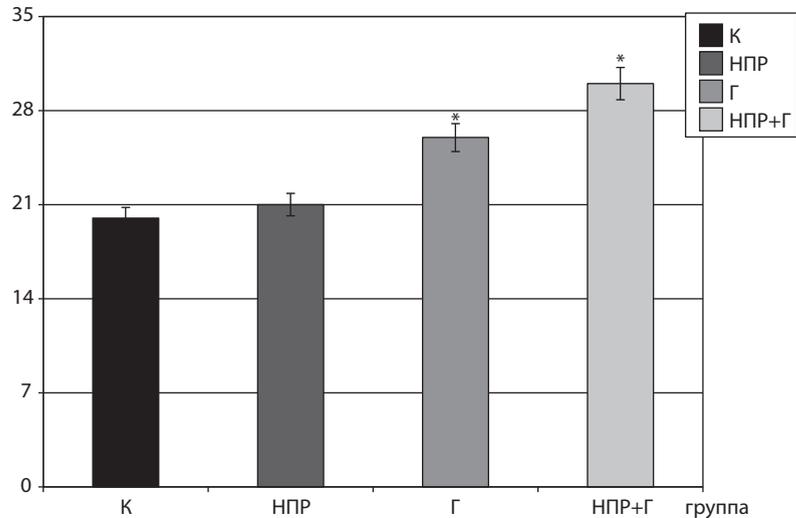
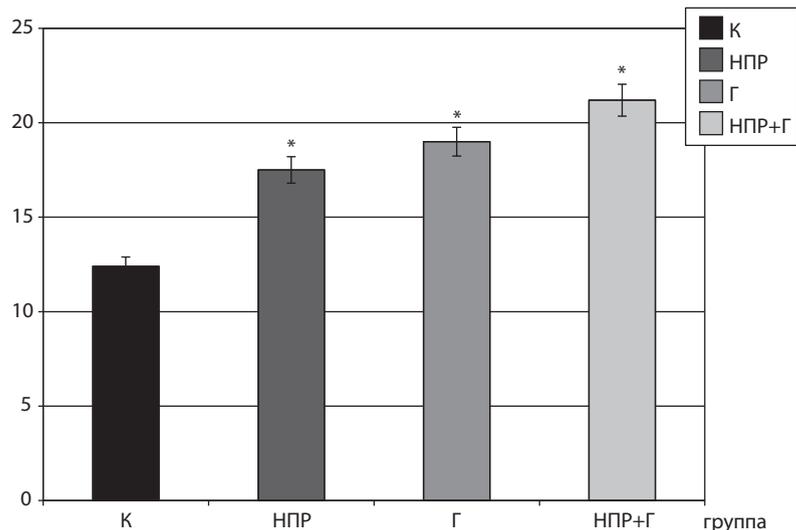


Рисунок 2.

Протромбиновое время в условиях ацетаминофен-индуцированного гепатита на фоне алиментарной депривации протеина



Животные 1-й и 3-й группы на протяжении 28 суток получали рацион, включающий 14% белка (в виде казеина), 10% жиров и 76% углеводов, сбалансированный по всем нутриентам [9]. Животные 2-й и 4-й группы получали изоэнергетический рацион, содержащий 4,7% белка, 10% жиров, 85,3% углеводов.

После четырехнедельного содержания крыс на экспериментальной диете моделирование ацетаминофен-индуцированного гепатита осуществляли путем введения *per os* ацетаминофена в дозе 1 г/кг массы животных в 2% крахмальной взвеси на протяжении 2 дней с помощью специального зонда [10]. Забор крови осуществляли из хвостовой вены крыс на 31 сутки эксперимента.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена

определяли оптическим методом на полуавтоматическом коагулометре. При определении протромбинового времени использовали тест-систему «HemoStat Thromboplastin – SI», при определении тромбинового времени – тест-систему «HemoStat Thrombin Time» (Германия). Содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) исследовали с помощью тест-системы «РФМК-тест» (Россия). Концентрацию D-димера в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью диагностического набора «D-dimer ELISA» (Германия).

Статистическую значимость полученных результатов биохимических анализов оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни с применением программы обработки статистических данных «Statistica 6.0».

Результаты

Результаты проведенных исследований показали, что у белок-дефицитных животных не наблюдается достоверных изменений показателя АЧТВ (рис. 1),

тромбинового времени (рис. 4), содержания фибриногена (рис. 3), РФМК (рис. 5) и D-димера (рис. 6) по сравнению с показателями контрольной группы. При

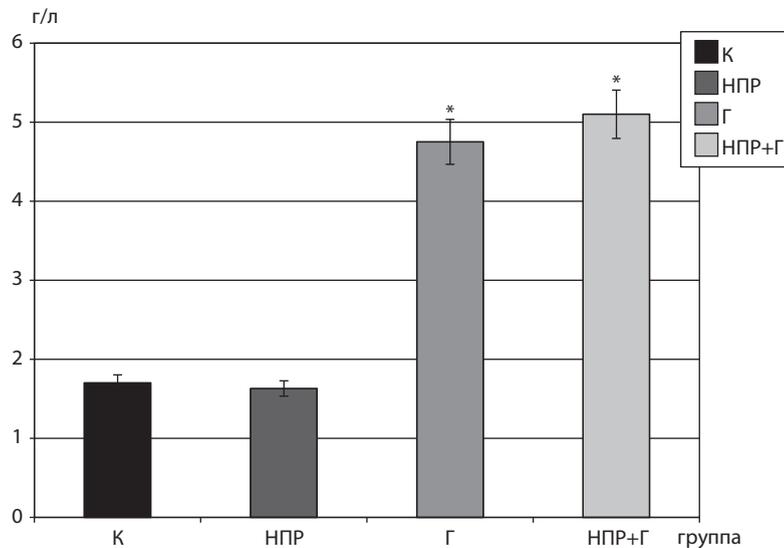


Рисунок 3. Содержание фибриногена в крови в условиях ацетаминофен-индуцированного гепатита на фоне алиментарной депривации протеина

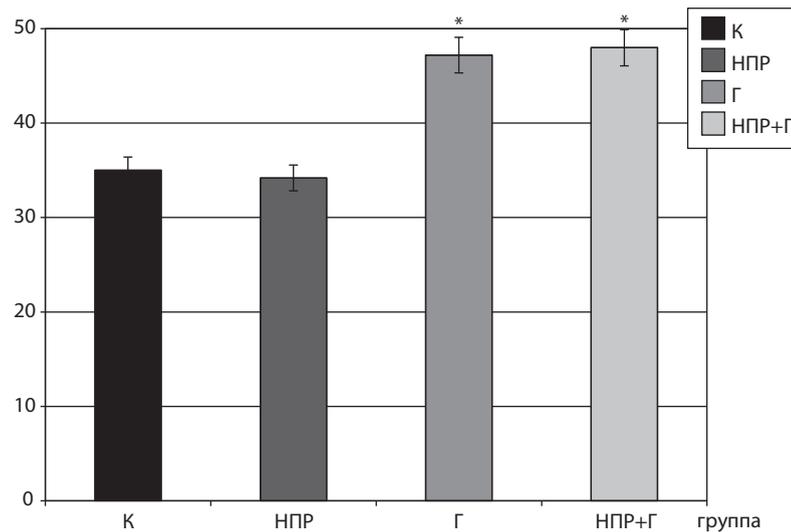


Рисунок 4. Тромбиновое время в условиях ацетаминофен-индуцированного гепатита на фоне алиментарной депривации протеина

этом у крыс, содержащихся в условиях низкобелкового рациона, установлено увеличение протромбинового времени в 1,4 раза по сравнению с контролем (рис. 2).

В то же время у животных с ацетаминофен-индуцированным гепатитом установлено достоверное увеличение АЧТВ (рис. 1), протромбинового (рис. 2) и тромбинового времени (рис. 4). При этом наблюдается накопление в крови фибриногена почти в 3 раза (рис. 3) и РФМК в 1,5 раза (рис. 5) выше контрольных значений при сохранении на уровне контроля концентрации D-димера (рис. 6).

Наиболее выраженные изменения показателей системы гемостаза наблюдаются у животных с токсическим повреждением печени, содержащихся в условиях низкобелкового рациона. У крыс данной группы наблюдается снижение прокоагулянтного потенциала крови, на что указывает увеличение АЧТВ (рис. 1) и протромбинового времени (рис. 2). Установленная гиперфибриногенемия (рис. 3) на фоне накопления РФМК (рис. 5) указывает на наличие в крови функционально неактивного фибриногена и развитие острофазного ответа.

Обсуждение

Для определения характера изменений в системе коагуляционного гемостаза используют скрининговый тест АЧТВ, позволяющий оценить не только фазу образования протромбиназы, но и функциональное состояние факторов II, V, VIII, IX, X, XI, XII, задействованных во внутреннем пути активации гемостаза [2, 11]. Следует отметить, что тест АЧТВ отражает дефицит коагуляционных факторов (кроме VII и XIII) и его значение увеличивается при

значительном снижении их содержания. Вероятно, установленное нами увеличение АЧТВ у животных с токсическим гепатитом, максимально выраженное у крыс с токсическим повреждением печени, содержащихся в условиях низкобелкового рациона, указывает на дефицит факторов коагуляции, задействованных в образовании протромбиназы. Установленные изменения АЧТВ указывают на тенденцию к формированию состояния гипокоагуляции.

Рисунок 5.
Содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов в сыворотке крови крыс в условиях ацетаминофен-индуцированного гепатита на фоне алиментарной депривации протеина

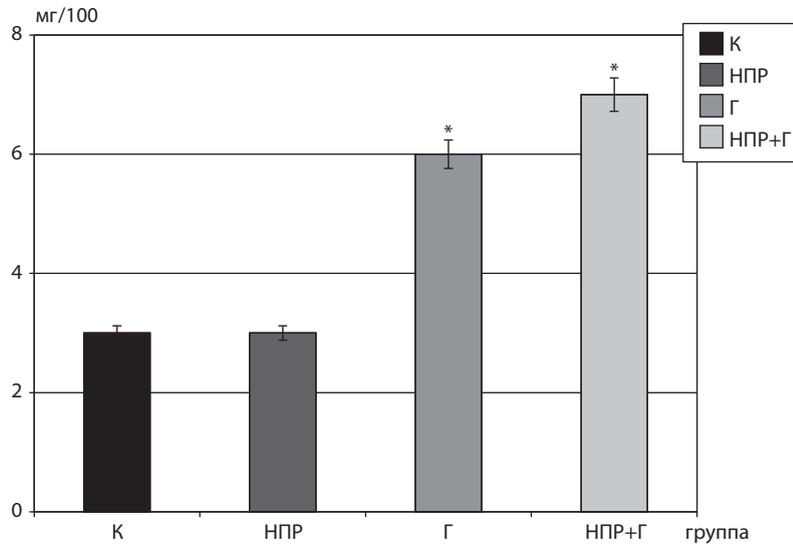
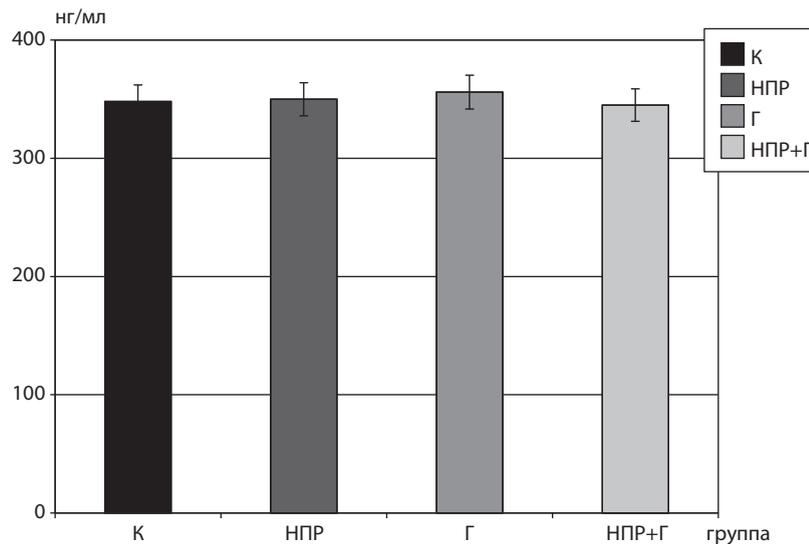


Рисунок 6.
Содержание D-димера в сыворотке крови крыс в условиях ацетаминофен-индуцированного гепатита на фоне алиментарной депривации протеина



Для более подробной оценки состояния системы коагуляционного гомеостаза на всех его последовательных каскадных этапах (I этап – образование протромбиназы, II этап – образование тромбина, III этап – образование фибрина) определяют соответствующие показатели.

Для оценки характера изменений на I и II этапе коагуляционного гемостаза определяют протромбиновое время, характеризующее активность протромбинового комплекса (факторов VII, V, X, и, собственно, протромбина – фактора II) [12]. Установленное нами удлинение протромбинового времени у белок-дефицитных животных при сохранении на уровне контроля других показателей гемостаза, вероятно, указывает на изолированный дефицит фактора VII, влияющего только на показатель протромбинового времени [13]. Выраженное удлинение протромбинового времени у животных с токсическим повреждением печени и на фоне сопутствующей белковой недостаточности отражает дефицит витамин-К-зависимых факторов коагуляции (II, VII, V, X) и подтверждает развитие состояния гипокоагуляции. Вероятно, у крыс в условиях

ацетаминофен-индуцированного гепатита на фоне депривации протеина наблюдается формирование К-дефицитного состояния вследствие показанного нами нарушения желчеобразующей функции печени [14] с последующим нарушением всасывания липофильных витаминов. Кроме того, нарушение способности усваивать витамин К наблюдается при холестатических повреждениях печени, что характерно для белок-дефицитных крыс с ацетаминофен-индуцированным гепатитом [15]. Известно, что накопление функционально неактивных К-зависимых факторов коагуляции сопровождается снижением прокоагулянтного потенциала системы свертывания крови [16].

Для определения характера изменений на III этапе коагуляционного гемостаза определяют концентрацию фибриногена и тромбиновое время. Фибриноген в крови находится в растворимом виде, превращаясь в фибрин под действием протеазы тромбина и фактора XIIIa [17]. Установленное нами выраженное увеличение содержания фибриногена в крови животных с токсическим гепатитом при различных режимах белкового питания, вероятно,

объясняется воспалительными процессами в поврежденной ацетаминофеном печени, поскольку фибриноген является белком острой фазы [18]. В тоже время удлинение тромбинового времени у животных указанных групп указывает на отсутствие склонности к формированию тромбов. Вероятно, удлинение тромбинового времени связано с накоплением в крови функционально неактивного фибриногена либо наличием в крови больших количеств растворимых фибрин-мономерных комплексов и/или продуктов деградации фибриногена. Установленное нами накопление РФМК в крови животных с токсическим повреждением печени, а также сопутствующей белковой недостаточностью, подтверждает наличие в крови функционально неактивного фибриногена и свидетельствует об отсутствии состояния гиперкоагуляции. В тоже время нами установлено сохранение у животных всех экспериментальных групп на уровне контроля

показателей концентрации D-димера, маркера состояния системы фибринолиза и наличия склонности к тромбообразованию [19]. D-димер является продуктом деградации нерасстворимого фибрина под действием пламина, при этом сохранение его содержания в пределах контроля также указывает на отсутствие синдрома гиперкоагуляции.

Итак, ацетаминофен-индуцированное повреждение печени сопровождается нарушениями системы гемостаза, максимально выраженными у белок-дефицитных животных. Установленное удлинение АЧТВ, ПВ, ТВ, увеличение содержания фибриногена и РФМК указывают на формирование состояния гипокоагуляции и риск развития кровоизлияний. Результаты исследований могут использоваться для биохимического обоснования и разработки оптимальной стратегии коррекции коагулопатий как последствий токсического повреждения печени.

Литература

1. Potze W., Porte R. J., Lisman T. Management of coagulation Abnormalities in liver disease // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. – 2015. – Vol. 9, № 1. – P. 103–114.
2. Tripathi G.K., Katara A. A., Awasthi S. V., Srivastava S. V. Correlation of coagulation profile in liver disease patients in a tertiary care hospital // *Int J Cur Res Rev*. – 2016. – Vol. 8, № 8. – P. 1–3.
3. Schadena E., Saner F. H., Goerlinger K. Coagulation pattern in critical liver dysfunction // *Curr Opin Crit Care*. – 2013. – Vol. 19. – P. 19:00–0000 DOI:10.1097/MCC.0b013e32835ebb52.
4. Lisman T., Kwaan H. C. Hemostatic Dysfunction in Liver Diseases // *Semin Thromb Hemost*. – 2015. – Vol. 41, № 5. – P. 445–446.
5. Lisman T., Caldwell S. H., Burroughs A. K. et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: The ups and downs // *Journal of Hepatology*. – 2010. – Vol. 53. – P. 362–371.
6. Andriulli A., Tripodi A., Angeli P. et al. Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference // *Digestive and Liver Disease*. – 2016. – Vol. 48. – P. 455–467.
7. Northup P.G., Caldwell S. H. Coagulation in Liver Disease: A Guide for the Clinician // *Clinical gastroenterology and hepatology*. – 2013. – Vol. 11. – P. 1064–1074.
8. Lisman T., Porte R. J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – P. 878–885.
9. Волощук О.Н., Копыльчук Г.П., Кадайская Т.Г. Состояние системы энергообеспечения митохондрий печени в условиях алиментарной депривации протеина // *Вопр. питания*. – 2014. – Т. 83, № 3. – С. 12–16.
10. Voloshchuk O.N., Kopylchuk G. P. The Peculiarities of the Structural and Functional State of the Cytochrome Component of the Liver Mitochondrial Respiratory Chain under Conditions of Acetaminophen-Induced Hepatitis on the Background of Alimentary Protein Deprivation // *Biophysics*. – 2015. – Vol. 60, № 3. – P. 420–424.
11. Devrajani B.R., Talpur M. A. A., Atta-ur-Rahman A. et al. Coagulopathies in Patients with Liver Cirrhosis // *World Applied Sciences Journal*. – 2012. – Vol. 17, № (1). – P. 01–04.
12. Tripodi A., Caldwell S. H., Hoffman M. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2007. – Vol. 26. – P. 141–148.
13. Shah S.N., Trupti J. Coagulation profile in liver disease—a study of 100 cases // *Gujarat medical journal*. – 2014. – Vol. 69, № 1. – P. 37–40.
14. Копыльчук Г.П., Волощук О.Н. Моделирование ацетаминофен-индуцированного нарушения желчеобразующей функции печени в условиях алиментарной депривации протеина // *Биомедицина*. – 2015. – № 2. – С. 30–36.
15. Voloshchuk O.N., Kopylchuk G.P., Buchkovskaia I. M. Activity of the marker liver enzymes under the conditions of toxic hepatitis and alimentary deprivation of protein // *Experimental & clinical gastroenterology*. – 2014. – Vol. 108, № 8. – P. 96–100.
16. Saja M.F., Abdob A. A., Sana F. M. et al. The coagulopathy of liver disease: does vitamin K help? // *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 10–17.
17. Groeneveld D.J., Adelmeijer J., Hugenholtz G. C. G. et al. Ex vivo addition of fibrinogen concentrate improves the fibrin network structure in plasma samples taken during liver transplantation // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 13. – P. 2192–2201.
18. Tennent G.A., Brennan S. O., Stangou A. J. et al. Human plasma fibrinogen is synthesized in the liver // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, № 5. – P. 1971–1974.
19. Tripodi A. D-Dimer Testing in Laboratory Practice // *Clinical Chemistry*. – 2011. – Vol. 57, № 9. – P. 1256–1262.

Reference

1. Potze W, Porte R. J., Lisman T. Management of coagulation Abnormalities in liver disease // Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.– 2015.– Vol. 9, № 1.– P. 103–114.
2. Tripathi G.K., Katara A. A., Awasthi S. V., Srivastava S. V. Correlation of coagulation profile in liver disease patients in a tertiary care hospital // Int J Cur Res Rev.– 2016.– Vol. 8, № 8.– P. 1–3.
3. Schadena E., Sanerb F. H., Goerlinger K. Coagulation pattern in critical liver dysfunction // Curr Opin Crit Care.– 2013.– Vol. 19.– P. 19:00–0000 DOI:10.1097/MCC.0b013e32835ebb52.
4. Lisman T, Kwaan H. C. Hemostatic Dysfunction in Liver Diseases // Semin Thromb Hemost.– 2015.– Vol. 41, № 5.– P. 445–446.
5. Lisman T, Caldwell S. H., Burroughs A. K. et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: The ups and downs // Journal of Hepatology.– 2010.– Vol. 53.– P. 362–371.
6. Andriulli A., Tripodi A., Angeli P. et al. Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference // Digestive and Liver Disease.– 2016.– Vol. 48.– P. 455–467.
7. Northup P.G., Caldwell S. H. Coagulation in Liver Disease: A Guide for the Clinician // Clinical gastroenterology and hepatology.– 2013.– Vol. 11.– P. 1064–1074.
8. Lisman T, Porte R. J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences // Blood.– 2010.– Vol. 116.– P. 878–885.
9. Voloshchuk O. N., Kopylchuk G. P., Badyak O. D. Activity Of The Liver Malate-Aspartate Shuttle Mitochondrial Enzymes In Rats Under The Conditions Of Alimentary Deficiency Of Protein. Fundamental medicine and biology. 2014;83 (3). p. 12–16.
10. Voloshchuk O.N., Kopylchuk G. P. The Peculiarities of the Structural and Functional State of the Cytochrome Component of the Liver Mitochondrial Respiratory Chain under Conditions of Acetaminophen-Induced Hepatitis on the Background of Alimentary Protein Deprivation // Biophysics.– 2015.– Vol. 60, № 3.– P. 420–424.
11. Devrajani B.R., Talpur M. A.A., Atta-ur-Rahman A. et al. Coagulopathies in Patients with Liver Cirrhosis // World Applied Sciences Journal.– 2012.– Vol. 17, № (1).– P. 01–04.
12. Tripodi A., Caldwell S. H., Hoffman M. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease // Aliment Pharmacol Ther.– 2007.– Vol. 26.– P. 141–148.
13. Shah S.N., Trupti J. Coagulation profile in liver disease-a study of 100 cases // Gujarat medical journal.– 2014.– Vol. 69, № 1.– P. 37–40.
14. Kopylchuk G. P., Voloshchuk O. N. Modeling of the acetaminophen-induced disturbances of the bile producing liver function under the conditions of alimentary deprivation of protein. Biomedicine. 2015;№2. p. 30–36.
15. Voloshchuk O.N., Kopyl'chuk G.P., Buchkovskaia I.M. Activity of the marker liver enzymes under the conditions of toxic hepatitis and alimentary deprivation of protein // Experimental & clinical gastroenterology.– 2014.– Vol. 108, № 8.– P. 96–100.
16. Sajaa M.F., Abdob A. A., Sana F. M. et al. The coagulopathy of liver disease: does vitamin K help? // Blood Coagulation and Fibrinolysis.– 2013.– Vol. 24, № 1.– P. 10–17.
17. Groeneveld D.J., Adelmeijer J., Hugenholtz G. C.G. et al. Ex vivo addition of fibrinogen concentrate improves the fibrin network structure in plasma samples taken during liver transplantation // Journal of Thrombosis and Haemostasis.– 2015.– Vol. 13.– P. 2192–2201.
18. Tennent G.A., Brennan S. O., Stangou A. J. et al. Human plasma fibrinogen is synthesized in the liver // Blood.– 2007.– Vol. 109, № 5.– P. 1971–1974.
19. Tripodi A. D-Dimer Testing in Laboratory Practice // Clinical Chemistry.– 2011.– Vol. 57, № 9.– P. 1256–1262.