

ВЛИЯНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

С. П. Крыжановский¹, Т. А. Кузнецова², Л. Н. Богданович³, В. Д. Головачева³

Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета¹;

ФГБУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. П. Сомова Сибирского отделения РАМН²; Медицинское объединение дальневосточного отделения РАН³; Владивосток, Россия

Изучено влияние полисахарида фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* на систему гемостаза в эксперименте и клинике. Установлено, что фукоидан при парентеральном введении мышам вызывал антикоагулянтный эффект и активацию системы фибринолиза, усиливавшиеся с увеличением кратности его введения.

Показано, что включение фукоидана в лечебный комплекс для больных ишемической болезнью сердца с лабораторными признаками внутрисосудистого тромбообразования способствовал статистически значимому снижению содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов и фибриногена в сыворотке крови.

Ключевые слова: гемостаз — ишемическая болезнь сердца — полисахариды из бурых водорослей — фукоиданы — антикоагулянты.

EFFECT OF POLYSACCHARIDES FROM BROWN ALGAE ON HEMOSTASIS IN EXPERIMENT AND CLINIC

S. P. Kryzhanovskiy¹, T. A. Kuznetsova², L. N. Bogdanovich³, V. D. Golovachova³

School of Biomedicine, Far Eastern Federal University¹; Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. P. Somov, Siberian Branch of RAMS²; Medical Association of Far Eastern Branch of RAS³; Vladivostok, Russia

We studied the effect of polysaccharide fucoidan from brown alga *Fucus evanescens* on hemostasis in experiment and clinic. We found that parenteral fucoidan administration to mice caused anticoagulant effect and fibrinolysis activation that amplified with increasing multiplicity of its introduction.

It was shown that inclusion of fucoidan in treatment complex for ischemic heart disease patients with laboratory signs of intravascular thrombosis promoted statistically significant reduction of soluble fibrin monomer complexes and fibrinogen level in serum.

Key words: hemostasis — ischemic heart disease — polysaccharides from brown algae — fucoidans — anticoagulants.

ВВЕДЕНИЕ

Полисахариды из бурых водорослей, в частности сульфатированные полисахариды (фукоиданы), несут огромный потенциал фармакологической активности. В экспериментах на мышах нами показаны иммуномодулирующие, противовоспалительные, гепатопротекторные, гиполипидемические и др. свойства фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* [1–3], а также установлены некоторые механизмы его антикоагулянтной и антитромботической активности [4–7]. На основе фукоидана разработана биологически активная добавка к пище (БАД), разрешенная к применению в РФ, содержащая помимо фукоидана

и альгинат кальция [8]. В клинических исследованиях продемонстрированы иммуномодулирующее, гиполипидемическое и гепатопротекторное действия этой БАД [9, 10].

С учетом антикоагулянтной и антитромботической активности фукоидана представляет интерес оценка клинической эффективности БАД на основе полисахаридов из бурых водорослей при включении его в лечебный комплекс заболеваний сердечно-сосудистой системы. Важная роль в патогенезе этих заболеваний принадлежит нарушениям сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Так, при ишемической болезни сердца (ИБС) и при гипертонической болезни (ГБ) особого внимания заслуживает реологическая и коа-

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Кузнецова Татьяна Алексеевна — д.м.н., руководитель лаборатории иммунологии ФГБУ НИИЭМ им. Г. П. Сомова СО РАМН.

Адрес: 690087, Россия, Владивосток, ул. Сельская, д. 1.

E-mail: takuznets@mail.ru

Статья поступила 7.11.2013, принята к печати 30.05.2014.

гуляционная дестабилизация крови с учетом их значения в патогенезе инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Нарушения в свертывающей, анти-свертывающей и фибринолитической системах крови при этих заболеваниях могут проявляться в виде гипер- или гипокоагуляции с депрессией или чрезмерной активностью фибринолиза. Наиболее частым вариантом диспропорции между антисвертывающей и свертывающей системами может быть гиперкоагуляция, сочетающаяся с депрессией фибринолиза. Это особенно опасно при наличии таких факторов риска как атеросклероз, повышенная агрегационная способность тромбоцитов и замедление кровотока [11–15]. В некоторых исследованиях было показано, что при артериальной гипертензии (вне зависимости от генеза) исходные показатели эндотелиально-тромбоцитарного звена системы гемостаза характеризовались внутрисосудистой активацией кровяных пластинок в ответ на большинство известных физиологических агонистов агрегации — АДФ, адреналина, фибрина, коллагена [16, 17]. По данным этих авторов, у пациентов с ИБС отмечается тромбогенный сдвиг показателей гемостаза в сторону гиперкоагуляции, увеличение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов, наиболее выраженные при остром коронарном синдроме, что свидетельствует о наличии хронического внутрисосудистого свертывания крови. В свою очередь, нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза могут быть причиной сердечно-сосудистых заболеваний, ускоренного развития атеросклероза, клинически проявляться нарушениями коронарного, мозгового кровообращения, кровотока в периферических органах [12].

Целью работы явилось изучение влияния фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* на систему гемостаза в экспериментальных (при введении животным) и клинических условиях (оценка эффективности применения полисахаридов из бурых водорослей в составе БАД у пациентов с ИБС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использован фукоидан, выделенный методом горячей экстракции из бурой водоросли *Fucus evanescens*, имеющий молекулярную массу 30–40 кДа в освобожденном от белка виде [18].

Экспериментальные исследования осуществляли на мышах BALB/c массой 18–20 г. Фукоидан вводили мышам внутрибрюшинно однократно либо ежедневно в течение 10 дней в дозе 5 мг/кг, а также *per os* в дозе 50 мг/кг в течение 10 или 30 дней. Смесь образцов плазмы крови получали от группы из 10 животных. Контролем служила группа животных, получавших физиологический раствор при аналогичном способе введения.

Показатели свертывания у мышей исследовали в базовых коагуляционных тестах с определением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ) и протромбинового времени (ПВ). Систему фибринолиза исследовали в тесте спонтанного эуглобулинового лизиса (ФА), а также путем количественного определения плазминогена (ПГ) на основе гидролиза хромогенного субстрата. Определяли также уровень фибриногена (ФГ) в плазме.

Работа выполнена с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных работах [19]. Выведение животных из опыта осуществляли с использованием эфирного наркоза.

В рандомизированном исследовании, обеспечивающим случайное распределение на 3 группы, приняли участие 45 пациентов в возрасте от 45 до 70 (в среднем $61,0 \pm 1,3$) лет с диагнозом ИБС, прошедшие стационарное лечение в терапевтическом отделении и находившиеся на амбулаторном лечении в поликлиническом отделении МО ДВО РАН в период с 2009 по 2013 годы.

Критерии включения в исследование: возраст 45–70 лет; подтвержденный диагноз ИБС — стенокардия напряжения II–III функционального класса (ФК), изолированная или в сочетании с артериальной гипертензией, с гиперлипидемией; получающие базисную терапию; полное отсутствие статинотерапии ранее; проведение статинотерапии более 1 месяца до участия в исследовании; нерегулярный прием статинов малыми дозами (5 мг); наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: гетеро- или гомозиготная семейная гиперхолестеринемия; вторичная гиперхолестеринемия (гипотиреозидизм); непереносимость ингибиторов гидрокси-метилглутарил коэнзим-А-редуктазы; активные заболевания печени; почечная недостаточность (уровень креатинина более 220 мкмоль/л); подъем сегмента ST выше 1 мм; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК; сахарный диабет 1 или 2 типа; находящиеся на инсулинотерапии; перенесенный инфаркт миокарда менее чем за 3 месяца до исследования; нестабильная стенокардия; АД свыше 200/100 мм рт. ст.; наличие противопоказаний, нежелательных реакций, побочных эффектов и возможных взаимодействий гиполлипидемических средств с другими медикаментами, указанными в инструкциях к их применению.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов в 85,3% случаев диагностировали гипертоническую болезнь. У половины пациентов отмечалась ГБ II стадии, у 23,3% — ГБ I стадии, у 13,3% — ГБ III стадии. На втором месте по встречаемости находились заболевания органов пищеварения: в 40% случаев установлен хронический панкреатит, в 31% — хронический гастрит и гастродуоденит. У пациентов со стенокарди-

ей напряжения II ФК в 5,5% случаев диагностировали стеатогепатоз или стеатогепатит.

Пациенты, включенные в исследование, получали комбинированное медикаментозное лечение, включавшее базисную терапию: антитромбоцитарные препараты, метаболически нейтральные β -адреноблокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА); ситуационно — антагонисты кальция и нитраты. Дополнительно больные 1 группы получали БАД курсом 6 месяцев (по 2 капсулы дважды в день), пациенты 2 группы — аторвастатин в дозе 10 мг курсом 6 месяцев, пациенты 3 группы — БАД в сочетании с аторвастатином в дозе 10 мг.

Следует отметить, что у обследованных больных выявлено нарушение липидного профиля, в связи с чем в лечебный комплекс и были включены статины и БАД, гиполипидемическое действие которой было показано ранее в клинических условиях [9].

В качестве контроля обследовали 15 условно здоровых лиц соответствующего возраста (45–70 лет).

Комплекс лабораторного обследования больных включал определение 10 показателей системы гемостаза. Исследовали состояние системы коагуляционного гемостаза с определением АЧТВ, ТВ, ПВ, ФГ; определяли уровень первичных физиологических антикоагулянтов — антитромбин III (АТ-III); также исследовали содержание маркеров внутрисосудистой активации системы гемостаза — растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и фибринолитическую активность (ФА). Количественную оценку плотности образованного при свертывании крови сгустка проводили по ретракции кровяного сгустка. Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза осуществляли по показателям скорости и степени индуцированной агрегации тромбоцитов с использованием АДФ, коллагена, ристоцетина.

Исследование показателей плазменного гемостаза проводили на двухканальном коагулометре Coagulator

(Германия), тромбоцитарного гемостаза — на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов Биола 230 LA (Россия) с использованием наборов Технология-Стандарт и Ренам (Россия) в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием непараметрического Q-критерия Данна; клинические данные обрабатывали с помощью пакета программ Statistica-7. Для оценки значимости различий количественных признаков применяли непараметрический W-критерий Вилкоксона (для сравнения показателей до и после лечения). Для сравнения независимых групп (условно здоровые и больные) использовали критерий Манна-Уитни. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании динамики (15–180 минут) показателей гемостаза под влиянием однократного внутрибрюшинного введения мышам BALB/c фукоидана в дозе 5 мг/кг выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) трех- и четырехкратное увеличение времени свертывания в базовых коагуляционных тестах через 15 минут после инъекции, что свидетельствовало о развитии процессов гипокоагуляции. По истечении 30 минут время свертывания, регистрируемое в этих тестах, снижалось, и через 60 минут все показатели возвращались к контрольному уровню. Ежедневное в течение 10 дней внутрибрюшинное введение фукоидана вызывало более выраженную гипокоагуляцию. Пероральное в течение 10 или 30 дней введение фукоидана в дозе 50 мг/кг не приводило к значимому изменению показателей свертывания (рис. 1).

При десятикратном внутрибрюшинном введении фукоидана также выявлена активация фибринолиза ($p < 0,05$) с увеличением уровня плазминогена по срав-

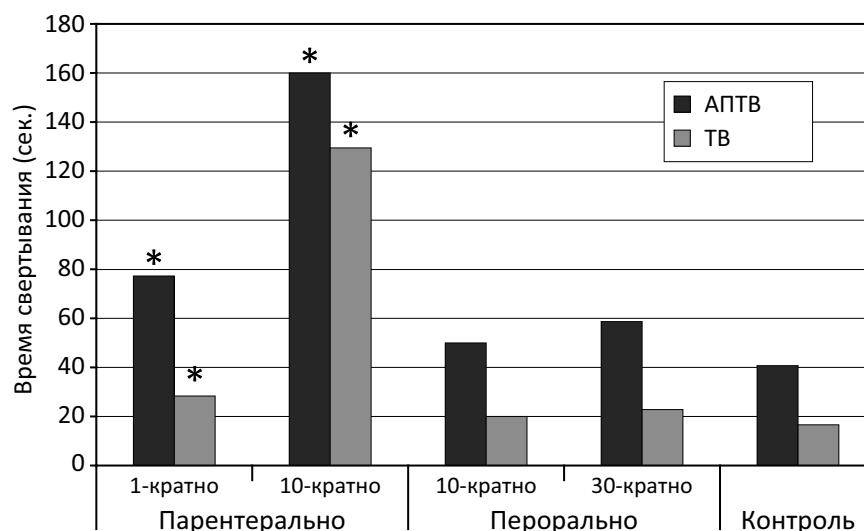


Рис. 1. Влияние фукоидана из *Fucus evanescens* на показатели гемостаза у 5 мышей BALB/c ($M \pm m$) в зависимости от кратности и способа введения.

* $p < 0,05$ — различия достоверны по сравнению с контролем (непараметрический Q-критерий Данна).

нению с контролем ($p < 0,05$). Уровень ФГ у животных при парентеральном введении фукоидана значимо не менялся ($p > 0,05$).

Таким образом, фукоидан из *Fucus evanescens* оказывал антикоагулянтный эффект при парентеральном введении животным, с увеличением кратности его введения развивалась более глубокая гипокоагуляция. Также фукоидан вызывал активацию системы фибринолиза, связанную с повышением плазминового потенциала, что является важной характеристикой препарата и позволяет рассматривать его как потенциальное средство с антикоагулянтной и антитромботической активностью.

Механизмы антикоагулянтной и антитромботической активности фукоидана из *Fucus evanescens* детально исследованы нами ранее [4–7]. Оценка его действия на систему гемостаза в клинических условиях представлена ниже.

Исследование параметров гемостаза у больных 1 группы, получавших БАД, по сравнению с показателями в группе условно здоровых лиц, не выявило нарушений плазменного звена гемостаза, однако отмечено повышение содержания РФМК ($p = 0,002$), являющихся маркерами тромбинемии, что характерно для активации свертывания крови. Уже через 1 месяц после приема БАД содержание РФМК снижалось ($p = 0,013$), а по истечении 3–6 месяцев достигало нормальных границ ($3,58 \pm 0,48$ мг% и $3,4 \pm 0,49$ мг%, соответственно). У больных этой группы выявлен также

сниженный по сравнению с контролем показатель ФА ($p = 0,028$). Через 6 месяцев приема БАД этот показатель значимо ($p = 0,017$) повышался (табл. 1).

При анализе гемостазиологических показателей до лечения у больных 2 группы выявлено повышенное содержание РФМК ($p = 0,012$), значимое повышение ПВ ($p = 0,02$). Под влиянием лечения с применением аторвастатина восстановления этих показателей не отмечено.

У больных 3 группы до лечения также, как и в двух первых группах, патологические нарушения гемостаза характеризовались повышенным содержанием маркеров тромбинемии — РФМК ($p = 0,003$) и ФГ ($p = 0,003$). В процессе лечения с применением БАД и аторвастатина через 3–6 месяцев установлена нормализация этих показателей (различия статистически значимы) (табл. 2).

У всех больных до лечения также выявлено значимое по сравнению с показателями у здоровых лиц снижение показателей ретракции сгустка, что могло свидетельствовать о неполноценности тромбоцитов. Показатели индуцированной агрегации тромбоцитов с использованием АДФ, коллагена, ристоцетина у больных были на уровне таковых у здоровых лиц и под влиянием лечения не менялись.

Таким образом, исследование системы гемостаза с учетом нормальных значений его параметров (в группе условно здоровых лиц) свидетельствует о повышенном содержании маркеров тромбинемии (РФМК и ФГ)

Таблица 1

**Влияние фуколама на показатели гемостаза
у 15 больных ишемической болезнью сердца 1 группы (M ± SD)**

Показатели гемостаза	Контроль (условно здоровые)	До лечения	После лечения			Критерий Вилкоксона		
			1 месяц	3 месяца	6 месяцев	До лечения и через 1 месяц после лечения	До лечения и через 3 месяца после лечения	До лечения и через 6 месяцев после лечения
АПТВ (сек.)	32,3 ± 2,94	31,5 ± 4,63	33,7 ± 4,29	33,4 ± 3,53	33,4 ± 3,14	0,057	0,334	0,222
ТВ (сек.)	16,0 ± 0,99	15,9 ± 1,19	15,5 ± 1,02	15,6 ± 0,84	16,2 ± 0,83	0,244	0,443	0,256
ПВ (сек.)	14,55 ± 0,93	13,42 ± 1,45	13,73 ± 0,75	14,09 ± 0,79	14,05 ± 0,74	0,132	0,156	0,392
АТ III (сек.)	37,0 ± 10,0	36,4 ± 12,6	35,7 ± 9,02	40,8 ± 6,02	43,7 ± 7,82	0,609	0,088	0,023
РФМК (мг%)	3,40 ± 0,42	4,91 ± 1,73*	4,13 ± 1,36	3,58 ± 0,48	3,4 ± 0,49	0,013	0,005	0,006
ФГ (г/л)	3,33 ± 0,44	3,43 ± 0,89	3,32 ± 0,53	3,32 ± 0,48	3,25 ± 0,50	0,363	0,593	0,532
ФА (%)	13,4 ± 1,93	10,9 ± 3,56*	10,8 ± 2,79	12,7 ± 2,37	13,0 ± 2,55	0,570	0,088	0,017
Ретракция кровяного сгустка (%)	44,4 ± 3,92	40,48 ± 6,17	39,2 ± 4,23	40,25 ± 4,99	40,9 ± 7,46	0,532	0,932	0,570
Индукторы агрегации:								
АДФ (%)	63,5 ± 9,61	52,1 ± 19,7*	56,7 ± 13,6	54,9 ± 13,2	54,9 ± 11,3	0,426	0,649	0,334
Коллаген (%)	71,8 ± 13,4	64,3 ± 15,4	66,2 ± 13,6	58,5 ± 14,9	62,1 ± 13,3	0,609	0,394	0,426
Ристоцетин (%)	78,9 ± 14,9	80,4 ± 17,4	85,0 ± 10,7	81,8 ± 9,7	74,6 ± 12,2	0,099	0,733	0,125

Примечание: * $p < 0,05$ — различия достоверны по сравнению с контролем.

Таблица 2

Влияние фуколама в сочетании с аторвастатином на показатели гемостаза у 15 больных ишемической болезнью сердца 3 группы (M ± SD)

Показатели гемостаза	Контроль (условно здоровые)	До лечения	После лечения			Критерий Вилкоксона		
			1 месяц	3 месяца	6 месяцев	До лечения и через 1 месяц после лечения	До лечения и через 3 месяца после лечения	До лечения и через 6 месяцев после лечения
АПТВ (сек.)	32,3 ± 2,94	31,5 ± 1,11	32,1 ± 5,1	32,5 ± 4,5	34,2 ± 4,8	0,998	0,754	0,065
ТВ (сек.)	16,0 ± 0,99	16,3 ± 1,22	16,5 ± 1,51	16,0 ± 1,02	16,1 ± 0,68	0,378	0,777	0,776
ПВ (сек.)	14,55 ± 0,93	13,51 ± 1,94	13,57 ± 1,97	14,49 ± 1,55	14,02 ± 0,99	0,762	0,141	0,188
АТ III (сек.)	37,0 ± 10,0	32,0 ± 10,2	39,9 ± 7,3	39,8 ± 11,2	39,5 ± 11,6	0,255	0,008	0,003
РФМК (мг%)	3,40 ± 0,42	4,31 ± 1,03*	4,11 ± 0,71	4,07 ± 0,73	3,5 ± 0,42	0,476	0,444	0,013
ФГ (г/л)	3,33 ± 0,44	4,10 ± 0,78 *	3,7 ± 0,56	3,4 ± 0,39	3,3 ± 0,36	0,222	0,017	0,023
ФА (%)	13,4 ± 1,93	12,1 ± 3,09	11,7 ± 2,7	11,7 ± 3,4	12,7 ± 3,1	0,151	0,753	0,059
Ретракция кровяного сгустка (%)	44,4 ± 3,92	39,2 ± 5,23*	39,6 ± 4,8	40,2 ± 5,9	38,5 ± 7,7	0,826	0,509	0,363
Индукторы агрегации:								
АДФ (%)	63,5 ± 9,61	62,6 ± 8,98	61,1 ± 9,6	57,6 ± 10,5	59,1 ± 10,4	0,478	0,864	0,532
Коллаген (%)	71,8 ± 13,4	68,2 ± 11,1	65,3 ± 8,4	69,2 ± 7,2	67,3 ± 13,2	0,776	0,041	0,139
Ристоцетин (%)	78,9 ± 14,9	82,3 ± 2,77	84,6 ± 6,3	78,8 ± 10,7	77,3 ± 13,6	0,173	0,211	0,173

Примечание: *p<0,05 — различия достоверны по сравнению с контролем.

у большей части (от 45 до 75%) обследованных больных ИБС. Эти изменения являются прогностически неблагоприятным признаком и сопряжены с риском тромбоэмболических осложнений и развития патологического внутрисосудистого тромбообразования. Включение в лечебный комплекс больных ИБС БАД, либо сочетанное его применение с аторвастатином привело к снижению гипертромбинемии.

Одна из актуальных проблем современной кардиологии — раннее выявление изменений гемостатического баланса и применение адекватной индивидуальной терапии. Профилактические и лечебные программы предусматривают коррекцию этих нарушений с применением различных препаратов, отличающихся по механизмам действия и по степени выраженности [20].

Современный тактический подход к лечению пациентов кардиологического профиля предусматривает комплексную терапию с включением в патогенетическую терапию антикоагулянтов и антиагрегантов, что позволяет достоверно снизить показатель смертности, однако при таком лечении часто возникают геморрагические осложнения, в том числе со смертельным исходом, а также не поддающиеся коррекции случаи с прогрессирующим тромбозом [21]. В целом же принципы лечения пациентов с гипертонической болезнью, при которой часто выявляются тромбоэмболические осложнения, не являются однозначными. Например, некоторые исследователи не рекомендуют антикоагу-

лянтные препараты ввиду опасности геморрагического инсульта [21].

Поиск новых низкотоксичных эффективных и доступных средств продолжает оставаться актуальной проблемой для обеспечения современного подхода к лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сочетающего комплекс методов, направленных, в числе прочего, на коррекцию гемостаза. Реализация указанных направлений лечения в настоящее время приобретает возможность благодаря появлению новых эффективных фармакологических средств на основе природных соединений, в том числе из морских гидробионтов, обладающих многокомпонентным действием, включая антикоагулянтную и антитромботическую активность.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что препараты на основе фукоидана из *Fucus evanescens* являются перспективным средством патогенетической терапии в комплексном лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся внутрисосудистым тромбообразованием.

ВЫВОДЫ

Фукоидан из бурой водоросли *Fucus evanescens* не оказывает влияния на показатели свертывания крови при условии введения мышам *per os*, но вызывает антикоагу-

гулянтный эффект и активацию системы фибринолиза при парентеральном введении животным, усиливающиеся с увеличением кратности инокуляции, что является важной характеристикой препарата и позволяет рассматривать его как потенциальное средство с антикоагулянтной и антитромботической активностью.

Включение полисахаридов из бурых водорослей в составе БАД либо в сочетании с аторвастатином в лечебный комплекс больных ИБС с лабораторными признаками внутрисосудистого тромбообразования способствует статистически значимому снижению содержания РФМК и ФГ в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Запорожец Т.С., Кузнецова Т.А., Смолина Т.П. и др. Иммуно-тропные и антикоагулянтные свойства фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens*: перспективы применения в медицине // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 2006. — № 3. — С. 54–58.
2. Кузнецова Т.А., Агафонова И.Г., Крохмаль Т.С. и др. Гепато-протекторные свойства фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* // Тихоокеанский мед. журн. — 2010. — № 4. — С. 26–29.
3. Майстровский К.В., Запорожец Т.С., Федянина Л.Н. и др. Влияние иммуномодулятора фукоидана из бурых водорослей *Fucus evanescens* на показатели антиоксидантной системы, липидного и углеводного обмена у мышей // Тихоокеанский мед. журн. — 2009. — № 3. — С. 97–100.
4. Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Баркаган З.С. и др. Антикоагулянтная активность фукоидана из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens* // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2003. — № 4. — С. 36–39.
5. Дрозд Н.Н., Толстенков А.С., Мигаль И. и др. Фармакодинамические параметры антикоагулянтов на основе сульфатированных полисахаридов из морских водорослей // Бюл. эксп. биол. и мед. — 2006. — Т. 142, № 11. — С. 537–540.
6. Лапикова Е.С., Дрозд Н.Н., Толстенков А.С. и др. Ингибирование тромбина и фактора Ха фукоиданом из *Fucus evanescens* и его модифицированными аналогами // Бюл. эксп. биол. и мед. — 2008. — Т. 146, № 3. — С. 328–333.
7. Дрозд Н.Н., Мифтахова Н.Т., Савчик Е.Ю. и др. Противотромботическая и геморрагическая активности фукоидана, выделенного из бурой водоросли *Fucus evanescens* // Эксп. клин. фармакол. — 2011. — Вып. 74, № 5. — С. 26–30.
8. Рекомендация суточная доза фуколама-С составляет 100 мг (Заключение ГУ НИИ питания РАМН 72/Э-6736/6-05 от 20.10.05) // Свидетельство Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.739.1.06 от 30.01.2006.
9. Майстровский К.В., Запорожец Т.С., Раповка В.Г. и др. Коррекция липидного обмена у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей сульфатированным полисахаридом из бурой водоросли *Fucus evanescens* // Тихоокеанский мед. журн. — 2010. — № 4. — С. 47–50.
10. Филонова Н.В. Коррекция функций иммунной системы сульфатированными полисахаридами водорослей у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Владивосток, 2011. — 22 с.
11. Танащян М.М. Ишемические инсульты и основные характеристики гемореологии, гемостаза и фибринолиза: Автореф. дис. докт. мед. наук. — М., 1997. — 48 с.
12. Воробьев В.Б., Ускова Т.В., Бехтерева Н.А., Славный П.П. Роль нарушений гемостаза в атерогенезе и в патогенезе гипертонической болезни и ишемической болезни сердца // Фундаментальные исследования. — 2004. — № 4. — С. 10–13.
13. Акулич Н.В., Марочков А.В., Марочков А.А. Структурно-функциональные особенности тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца в динамике курса низкоинтенсивного лазерного облучения крови // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2013. — № 2. — С. 79–84.
14. Верещагин Н.В. Системный подход в изучении нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии: результаты и перспективы // В кн.: Мозг. Теоретические и практические аспекты. — М.: Медицина, 2003. — С. 521–533.
15. Чернышева Г.Г., Попова О.А., Тарашук Е.Ю. Д-димер — тест выбора в диагностике нарушений системы гемостаза у больных с ишемической болезнью сердца // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2011. — № 1. — С. 69–76.
16. Нефедова Ж.В., Стуров В.Г., Соболева М.К. Состояние эндотелиально-тромбоцитарного звена системы гемостаза при артериальной гипертензии различного генеза у детей и подростков // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2011. — № 2. — С. 45–52.
17. Галаутдинов Г.С., Чудакова Е.А. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца // Казанский мед. журн. — 2012. — Т. 93, № 1. — С. 3–7.
18. Zvyagintseva T.N., Shevchenko N.M., Popivnich I.B. et al. A new procedure for the separation of water-soluble polysaccharides for brown seaweeds // Carbohydr. Res. — 1999. — Vol. 322. — P. 32–39.
19. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. — Strasbourg, 18.III.1986. — Available at: <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/123.htm> (дата обращения 03.10.2013).
20. Баркаган З.С., Момот А.П., Котовщикова Е.Ф., Шилова А.Н. Выбор препаратов и мониторинг эффективности антитромботических средств // В кн.: Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии. — Томск, 2001. — С. 192–194.
21. Толстомятов С.М. Диагностика нарушений гемостаза при сердечно-сосудистых заболеваниях // Медицинские новости. — 1996. — № 9. — С. 9–13.