

Кукушкин Г.В.<sup>1</sup>, Журавлева М.В.<sup>2</sup>, Свиридкина Л.П.<sup>3</sup>, Юров Д.Е.<sup>1</sup>

## ВЛИЯНИЕ НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГЕПАРИНА НА ЛИМФАТИЧЕСКИЙ ДРЕНАЖ ТКАНЕЙ И ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЦЕФОТАКСИМА

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», 119991, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», ФНМО, 117198, Москва, Россия

♦ На протяжении последних десятилетий интенсивно разрабатываются способы целенаправленной доставки лекарственных препаратов в ткани-мишени посредством лимфатической системы, что позволяет создавать и поддерживать в них адекватные концентрации лекарственных средств. Особое значение это имеет при проведении антибиотикотерапии инфекционно-воспалительных процессов. В связи с этим экспериментальное изучение фармакологических свойств препаратов, усиливающих лимфатический дренаж тканей и одновременно способствующих транспорту антибиотиков в лимфатическую систему, представляет закономерный интерес. Целью настоящей работы было изучение в экспериментах на мышах влияния нефракционированного гепарина натрия (ГепН) на скорость лимфатического дренажа (ЛД) тканей, уровень бета-лактаманного антибиотика цефотаксима (ЦФ) в плазме крови кроликов и мышей, а также на его концентрацию в тканях печени и стенки кишечника мышей. Установлено, что ГепН проявляет свойства лимфостимулятора и эндолимфатического проводника. Введение ЦФ после предварительной инъекции ГепН приводит к увеличению его концентрации в плазме крови кроликов во всех временных точках исследования (через 1,5 и 3 часа, 4,5 и 6 часов, 8, 12 и 24 часа). У мышей при таком введении антибиотика регистрируется повышение содержания ЦФ в плазме крови и ткани стенки кишечника, как через 1,5 часа, так и через 24 часа после инъекции. Уровень ЦФ в ткани печени не изменяется, при этом соотношение его концентраций «ткань/плазма крови» уменьшается, что косвенно указывает на снижение печеночной экскреции антибиотика. Полученные результаты позволяют рекомендовать препарат ГепН для использования в клинической практике в качестве эндолимфатического проводника при проведении лимфотропной терапии.

**Ключевые слова:** гепарин натрий; цефотаксим; фармакокинетика; лимфатический дренаж.

**Для цитирования:** Кукушкин Г.В., Журавлева М.В., Свиридкина Л.П., Юров Д.Е. Влияние нефракционированного гепарина на лимфатический дренаж тканей и фармакокинетику цефотаксима. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(3): 181-184. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-3-181-184>

**Для корреспонденции:** Кукушкин Герман Владимирович, канд. мед. наук, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва, E-mail: [germanpharm@yandex.ru](mailto:germanpharm@yandex.ru)

Kukushkin G.V.<sup>1</sup>, Zhuravleva M.V.<sup>2</sup>, Sviridkina L.P.<sup>3</sup>, Yuov D.E.<sup>1</sup>

## THE EFFECT OF UNFRACTIONATED HEPARIN ON LYMPHATIC DRAINAGE OF TISSUES AND PHARMACOKINETICS OF CEFOTAXIM

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 117997, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), 119991, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Russian Federation

♦ Over the past decades, methods of targeted delivery of drugs to target tissues through the lymphatic system have been intensively developed, which makes it possible to create and maintain adequate concentrations of drugs. It has special meaning and importance during the therapy antibiotic therapy of infectious and inflammatory processes. In this regard, the experimental study of pharmacological properties of drugs that enhance lymphatic drainage of tissues and at the same time promote the transport of antibiotics into the lymphatic system has natural interest. We studied the effect of unfractionated heparin sodium on lymphatic flow rate in tissues, the level of the  $\beta$ -lactam antibiotic cefotaxime in rabbit and mouse blood plasma and its concentration in mouse liver and intestinal tissues in experiments. Heparin sodium proved to be effective in stimulating lymphatic flow and facilitating endolymphatic delivery of the antibiotic. The administration of cefotaxime after an injection of heparin sodium led to the increased concentration of the antibiotic in rabbit blood plasma at all time points of the study (in an hour and a half and in 3 hours, in four and a half hours and in 6 hours, in 8, 12 and 24 hours), as well as the increased antibiotic level in mouse blood plasma and intestinal tissue in an hour and a half and in 24 hours after the injection. The cefotaxime level in liver tissue did not change, while its concentration ratio between liver tissue and blood plasma was falling, which suggests that the hepatic extraction of cefotaxime decreased. Considering the obtained evidence, we can recommend the clinical use of heparin sodium in lymphotropic therapy to facilitate endolymphatic delivery.

**Keywords:** heparin sodium; cefotaxime; pharmacokinetics; lymphatic drainage.

**For citation:** Kukushkin G.V., Zhuravleva M.V., Sviridkina L.P., Yuov D.E. Influence of unfractionated heparin on lymphatic drainage of tissues and pharmacokinetics of cefotaxim. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)* 2019; 25(3): 181-184. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-3-181-184>

**For correspondence:** German V. Kukushkin, candidate of medical sciences, professor of the chair of pharmacology "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)", 117997, Moscow, Russian Federation, E-mail: [germanpharm@yandex.ru](mailto:germanpharm@yandex.ru)

### Information about authors:

Kukushkin G.V., <http://orcid.org/0000-0002-5845-588X>

Zhuravleva M.V., <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Sviridkina L.P., <https://orcid.org/0000-0002-4537-7456>

Yuov D.E., <https://orcid.org/0000-0003-0178-8736>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

## Введение

Нефракционированный гепарин — препарат с относительно высокой молекулярной массой (1500–2000 кД), обладающий антикоагулянтным и антитромботическим действием. Взаимодействуя с антитромбином III, он оказывает ингибирующее действие на основные ферменты свертывающей системы крови — тромбин и Ха фактор. В клинике гепарин широко применяется для профилактики и терапии тромбоэмболических заболеваний. Однако Я.Д. Мамедов показал, что введение гепарина отражается не только на свертываемости крови, но и лимфы, причем характер реакции и ее направленность сходны [1]. В настоящее время установлено, что в лимфе по сравнению с кровью, значительно меньше факторов свертывания и больше антикоагулянтов, в частности гепарина [2–4]. При этом он оказывает влияние на ЛД тканей [5]. Так, скорость лимфооттока из дренированного грудного протока животных после введения гепарина возрастает почти в 2 раза [1]. В связи с этим исследователей и практических врачей привлекает возможность использования гепарина для проведения лимфотропной терапии в качестве эндолимфатического проводника [6]. Еще в 1986 г. А.А. Баранов определил, что изотопный препарат  $\text{Na}^{131}\text{I}$ , введенный подкожно в нижнюю треть голени кроликов после предварительной инъекции гепарина, в большей степени выявлялся в лимфе грудного протока, чем в крови [7]. Известно, что косвенным признаком наличия у препаратов свойств эндолимфатического проводника является их способность увеличивать концентрацию низкомолекулярного вещества и обеспечивать ее поддержание в плазме крови до суток. М.Ф. Губкина, Г.О. Каминская и др. продемонстрировали сохранение эффективного уровня изониазида в крови до 24 ч при введении его после инъекции гепарина, чего не наблюдалось при моноведении препарата [8, 9]. В последние годы гепарин все чаще используется в практике клинической лимфологии в качестве эндолимфатического проводника [10–12]. Между тем мы не встретили работ по изучению влияния гепарина на фармакокинетику бета-лактамов антибиотиков с определением концентрации препаратов в динамике в течение суток.

**Цель исследования:** изучить влияние ГепН на скорость ЛД тканей и фармакокинетику бета-лактамов антибиотика ЦФ.

## Материал и методы

Влияние ГепН на скорость ЛД тканей исследовали на белых беспородных мышях в двух группах экспериментов: контрольной и основной (по 8 животных в каждой). Во время эксперимента мыши находились под общим наркозом. За 15 мин до начала определения скорости ЛД тканей животным основной группы в заднюю лапу вводили ГепН (гепарин натрия, флаконы по 5000 МЕ/мл, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) в дозе 13 МЕ. Животным контрольной группы инъекцировали 0,3 мл физиологического раствора. Скорость ЛД тканей опре-

деляли по времени (мин) полного выведения из ткани брыжейки предварительно введенного в нее лимфотропного маркера (краситель Evans blau «Мерск») в объеме 0,002 мл 2% раствора.

Фармакокинетику ЦФ (клафоран, флаконы по 1,0 г, Авентис Фарма Лтд, Великобритания) оценивали на 18 половозрелых кроликах весом 3 кг. Животным контрольной группы (9 кроликов) внутримышечно в верхнюю треть задней конечности вводили антибиотик ЦФ в дозе 140 мг. Кроликам основной группы (9 животных) такую же дозу антибиотика вводили через 5 мин после предварительной инъекции ГепН в дозе 700 МЕ. Дозу препаратов рассчитывали исходя из разовой дозы, рекомендуемой для человека, по коэффициенту пересчета на массу тела животного [13]. Забор крови производили из краевой вены уха кроликов в течение суток: через 1,5 и 3 ч, 4,5 и 6 ч, 8, 12 и 24 ч после инъекции лекарственных препаратов.

Для исследования концентрации ЦФ в тканях использовали белых беспородных мышей весом 20 г. Животным двух контрольных групп (по 9 мышей в каждой) в мышцу задней лапы вводили ЦФ в дозе 3 мг [13]. Мышам двух основных групп (по 9 животных в каждой) такую же дозу антибиотика вводили через 5 мин после предварительной инъекции ГепН в дозе 13 МЕ. У животных контрольных и основных групп определяли уровень ЦФ в плазме крови и органах (ткани печени и стенки кишечника) через 1,5 ч (первые группы экспериментов) и 24 ч (вторые группы экспериментов) после введения препаратов. Дополнительно рассчитывали соотношение концентраций антибиотика «ткань печени/плазма крови».

Концентрацию ЦФ в пробах плазмы крови и тканей животных определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики по Стьюденту для связанных и несвязанных величин.

## Результаты

Время выведения лимфотропного красителя из брыжейки мышей контрольной группы составляло  $40,75 \pm 0,56$  мин, а у животных основной группы —  $28,50 \pm 0,57$  мин ( $p < 0,001$ ). Следовательно, ГепН ускорял ЛД тканей на 30%.

Изменение концентрации ЦФ в плазме крови кроликов под влиянием ГепН отражено в табл. 1. На протяжении всего исследования уровень антибиотика при его введении после ГепН был выше, чем при инъекции только ЦФ. Через 1,5 часа содержание ЦФ в плазме крови животных в основной группе было в 2,3 раза выше, чем в контрольной группе. Через 3 ч это соотношение составляло 2,1 раза, через 4,5 ч — 1,7 раза, через 6 ч — 2,2 раза, через 8 ч — 1,8 раза, через 12 ч — 1,5 раза, через 24 ч — 2,2 раза.

Результаты исследования влияния ГепН на уровень ЦФ в тканях кишечника, печени, в плазме крови и со-

Таблица 1

Влияние гепарина натрия (ГепН) на концентрацию (мкг/мл) цефотаксима (ЦФ) в плазме крови кроликов ( $M \pm m$ )

Препараты	Время от начала введения						
	1,5 ч	3 ч	4,5 ч	6 ч	8 ч	12 ч	24 ч
ЦФ	$35,91 \pm 4,87$	$6,21 \pm 0,90$	$1,81 \pm 0,17$	$0,43 \pm 0,06$	$0,32 \pm 0,06$	$0,25 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,01$
ГепН + ЦФ	$83,98 \pm 5,52$ $p < 0,001$	$13,17 \pm 0,76$ $p < 0,001$	$3,16 \pm 0,41$ $p < 0,05$	$0,95 \pm 0,20$ $p < 0,05$	$0,58 \pm 0,08$ $p < 0,05$	$0,42 \pm 0,05$ $p < 0,05$	$0,26 \pm 0,05$ $p < 0,005$

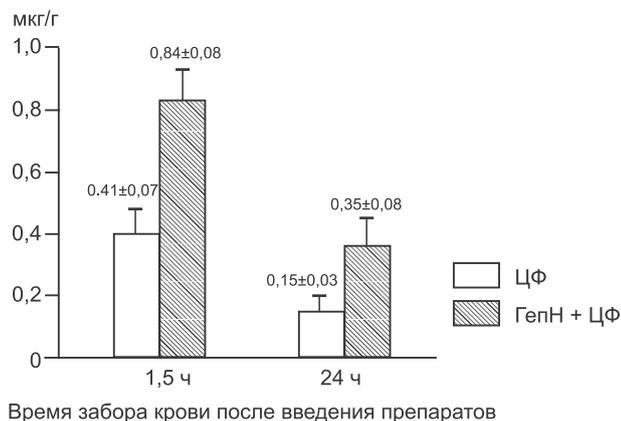


Рис. 1. Концентрация ЦФ в ткани стенки кишечника мышей.

отношение концентраций антибиотика «ткань печени/плазма крови» мышей иллюстрируют рис. 1–4.

Через сутки после введения препаратов содержание ЦФ, как в контрольных, так и в основных группах исследований, в тканях стенки кишечника, печени и плазме крови снижалось ( $p < 0,05$ ). При этом соотношение концентраций антибиотика «ткань печени/плазма крови» не изменялось.

Предварительное введение ГепН увеличивало концентрацию ЦФ в ткани стенки кишечника мышей: через 1,5 ч — в 2,0 раза, через 24 ч — в 2,3 раза. В ткани печени животных содержание антибиотика и через 1,5 ч, и через 24 ч наблюдения, в контрольных и основных группах исследования было одинаковым. Уровень ЦФ в плазме крови мышей при введении препарата после предварительной инъекции ГепН был выше, чем после его моно введения: через 1,5 ч и 24 ч в 2,2 и 2,1 раза соответственно. У мышей основной группы через 1,5 ч соотношение концентраций антибиотика «ткань печени/плазма крови» было в 2,4 раза ниже, чем у животных контрольной группы. Через сутки такое снижение показателя составляло 1,9 раза.

### Заключение

Нами подтверждено, что ГепН обладает лимфостимулирующими свойствами. При этом он повышает концентрацию ЦФ в плазме крови экспериментальных животных во всех временных точках наблюдения, вплоть до 24 ч. ГепН увеличивает содержание бета-лактамоного антибиотика в ткани стенки кишечника, как через 1,5 ч, так и через сутки после введения. Результаты проведенных исследований показывают, что нефракционированный гепарин проявляет свойства эндолимфатического проводника, направляя введенный вслед за ним ЦФ преимущественно в лимфатическую систему. Это создает высокую концентрацию антибиотика в лимфоузлах по ходу тока лимфы, в которых он может сорбироваться лимфоцитами и захватываться макрофагами [14]. Показано, что лимфоциты способны адсорбировать на своей поверхности до 50% ЦФ, оказавшегося в лимфатическом узле, при этом концентрация антибиотика в них в 10–100 раз выше, чем в жидкой части лимфы и крови [15]. Насыщенные ЦФ лимфоциты поступают в кровеносное русло, а затем в соответствии с патогенезом воспалительной реакции мигрируют в патологический очаг, создавая дополнительный пул препарата в месте борьбы с инфекцией. Возможно, что высокие концентрации антибиотика в тканях обусловлены их диффузией через

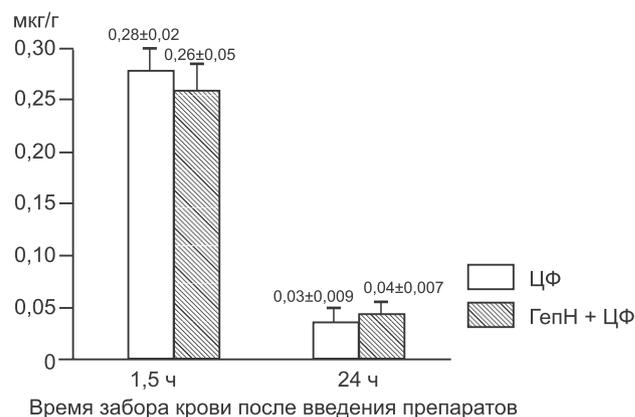


Рис. 2. Концентрация ЦФ в ткани печени мышей.

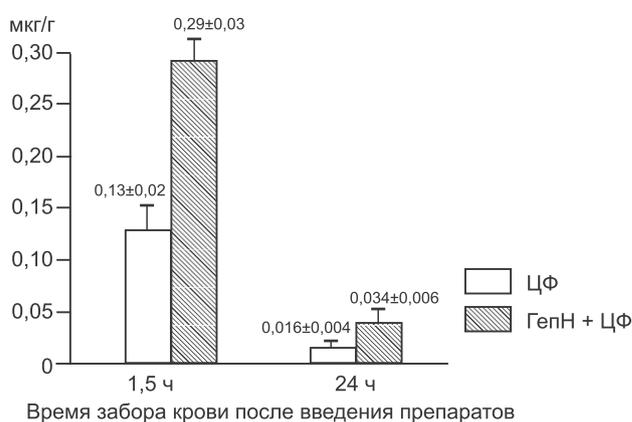


Рис. 3. Концентрация ЦФ в плазме крови мышей.

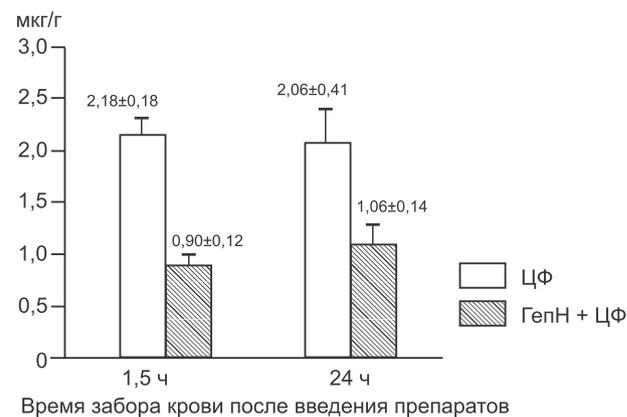


Рис. 4. Соотношение концентрации ЦФ «ткань печени/плазма крови» у мышей.

стенки лимфатических сосудов на всем их протяжении [16]. Медленное продвижение ЦФ по лимфатическим путям, его постепенное высвобождение из лимфатических узлов и последующее поступление в кровь из устья грудного лимфатического протока способствует поддержанию терапевтических концентраций антибиотика в крови [17–20]. Обнаруженное нами уменьшение соотношения концентраций ЦФ «ткань печени/плазма крови» под влиянием гепарина отражает снижение печеночной экстракции антибиотика.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА (п. п. 4, 14 см. References)

1. Мамедов Я.Д. *Свертываемость крови и лимфы, ее коррекция при тромбозе*. Баку: Азернешр; 1985.
2. Кузник Б.И., Будажабон Г.Б., Цыбиков Н.Н. Сравнительная характеристика свертывающей и фибринолитической активности крови и лимфы. *Физиол. журнал СССР*. 1979. 65 (6): 367–71.
3. Левин Ю.М. *Патогенетическая терапия (устранение анахронизмов). Новые принципы и методы*. М.: РУДН; 2014.
5. Свиридкина Л.П., Кукушкин Г.В., Шариков Ю.Н. *Влияние лекарственных препаратов на лимфатический дренаж тканей*. Учебно-методическое пособие. М.: Изд-во РУДН; 2016; 4.
6. Выренков Ю.Е. *Теоретические аспекты клинической лимфологии*. В кн. *Актуальные проблемы клинической лимфологии*. Тез. докл. Всесоюзной конф. Андижан. 1991: 27.
7. Баранов А.А. Непрямая эндолимфатическая терапия. Обоснование метода и его исследование при лечении гнойно-воспалительных хирургических заболеваний. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. М.: 1986.
8. Губкина М.Ф. Эффективность метода региональной лимфотропной терапии в комплексном лечении туберкулеза лёгких у подростков. *Проблемы туберкулеза*. 1996; 3: 34–7.
9. Каминская Г.О., Фирсова В.А., Губкина М.Ф., Ефимова Л.Н. Динамика концентраций изониазида в крови и органах морских свинок при разных методах введения препарата. *Проблемы туберкулеза*. 1997; 2: 45–7.
10. Усубакунов У.Э. Эффективность лимфостимулирующей терапии при синдроме системной воспалительной реакции в абдоминальной хирургии. *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. 2015; 2: 155–8.
11. Шурупова Н.Б., Татарченко П.Ю., Просточенко Н.Е., Моисеева К.Л., Дворцова А.В. Лимфотропная терапия с целью стабилизации процесса у больных открытоугольной глаукомой с нормализованным внутриглазным давлением в развитой и далеко зашедшей стадии заболевания. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017; 12 (2): 105–9.
12. Шутов Ю.М., Шутова М.З., Котрехова А.С. Комплексное местное лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы в условиях поликлиники. *Медицина и образование в Сибири*. 2015; 3: 52.
13. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск: Изд-во Челябинского государственного педагогического университета. 2000.
15. Лохвицкий С.В. *Активные методы лечения хирургической инфекции*. Караганда: Алма-Атин. мед. ин-т, Караганд. мед. ин-т; 1986.
16. Панченков Р.Т., Выренков Ю.В., Ярема И.В., Щербакова Э.Г. *Эндолимфатическая антибиотикотерапия*. М.: Медицина; 1984.
17. Буянов В.М., Данилов К.Ю., Радзиковский А.П. *Лекарственное насыщение лимфатической системы*. Киев: Наук. думка; 1991.
18. Поташов Л.В., ред. *Хирургическая лимфология*. СПб.: Гиппократ; 2000.
19. Романов Б.К. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда. *Биомедицинская химия*. 2005; 51(6): 634–42.
20. Васькова Л.Б., Лопатин П.В., Романов Б.К. *Фармакоэкономика в фармации*. М.: издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2012.
3. Levin Yu.M. *Pathogenetic therapy (elimination of anachronisms). New principles and methods [Patogeneticheskaya terapiya (ustranenie anakhronizmov). Novye printsipy i metody]*. Moscow: RUDN University; 2014. (in Russian)
4. Zhghenti G., Zhghenti Ts. Cationic peptides of plasma and lymph possess anticoagulant and antiheparin properties. *J. Thrombosis and Haemostasis*. 2001; 7 (Suppl.).
5. Sviridkina L.P., Kukushkin G.V., Sharikov Yu.N. *The effect of drugs on lymphatic drainage of tissues [Vliyanie lekarstvennykh preparatov na limfaticheskiiy drenazh tkaney]*. Educational and methodical manual. Moscow: Publishing house of RUDN University. 2016. (in Russian)
6. Vyrenkov Yu.E. *Theoretical aspects of clinical lymphology*. In the book. *Actual problems of clinical lymphology [Teoreticheskie aspekty klinicheskoy limfologii]*. Tez. report All-Union Conf. Andijan. 1991: 27. (in Russian)
7. Baranov A.A. Indirect endolymphatic therapy. The justification of the method and its research in the treatment of inflammatory surgical diseases. *Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk*. M.: 1986; 25. (in Russian)
8. Gubkina M.F. The effectiveness of the method of regional lymphotropic therapy in the complex treatment of pulmonary tuberculosis in adolescents. *Problemy tuberkuleza*. 1996; 3: 34–7. (in Russian)
9. Kaminskaya G.O., Firsova V.A., Gubkina M.F., Efimova L.N. Dynamics of concentrations of isoniazid in the blood and organs of guinea pigs with different methods of drug administration. *Problemy tuberkuleza*. 1997; 2: 45–7. (in Russian)
10. Usubakunov U.E. Efficacy of lympho-stimulating therapy in systemic inflammatory response syndrome in abdominal surgery. *Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva*. 2015; 2: 155–8. (in Russian)
11. Shurupova N.B., Tatarchenko P.Yu., Prostochochenko N.E., Moiseeva K.L., Dvortsova A.V. Lymphotropic therapy to stabilize the process in patients with open-angle glaucoma with normalized intraocular pressure in the advanced and advanced stage of the disease. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2017; 12 (2): 105–9. (in Russian)
12. Shutov Yu.M., Shutova M.Z., Kotrekova A.S. Comprehensive topical treatment of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome in polyclinic conditions. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2015; 3: 52. (in Russian)
13. Volchegorsky I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Tseylikman V.E. *Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions of the body [Eksperimental'noe modelirovanie i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktivnykh organizma]*. Chelyabinsk: Publishing house of Chelyabinsk State Pedagogical University. 2000. (in Russian)
14. Papisov M.I., Yurkovetskiy A., Syed S. et al. A Systemic Route for Drug Loading to Lymphatic Phagocytes. *Mol. Pharmaceutics*. 2005; 2 (1): 47–56. doi: 10.1021/mp0499149
15. Lokhvitsky S.V. *Active treatments for surgical infection [Aktivnye metody lecheniya khirurgicheskoy infektsii]*. Karaganda: Alma-Atin. honey. Inst., Karagand. med. in-t; 1986. (in Russian)
16. Panchenkov R.T., Vyrenkov Yu.V., Yarema I.V., Shcherbakova E.G. *Endolymphatic antibiotic therapy [Endolimfaticheskaya antibiotikoterapiya]*. Moscow: Meditsina; 1984. (in Russian)
17. Buyanov V.M., Danilov K.Yu., Radzikhovskiy A.P. *Drug saturation of the lymphatic system [Lekarstvennoe насыshchenie limfaticheskoy sistemy]*. Kiev: Naukova Dumka; 1991. (in Russian)
18. Potashov L.V. (ed.) *Surgical lymphology [Khirurgicheskaya limfologiya]*. Saint-Petersburg: Hippocrates; 2000. (in Russian)
19. Romanov B.K. Calcium regulation of activity of lysosomal enzymes of the myocardium [Kalcievaya reguljatsia aktivnosti lizosomal' nih fermentov miokarda]. *Biomedical chemistry*. 2005. 51(6): 634–42. (in Russian)
20. Vas'kova L.B., Lopatin P.V., Romanov B.K. *Pharmacoeconomics in pharmacy [Farmekoekonomika v farmacii]*. Moscow: Sechenov univ, 2012. (in Russian)

## REFERENCES

1. Mamedov Ya.D. *Coagulability of blood and lymph, its correction in thrombosis [Svertvyvaemost' krovi i limfy, ee korrektsiya pri tromboze]*. Baku: Azerneshr; 1985. (in Russian)
2. Kuznik B.I., Budajabon G.B., Tsybikov N.N. Comparative characteristics of coagulation and fibrinolytic activity of blood and lymph. *Fiziol. zhurnal SSSR*. 1979. 65 (6): 367–71. (in Russian)