

## IMPACTUL POLIPARAZITISMULUI ASUPRA ALGORITMULUI DE BAZĂ AL HEMOSTAZEI PLASMATICE LA BOVINE

**Galina MELNIC**

*Institutul de Zoologie al AȘM*

The results of laboratory parasitologic investigations established an invasion extensity with *Eimeria bovis* constituia – 68,0%, *E. zuernii* – 69,0%, *E. smithi* – 65,0%, *E. ellipsoidalis* de 59%, *Sstogyloides papillosus* – 62%, *Dicrocoelium lanceolatum* – 29%, *Echinococcus granulosus larvae* – 45%. The parasitic association induce in the host organism the diminishing of prothrombin index caused by gastrointestinal diseases and by hepatic injuries these modifications, at their turn, perturb the hepatic synthesis of the proteins, including coagulation factors, thus, inducing the deficiency of vit. K, that is necessary for the hepatocytes for prothrombin gama-carboxylation, as well as of factors III, IX and I. Fibrinogen increasing would indicate an acute stage of parasitic and infectious inflammations. The above mentioned modifications are the result of allergic processes, of tissular destruction and degradation, appeared as a consequence of mechanical and rapacious action produced by parasites and bacteria.

Într-un organism-gazdă structura poliparazitismului depinde de anotimp și de factorii zoogeografici (latitudinea și longitudinea cu condiții climatice diferite, absența sau prezența diferitelor gazde intermediare sau complementare, compoziția fizico-chimică a solului, salinitatea apei etc.). De aceea, în multe cazuri una și aceeași gazdă, în diferite puncte ale aceluiași areal, are o parazitofaună calitativ și cantitativ diferită.

În urma studiului efectuat pe 22671 bovine de diferite vârste pășunate în ecosisteme de stepă și silvostepă specifice Zonei de Nord, s-a constatat o extensivitate a invaziei (EI) cu *D. lanceolatum* de 13,5%, *F. Hepatica* – 8,6%, *C. bovis* – 0,06%, *E. granulosus* – 74,4%, iar total infestate – 96,5%. Incidența poliparazitismului cercetată la 200 bovine a pus în evidență asociații parazitare din 6 specii (*F. hepatica*, *D. lanceolatum*, *Paraphistomum spp.*, *E. granulosus*, *S. papillosus*, *Eimeria spp.*) în 9% din cazuri, cu 5 specii (mai frecvent *Fasciola hepatica*, *Dicrocoelium lanceolatum*, *E. granulosus larvae*, *Strongyloides. papillosus*, *Eimeria spp.*) în 11,0%, cu 4 specii (*F. hepatica*, *E. granulosus*, *S. papillosus*, *Eimeria spp.*) în 14,5% din cazuri, cu 3 specii (*F. hepatica*, *E. granulosus*, *Eimeria spp.*) în 18,5%, și cu 2 specii (*F. hepatica*, *E. granulosus*) în 18,5%. Din numărul total de animale investigate parazitologic s-a constatat poliparazitism – 71,5%, monoparazitism – 22% și numai la 6,5% nu s-au depistat elemente parazitare. Aceleași cercetări au fost efectuate în Zona de Centru și în Zona de Sud cărora le sunt specifice ecosisteme de stepă și silvostepă. În rezultat, s-a stabilit o EI cu *D. lanceolatum* de 13,5%, *F. hepatica* – 8,6%, *C. bovis* – 0,06%, *E. granulosus* – 74,4%, iar total infestate – 96,5%. Incidența poliparazitismului cercetată la 200 bovine a pus în evidență asociații parazitare cu 6 specii în 9% din cazuri, cu 5 specii în 11,0%, cu 4 specii în 14,5% din cazuri, cu 3 specii în 18,5% și cu 2 specii în 18,5% din cazuri. Ca și în cazul precedent, în toate asociațiile parazitare din numărul total de animale investigate parazitologic s-a constatat poliparazitism – 69,5%, monoparazitism – 24,5% și numai la 6,0% nu s-au depistat elemente parazitare [3,5].

În procesul dezvoltării parazitozelor, în organismul animal se formează corelații complicate între parazit și gazdă, care se manifestă prin modificări morfofuncționale în organe și sisteme și, în primul rând, asupra unor indici ai homeostazei [8].

Atât în timpul migrației și în perioada creșterii, cât și ulterior paraziții (strongiloizii, echinococii, eimeriile) exercită o puternică acțiune patogenă, care determină nu numai profunde modificări morfofiziologice ale organelor și țesuturilor parazitare, dar și afectarea negativă evidentă a proceselor fiziologice ale întregului organism. Este puternic afectată integritatea organismului-gazdă atât la nivelul macroscopic, cât și la nivelul microstructural al fiecărei părți componente a acestuia [10].

Paraziții la nivelul tractului gastrointestinal provoacă dereglări de absorbție a vitaminelor, a elementelor minerale și proteinelor, inducând astfel perturbări serioase ale schimbului de substanțe. De rând cu manifestările generale clinice, patologiile manifestă simptome specifice caracteristice pentru insuficiența fiecărui element [7,24,1].

Plămânii sunt sursa tromboplastinei tisulare, a factorilor și activatorilor sistemului anticoagular. Mastocitele alveolare produc 70%-90% heparină în sângele circulant, metabolizează fibrinogenul și sustrag din plasmă

produsele degradării fibrinei. Paraziții care se localizează la nivelul aparatului respirator, prin intermediul exotoxinelor, dereglează anabolismul și catabolismul indicilor de coagulare. Aceste perturbări se manifestă clinic prin pneumonii hemoragice [19].

Cantitatea de sânge pierdută de organismul-gazdă nu se reduce numai la ceea ce consumă paraziții. Penetrarea tegumentului, a mucoasei gastrointestinale, a pereților vaselor sangvine mici și a diferitelor țesuturi de către larvele paraziților se realizează atât prin acțiunea mecanică, mai mult sau mai puțin accentuată, cât și prin acțiunea chimică a larvelor, folosind hialoronidaza secretată de acestea. Dar nu numai larvele secretă enzime, ci și paraziții adulți secretă hialoronidaza, care acționează nociv asupra organismului pe parcursul întregii perioade de parazitare. O cantitate însemnată de sânge se pierde prin hemoragii cauzate de traumatismul ce are loc în timpul migrării și hrănirii paraziților. Aceștia, acționând mecanic, iritativ și toxicchimic, inclusiv prin intermediul histaminei, hialoronidazei etc. – enzime proteolitice, împiedică coagularea sângelui [10]. În alte situații, exotoxinele paraziților hematofagi conțin substanțe anticoagulante și hemolizante care neutralizează proprietățile fibrinogenului, trombinelor, sărurilor de calciu și vitamina K, astfel că nu se formează coaguli la locul de fixare și agresiune [13,12].

După orice leziune vasculară evenimentele secvențiale declanșate cu scop hemostatic cuprind următoarele: vasoconstricția locală, activarea cascadei coagulării, formarea cheagului sanguin (dopul de fibrină), retracția și liza cheagului (refacerea canalului vascular). Dezechilibrul dintre fazele hemostazei duce la hemoragii sau tromboze cu manifestări clinice sau subclinice [15,2,11].

Deși studiile cu privire la implicațiile profunde asupra morfofiziologiei organismului-gazdă, inclusiv la nivel de metabolism, chimism, elemente sanguine, componente ale sistemului imun, sunt destul de vaste, totuși, în literatura de specialitate date ale investigațiilor vizând indicii hemostazei la bovine, îndeosebi la animalele parazitare, sunt sporadice.

### Material și metode

Esența cercetărilor o constituie metodologia explorării algoritmului de bază al hemostazei plasmatică cu rezultate la bovinele din lotul martor, practic sănătoase, și interpretările celor poliparazitate.

Pentru realizarea acestor obiective au fost selectate bovine în vârstă de 4-6 ani, de rasă Bălțată cu negru și repartizate în trei loturi: lotul I este format din bovine neinfestate și a servit drept martor; lotul II – bovine poliparazitate cu *S. papillosus* și *D. lanceolatum*; lotul III – bovine infestate cu *Eimeria spp.* *S. papillosus*, *D. lanceolatum* și *E. granulosus larvae*.

Cercetările au fost realizate în Laboratorul de Parazitologie și Helminnologie al Institutului de Zoologie al Academiei de Științe a Moldovei și în Laboratorul clinic de diagnostic al Clinicii Universitare de Asistență Primară a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”. În vederea obținerii materialului experimental s-a procedat la recoltarea probelor din gospodăria agricolă a s.Colonița, mun. Chișinău, de la bovine întreținute în stabulație, și s-a determinat coprologic intensitatea invaziei (II) și extensivitatea invaziei (EI).

Analizele coprologice au fost efectuate după metodele tradiționale Popova, Baermann, Fulleborn, Darling și a spălării succesive, în Laboratorul de Parazitologie și Helminnologie al Institutului de Zoologie al AȘM. Recoltarea probelor s-a efectuat individual și în grup, a câte trei recoltări în diferite perioade ale zilei.

Nivelul de infestare cu echinococi s-a determinat serologic prin reacția de hemaglutinare indirectă; reacție pozitivă s-a considerat în cazul când titrul de anticorpi specifici împotriva hidatidozei era mai înalt de 1:320.

Algoritmul de bază al hemostazei plasmatică include: Indicele protrombinic (IP), Timpul de coagulare al plasmei recalcificate – T.Howell (THw), Timpul de tromboplastină parțial activat (TTPa), Timpul trombinic (TT), Fibrinogenul [25].

Determinarea nivelului de protrombină s-a efectuat după metoda Quik. Este o metodă de explorare a factorilor coagulării din calea extrinsecă (VII, X, V, II) și a căii comune care constituie complexul protrombinic. Este timpul de recalcificare efectuat în prezența unui exces de tromboplastină tisulară (III). Analiza exprimă activitatea protrombinei în procente, determinată după graficul de calibrare, construit pe baza măsurării timpului protrombinic în soluția diluată a plasmei normale [16]. Testul vizează: formarea tromboplastinei exogene din interacțiunea factorilor tromboplastinici tisulari cu factorii plasmatici VII, X, V și calciul ionic, formarea trombinei din protrombina plasmei de testat, formarea de fibrină, consecutiv acțiunii trombinei. Indicele protrombinic exprimă timpul de coagulare, în secunde, a plasmei de testat raportat la cel al unei plasme normale, considerat ca 100% [21].

Timpul de coagulare al plasmei recalcificate – T. Howwll (THw) – un indice de orientare generală, echivalent cu determinarea timpului de coagulare a sângelui, un test al coagulabilității globale intrinseci și a fazei coagulării în care sunt implicați toți factorii plasmatici (mai puțin VII) și factorii plachetari, evaluând astfel activitatea hemostatică plasmatică și funcția plachetară [18]. Acest indice se determină prin măsurarea timpului de coagulare după recalcificarea plasmei citrate, bogată în trombocite. Este un test al coagulabilității globale intrinseci și al fazei de coagulare în care sunt implicați toți factorii plasmatici și factorii plachetari, evaluând astfel activitatea hemostatică, plasmatică și funcția plachetară [22].

Testul timpului trombinic parțial activat (TTPa) elucidează în exclusivitate defectele factorilor plasmatici, participanți la mecanismul intern de formare a tromboplastinei. Este un test de coagulare plasmatică globală care implică în desfășurarea sa toți factorii plasmatici și factorii căii comune a coagulării [13]. Testul se bazează pe recalcificarea plasmei deplachetate, în prezența eritrofosfatinei (substituent plachetar) și a coalinului (activare standardizată a F.XII). Astfel se explorează coagulabilitatea globală intrinsecă și faza finală a coagulării (XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I). Nu evaluează F.VII și F.XIII [23].

Timpul trombinic (TT) reprezintă timpul necesar la formarea cheagului de fibrină în plasmă prin adăugarea trombinei. Este dependent de concentrația de fibrinogen și de activitatea inhibitorilor trombinei (antitrombin III, heparină, paraproteine); se folosește la valorificarea fazei III de coagulare a sângelui – formarea fibrinei și a conținutului de anticoagulanți naturali și patologici [18].

Fibrinogenul (factorul II) – proteină, se sintetizează în mare parte în ficat. În sânge se întâlnește în stare solubilă, dar în rezultatul procesului fermentativ sub acțiunea trombinei și factorului XIII se transformă în fibrină insolubilă. Metoda de determinare a fibrinogenului în plasmă este gravimetrică (metoda Rutberg). Principiul constă în coagularea fibrinogenului din plasma citrată la adăugarea clorurii de Ca, uscarea rapidă și cântărirea cheagului de fibrină. Pentru accelerarea proceselor de coagulare sau când THw este schimbat semnificativ, se folosește soluția de trombină ori amestecul de tromboplastină cu clorură de Ca [5].

Determinarea Ca s-a efectuat după metoda cinetică Arsenazo (ELITECH, Franța).

### Rezultate și discuții

Cercetările au fost efectuate în scopul de a stabili repercusiunile grave cauzate de asociația parazitară: *S. papillosus*, *D. lanceolatum* și *Eimeria spp.*, *S. papillosus*, *D. lanceolatum*, *E.granulosus* la nivel morfofocelar în algoritmul hemostazei plasmatic.

Descifrarea mecanismelor fiziopatologice de suport în realizarea corelațiilor biologice dintre organismul agresat și paraziți, prin care se inițiază evoluția proceselor patologice, reprezintă un obiectiv de mare valoare teoretică și practică a medicinei veterinare.

Indicele protrombinic caracterizează fază I (formarea protrombinei) și fază II (formarea trombinei) a hemostazei plasmatică și este o metodă de explorare a factorilor coagulării din calea extrinsecă (VII, X, V, II) și a căii comune care constituie complexul protrombinic. Scăderea indicelui protrombinic se remarcă în deficiențele congenitale și dobândite ale factorilor complexului protrombinic (II, VII, X), toți sintetizați de ficat în prezența indispensabilă a vitaminei K. Hipovitaminoza K apare datorită unei sinteze sau absorbției insuficiente (sterilizarea florei intestinale de către antibiotice, malabsorbția, lipsa bilei sau a sucului pancreatic din intestine etc.); în fibrinoliza primară sau secundară rezultă consumul exagerat al acestor factori; anticoagulanțele cumulare inhibă competitiv vitamina K; leziuni severe hepatocelulare acute sau cronice afectează capacitatea de sinteză hepatică a proteinelor, inclusiv sinteza factorilor de coagulare II, VII, X, V [6].

Rezultatele cercetărilor (a se vedea Tabelul) indică la scăderea **indicelui protrombinic** comparativ cu lotul martor, la animalele invadate cu strongiloizi și dicrocelii (lotul II) – 12,8% ( $p < 0,05$ ), la bovinele parazitare cu eimerii, strongiloizi, dicrocelii, echinococi (lotul III) – scade cu 17,1% ( $p < 0,05$ ). Modificările acestui indice la lotul II se datorează, probabil, hipovitaminozei K. Aceasta alterează absorbția intestinală, rezultată în urma tulburărilor digestive provocate de către strongiloizi. Staza biliară în ficat și insuficiența ei în intestin induce hipovitaminoza K. În urma acestora se dereglează faza finală a sintezei factorilor complexului protrombinic. În lotul III, probabil, datorită leziunilor hepatocelulare severe, se afectează capacitatea de sinteză hepatică a proteinelor, inclusiv sinteza factorilor de coagulare II, VII, X, V, precum și avitaminoza K.

Variatele patologii parazitare sunt însoțite de alterarea hemostazei, manifestându-se clinic printr-un sindrom hemoragipar sau trombotic de grade diferite sau se constată doar modificarea patologică a probelor speciale de laborator. În organismul integru, la absența cărorva acțiuni patologice, fluiditatea sanguină este menținută datorită echilibrului factorilor proceselor de coagulare și anticoagulare.

În prezența unui sindrom hemoragipar apar mai multe întrebări: există o deficiență congenitală? este consecința unui traumatism? este iatrogenă? este antrenată o reacție imunologică? există o formațiune organosistemică acută sau cronică?

Tabel

Cinetica indicilor hemostazei plasmatică la bovine poliparazitate

Loturi	Indiicle protrombinic	THw	TTPa	TT	Fibrinogen	Ca
I	94±1,65	68±3,0	50±2,58	30±1,50	5,6±0,24	2,5±0,17
II	82±1,93*	74±2,36	56±1,07	362±,150	6,9±0,34	2,1±0,15
III	78±2,15*	77±3,22	56±2,79	39±1,72*	7,2±0,41*	1,9±0,17

\* P &lt; 0,05

Comparativ cu bovinele neinfestate, alungirea **THw** este întâlnită în poliinvazii – cu 8,1% (P>0,05) la lotul II și 11,7% (P>0,05) la lotul III. Posibil, cauza ar fi deficitul factorilor de coagulare (XII, XI, IX și VIII) și prezența anticoagulanților în sânge și a altor inhibitori ai coagulării la afecțiunile hepatice, gastrointestinale, pulmonare de ordin parazitologic.

**TTPa** față de lotul martor sporește, la lotul II și III, în medie cu 10,8% (P>0,05). Aceste modificări sunt induse, probabil, de deficitul factorilor plasmatici apărut în rezultatul tulburărilor gastrointestinale, precum și de prezența inhibitorilor acestor factori la surplusul de anticoagulante (hialuronidază), ambele provocate de către paraziți.

Comparativ cu lotul martor, **TT** testat este mai alungit: în lotul II cu 16,7% (P>0,05), iar în lotul III – cu 21,3% (P<0,05), ceea ce presupune prezența inhibitorilor de trombină (heparină, produse de degradarea fibrinei și a anticoagulanților patologici circulanți), precum și a paraproteinelor induse, probabil, prin mecanisme sofisticate de către factorul parazitar.

Investigațiile de laborator ce vizează conținutul **fibrinogenului** elucidează o sporire a acestui indice: la lotul II – cu 18,9% (P>0,05), la lotul III – cu 22,3% (P<0,05). Conținutul ridicat al fibrinogenului la loturile II și III denotă persistența proceselor inflamatoare (pneumonii, abcese), hepatită cronică, condiționate de parazitose.

Conținutul ionilor de **Ca** scade comparativ în toate loturile față de lotul martor: cu 16,0% (P>0,05) – la lotul II și cu 24,0% (P>0,05) – la lotul III. Hipocalicemia se datorează dereglărilor gastrointestinale însoțite de diaree, maldigestie și malabsorbție, se întâlnește la ciroza ficatului, hipoalbuminemie, atrezia căilor biliare provocate de factorul parazitar [22].

Din cele menționate constatăm că complexul hemostatic reprezintă integritatea mecanismelor morfofuncționale și biochimice. Rolul hemostazei este menținerea volumului sanguin, a presiunii sanguine și a fluxului sanguin printr-un vas lezat, scopul final fiind menținerea echilibrului fluido-coagulant.

### Concluzii

1. Rezultatele investigațiilor parazitologice de laborator elucidează o extensivitate a invaziei cu: *Eimeria bovis* – 68,0%, *E. zuernii* – 69,0%, *E. smithi* – 65,0%, *E. ellipsoidalis* – 59%, *S. papillosus* – 62%, *D. lanceolatum* – 29%, *E. granulosis larvae* – 45%.

2. Asociația parazitară dintre *S. papillosus* și *D. lanceolatum* se manifestă prin scăderea indicelui protrombinic datorită, probabil, dereglărilor gastrointestinale urmate de malabsorbția proteinelor, vitaminelor K și Ca, iar sporirea fibrinogenului este un indicator al fazei acute a procesului inflamator, precum și al distrucțiilor tisulare și al degradărilor acestora, induse de paraziți.

3. Poliinvazia constituită din *Eimeria bovis*, *E. zuernii*, *E. smithi*, *E. ellipsoidalis*, *S. papillosus*, *D. lanceolatum*, *E. granulosis larvae* provoacă în organismul-gazdă scăderea indicelui protrombinic și sporirea fibrinogenului. Scăderea indicelui protrombinic are loc din cauza afecțiunilor gastrointestinale și leziunilor hepatice. Aceste modificări, la rândul lor, dereglează sinteza hepatică a proteinelor, inclusiv a factorilor de coagulare. Astfel, apare insuficiența vitaminei K necesară hepatocitelor pentru gamacarboxilarea protrombinei, precum și a factorilor III, IX și I. Pe când sporirea fibrinogenului ar indica faza acută a inflamațiilor de ordin parazitar. Modificările respective sunt însoțite de alergii, distrucții și degradări tisulare, apărute în rezultatul acțiunii mecanice și spoliatoare provocate de către paraziți și bacterii.

## Referințe:

1. Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al. The Pharmacology and management of the Vitamin K Antagonists // Chest. - 2004. - Vol.126. - P.204-233.
2. Ellison N. Homeostasis and Hemoterapz. - În Brash GP, Gullen FB. - Stoelting Kg eds. // Clinical Anesthesia. - GB Lippincot. - 1992. - P.251-264.
3. Erhan D., Chihai O., Rusu Ș. Asociații poliparazitare la bovine în Republica Moldova // Materialele Simpozionului Jubiliar „Rezervația „Codrii” – 35 ani”. - Lozova, 2006, p.54.
4. Ernst E. Fibrinogen—an independent cardiovascular risk factor // J. Ing. Mod. - 1990. - No227. - P.365-372.
5. Chihai O. Cattle plyparazitism in different regions of the Moldova // Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine. (Cluj-Napoca). - 2006. - Vol.63. - P.217-221.
6. Kawaguchi C., Takahasi Y., HanesakaY. The in vitro analysis of the coagulation mechanism of activated FVI using trombelstogram // Tromb. Hoemost. - 2002. - No88. - P.768-72.
7. Kemp D.N., Gough J.M., Willadsen P. Vaccination against Boophilus microplus localization of antigens on tick gut cells and their interaction with the host immune system // Congr. Entomol. Vancouver. -1988. - P.264.
8. Macari V., Rudic V., Gudumac V., Buza V. Efectul remediului BIOR S1 asupra conținutului de glucoză în serul sanguin la porcii tineri // The Bulletin of the European Postgraduate Centre of Acupuncture and Homeopathy, N.4, Editor and Founder: V. Lacusta (Moldova). Co-Editor C. Ionescu. - Târgoviște (România), 2000, p.62.
9. Olteanu Gh., Panaitescu D., Gherman I. Poliparazitismul la om, animale, plante și mediu. - București: Ceres, 2001, p.386-390.
10. Olimpia I. Parazitologie și clinica bolilor parazitare. - Iași: Terra Nostra, 2002. - 272p.
11. Olteanu Gh., Panaitescu M., Gherman M. Unele probleme actuale ale diagnosticului parazitologic la om, animale și plante în România // Revista Română de Parazitologie. - 1992. - Vol.2. - Nr.1. - P.9-55.
12. Szilagyi L. Botea M. Monitorizarea hemostazei pre-, intra- și postoperatorii // Actualități în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. (Timișoara). - 2005. - P.133-143.
13. Șuteu I. Parazitica. - Cluj-Napoca: Risoprint, 2005, p.72.
14. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. - Москва: Медицина, 1988, с.525.
15. Баркаган З.С. Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. - Москва, 2001, с.217.
16. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. - Москва: Медицина, 1999. - 248 с.
17. Баркаган З.С. Бишевский К. М. Физиологические антикоагулянты. Современные представления о составе, функции и клиническое значение // Лабораторное дело. - 1978. - №10. - С.586.
18. Баркаган З.С. Общие принципы исследования гемостаза и анализ новых методов выявления внутрисосудистого свертывания крови // Терапевтический архив. - 1989. - №5. - С.104-110.
19. Бреслов И.С., Исаев Г.Г. Реакция кардиореспираторной системы на увеличение сопротивления дыханию // Успехи физиологических наук. - 1991. - С.220-221.
20. Момот А.П. Принципы, методы и средства лабораторной диагностики патологий гемостаза на современном этапе // Лабораторная диагностика. - 2004. - №2. - С.52-70.
21. Меньшиков В.В. Руководство по клинической лабораторной диагностике. - Москва: Медицина, 1982, с.325-342.
22. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. - Москва, 1987. - 128 с.
23. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. - Москва; Медицина, 2000, с.243-271.
24. Зубаиров Д.М. Витамины свертывания крови // Соросовский обзорный журнал. - 2001. - Т.7. - №9. - С.9-13.
25. Ройтман Е.В. Алгоритмы лабораторной диагностики нарушений гемостаза // Актуальные вопросы гемостазиологии. Материалы научно-практической конференции. - Архангельск, 7-8 июня 2001 г., с.39-43.

Prezentat la 16.02.2007