

ВЛИЯНИЕ ПАНТОКРИНА НА ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И АКТИВНОСТЬ АМИНОТРАНСФЕРАЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС ПРИ ОЖГОВОЙ ТРАВМЕ

РНПЦ гематологии и трансфузиологии Минздрава Республики Беларусь¹,
НТЦ РУП "МБИ" концерн "Белбиофарм"²

Установлено, что предварительное курсовое введение кишечнорастворимой лекарственной формы пантокрин в условиях экспериментальной ожоговой болезни у крыс существенно снижает постожоговую ферментемию и способствует повышению устойчивости цитологического ответа периферической крови на моделируемое воздействие.

Вопросы фармакологической коррекции патологических состояний организма, равно как и негативных проявлений постстрессорных воздей-

ствий различной природы и силы, с помощью метаболических регуляторов растительного и животного происхождения привлекают все большее внима-

Таблица 1

Динамика цитологических показателей периферической крови крыс при моделировании ожоговой травмы

Условия эксперимента	Исследуемый показатель			
	гемоглобин, г/л	гематокрит, л/л	эритроциты, 10 ¹² /л	лейкоциты, 10 ⁹ /л
Ожог без лечения				
Общий контроль	111,3±4,92	39,7±1,78	5,9±0,33	6,8±0,48
3 часа после ожога	109,7±2,28	34,6±1,46	6,6±0,30	16,8±1,93*
6 часов после ожога	117,0±4,67	36,7±1,86	6,9±0,26*	18,5±0,70*
1 сутки после ожога	139,2±11,53	46,5±4,83	8,4±0,87*	7,0±0,79
3 суток после ожога	109,8±4,42	35,0±1,59	6,4±0,34	7,1±0,75
5 суток после ожога	120,7±3,62	38,5±2,18	7,0±0,41	10,1±1,22*
7 суток после ожога	116,7±4,28	36,2±1,48	6,5±0,36	23,1±4,84*
10 суток после ожога	122,0±6,52	38,1±2,05	7,1±0,36*	15,7±1,50*
Ожог с предварительным 14 дневным введением пантокрин				
Общий контроль	111,3±4,92	39,7±1,78	5,9±0,33	6,8±0,48
3 часа после ожога	125,0±2,32***	41,0±1,37**	7,4±0,23*	11,1±0,59***
6 часов после ожога	123,0±2,72	39,8±1,58	7,4±0,30*	11,2±1,17*
1 сутки после ожога	110,8±1,05**	38,1±2,40	6,8±0,43	7,7±0,43
3 суток после ожога	103,3±7,22	33,9±2,61	6,2±0,44	10,5±1,81*
5 суток после ожога	103,5±2,90**	35,5±0,59	6,8±0,32	17,1±1,94***
7 суток после ожога	110,0±4,20	37,6±1,41	6,7±0,33	8,1±0,98**
10 суток после ожога	115,3±4,64	40,5±1,27	7,0±0,48	12,1±1,82*

Примечание: * ** – достоверность различий по отношению к интактному контролю и между сравниваемыми сериями, соответственно, при уровне значимости $P < 0,05$

ние и интерес. В частности, установлено, что их положительный эффект может реализовываться путем инициации универсальных механизмов, лежащих в основе формирования адаптивных и компенсаторно-приспособительных реакций на молекулярном и клеточном уровнях интеграции функций целостного организма [1, 2, 6, 14, 15, 19]. Вместе с тем, рациональное и эффективное использование адаптогенов в комплексной профилактике развития постстрессорных нарушений гомеостаза, а также возможное их применение в составе базисной терапии при патологических состояниях, требующих поддержания (мобилизации) собственных жизненных сил организма, требуют уточнения.

Целью настоящей работы была оценка влияния предварительного курсового введения но-

Таблица 2

Динамика лейкоцитарного индекса интоксикации Каль-Калифа в периферической крови крыс при моделировании ожоговой травмы

Условия эксперимента	ЛИИ	
	ожог без пантокринина	ожог с пантокринином
Исходные данные	0,14±0,004	0,14±0,004
Через 3 часа после ожога	1,30±0,004*	0,17±0,003***
Через 6 часов после ожога	1,67±0,007*	0,15±0,003***
Через 1 сутки после ожога	0,14±0,003	0,14±0,004
Через 3 суток после ожога	0,15±0,004	0,14±0,007
Через 5 суток после ожога	0,15±0,006	0,14±0,004
Через 7 суток после ожога	1,77±0,003*	0,14±0,003**
Через 10 суток после ожога	1,64±0,007*	0,14±0,003**

Примечание: * ** – достоверность различий по отношению к интактному контролю и между сравниваемыми сериями, соответственно, при уровне значимости $P < 0,05$.

вой лекарственной формы пантокринина на динамику изменений клеточного состава и активности аминотрансфераз периферической крови крыс при экспериментальной термической травме.

Лекарственная форма исследуемого препарата, разработанная совместно со специалистами РУП “Белмедпрепараты”, представляет собой кишечнорастворимые таблетки “Пантокрин-форте”, содержащие сублимированную спиртовую вытяжку из пантов пятнистого оленя, обеспечивает высокую биодоступность, всасываемость и усвояемость входящих в состав биологически активных веществ в верхних отделах тонкого кишечника. Ранее нами уже было установлено протективное действие нового фармсредства на развитие постожеговой токсемии [3].

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 108 крысах линии Вистар массой тела 200 ± 30 г. Животные были разделены на 2 серии. Контрольную ($n=49$) составили крысы, которым ожоговую травму наносили с целью последующего выяснения сдвигов регистрируемых показателей в различные временные интервалы восстановительного периода. У животных опытной серии ($n=49$) моделируемое воздействие осуществлялось на фоне предварительного 2-недельного интрагастрального введения в суточной терапевтической дозе водной суспензии покрытого шеллаком гранулята (15 мг/кг), содержащего сублимированную спиртовую вытяжку из пантов пятнистого оленя.

За показатели условной физиологической нормы (исходные данные) были приняты значения параметров, установленные на группе интактных крыс ($n=10$), явившейся общим контролем для предыдущих двух серий.

Ожог III-IV степени (10-15% поверхности тела) вызывали по ранее описанному методу [3]. Спустя 3 и 6 часов, а также на 1, 3, 5, 7 и 10 суток после

нанесения ожоговой травмы у обездвиженных животных (эвтаназию осуществляли под эфирным наркозом) из околосердечной сумки забирали кровь в пластиковые пробирки. В качестве антикоагулянта использовали 0,4%-ный раствор гепарина (ОАО “Белмедпрепараты”; из расчета 1 мг на 5 мл крови).

Цитологические показатели исследовали с помощью анализатора крови F-800 (“Systex”, Япония). Лейкоцитарную формулу определяли по методике [13]. Для изучения активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) использовали колориметрический метод [23].

Статистическую обработку полученных результатов проводили общепринятыми методами. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента [20].

Результаты и обсуждение

Как известно, ожоговая болезнь представляет собой типовой патологический процесс, вызываемый повреждением тканей в месте ожога, и проявляется нарушением функционирования практически всех органов жизнеобеспечения. Один из ведущих синдромов – эндогенной интоксикации, при тяжелой термической травме имеет двухфазный характер, первая волна токсемии приходится на 1 – 2, вторая – на 5 – 7 суток [11] постожегового периода, при этом экспрессия изменений метаболических показателей отражает степень дисбаланса обменных процессов и коррелирует с тяжестью поражения.

Наиболее простыми и информативными параметрами, отражающими общее состояние организма, являются цитологические показатели крови. Установлено, что последствия ожога в первую очередь приводят к патологическому сгущению крови вследствие потери ее жидкой части, что обуславливает нарушение гемодинамики (стадия ожогового шока). Экссудация снижает концентрацию продуктов распада и микробных токсинов в области ожога, но одновременно развивающийся отек близлежащих тканей приводит к регионарным расстройствам микроциркуляции, секвестрации эритроцитов в зоне альтерации, что усиливает явления региональной гипоксии [8]. Механизм плазмопотери характерен только для начального периода болезни. Уже через 1-2 суток после травмы происходит стабилизация проницаемости сосудов, усиливается кровообращение и в результате возрастает резорбция продуктов нарушенного обмена из поврежденных областей, способствуя формированию состояния ожоговой токсемии, которая является важным фактором, вызывающим генерализацию процесса, с возможным вовлечением в него различных органов и систем. Между тем, при компенсированной форме второй период ожоговой болезни завершается к 7-10 суткам и переходит в стадию выздоровления; при декомпенсированной форме к этому сроку обычно развивается септикотоксемия [4, 8, 16].

Из данных, представленных в таблице 1, следует, что начальная фаза ожоговой токсемии у крыс, не получавших пантокрин, формировалась во временном интервале до 24 часов после нанесения

ожога и приводила к достоверному увеличению количества лейкоцитов в первые 6 часов, нейтрофилезу со сдвигом в сторону палочкоядерных форм, развитию лимфоцитоза и эозинопении ($P < 0,05$; рис. 1), резкому возрастанию лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ; табл. 2) на фоне прогрессирующей гемоконцентрации. К завершению первых суток эксперимента наблюдалось максимальное содержание гемоглобина в плазме крови: содержание гемоглобина возрастало на 25,0% ($P > 0,05$), количество эритроцитов – на 42,4% ($P < 0,05$), гематокритное число – на 17,1% ($P > 0,05$) по отношению к значениям аналогичных показателей в интактной группе животных (табл. 1).

В этот временной интервал исследования активность плазменных аминотрансфераз также достигала максимальных значений, которые выражались величинами, превосходящими исходные в 7,9 раз – для АЛТ и 5,6 раз – для АСТ (рис. 2). Полученные данные в определенной мере отражали тяжесть проявлений развивающегося патологического процесса. Так, общее состояние животных характеризовалось адинамией, практически полным отказом от пищи,

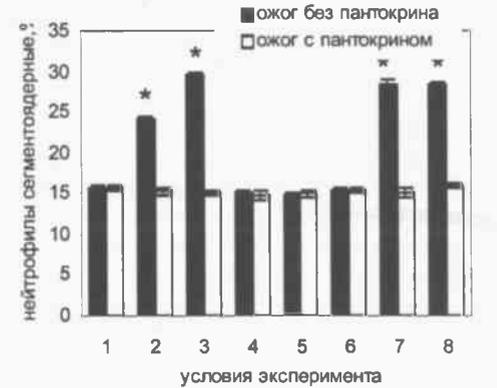
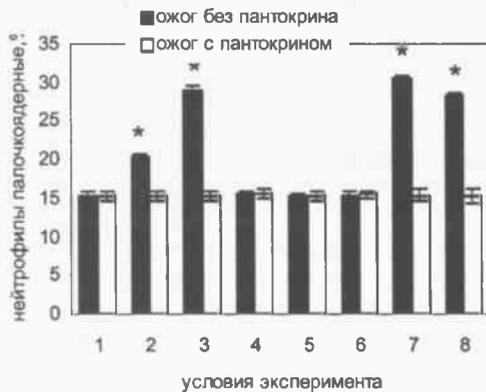
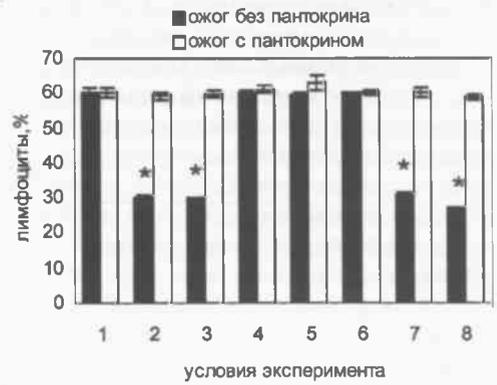
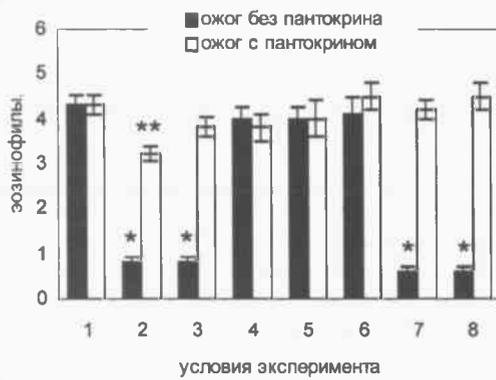


Рис. 1. Соотношение форменных элементов "белой крови" в плазме крови крыс в восстановительном периоде после нанесения ожоговой травмы: без и на фоне курсового введения пантокринина

Обозначения: 1 – исходные данные; 2 и 3 – через 3 и 6 часов; 4, 5, 6, 7, 8 – на 1, 3, 5, 7 и 10 сутки после нанесения ожоговой травмы, соответственно;

* и ** – достоверность различий относительно исходных данных и контрольной серии, соответственно, при уровне значимости $P < 0,05$.

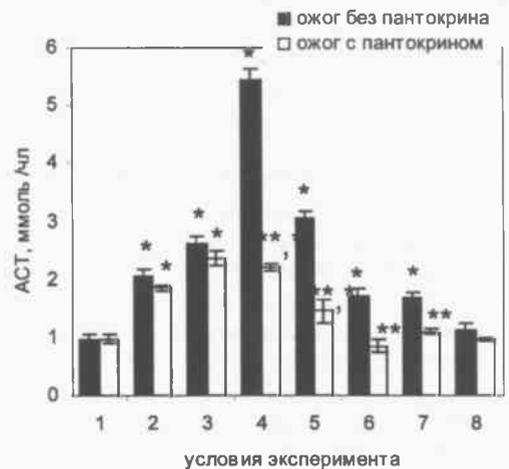
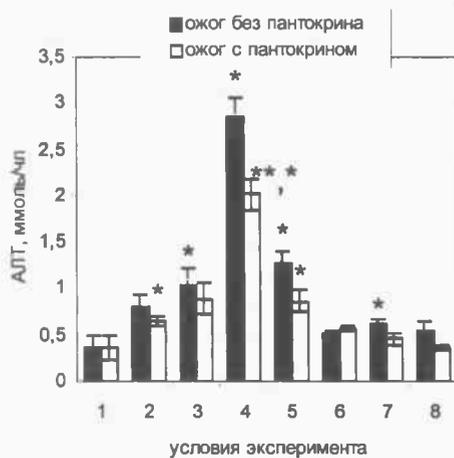


Рис. 2. Динамика активности аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) в плазме крови крыс в восстановительном периоде после нанесения ожоговой травмы: без и на фоне курсового введения пантокринина.

Обозначения: см. выше.

потерей интереса к окружающей обстановке.

Следует подчеркнуть, что уже в начальный период ожоговой болезни (спустя 3 часа) у крыс контрольной серии начинала отмечаться тенденция к

увеличению количества эритроцитов, в то время как уровень гематокритного числа опускался даже ниже своих изначальных величин. Выявленное несоответствие между динамикой количества красных кровяных телец и значением гематокрита, вероятно, может свидетельствовать об уменьшении объема клеток вследствие их частичного обезвоживания. Очевидно, полученные данные могли быть следствием резкого увеличения проницаемости капилляров, особенно в зоне ожога, плазмопотери, которая приводила к дефициту объема циркулирующей крови и, в итоге, к дегидратации клеток.

Затем, в период с 3 по 7 сутки, показатели гемоглобина и гематокрита у этой серии животных практически восстанавливались, в то время как количество эритроцитов (хотя и статистически недостоверно) продолжало оставаться повышенным (табл. 1). На 1-3 сутки происходила нормализация содержания лейкоцитов, что, вероятно, могло быть обусловлено как их миграцией в область повреждения, так и транзиторным ингибированием костномозгового гранулоцитопоза [17, 21].

С 5 суток в плазме крови крыс контрольной серии начинала формироваться четко регистрируемая вторая волна эндотоксикоза, которая достигала своего максимума на 7-10 сутки от начала эксперимента. Для этого периода был характерен максимальный выброс лейкоцитов, составивший 339,7% ($P < 0,05$) по отношению к исходным данным, повторно возрастало количество юных и палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов ($P < 0,05$), значительно повышался показатель ЛИИ (табл. 2; рис. 1). Содержание базофилов в 3 раза ($P < 0,05$) превышало значения условной нормы, что, в свою очередь, указывало на остроту системного ответа в целом [12, 18].

К 10 суткам постожогового периода на фоне усугубления общего состояния животных (уменьшение потребления корма, двигательной активности, интереса к окружающей обстановке и пр.) формировалась вторая волна гиперэритремии, при этом уровень содержания гемоглобина в плазме крови, хотя и статистически не достоверно, возрастал. В указанные временные сроки (7-10 сутки) снова регистрировалась выраженная лимфопения ($P < 0,05$) и эозинопения ($P < 0,05$; рис. 1). Отмеченные сдвиги свидетельствовали о повторном ухудшении состояния животных контрольной серии и могли быть обусловлены влиянием механизмов повреждения, имеющих токсический, септический и аутоиммунный генез [8, 21, 22, 28 – 30].

Таким образом, полученные результаты хорошо укладывались в общую схему развития патологического процесса при ожоговой болезни, носящую двухфазный характер [4, 16].

Вторую экспериментальную серию составляли крысы, которым термическая травма наносилась на фоне предварительного двухнедельного интрагастрального введения пантокрина в суточной терапевтической дозе. В этом случае течение патологического процесса, обусловленного ожоговой токсемией, носило однофазный характер. Начало ее воз-

никновения регистрировалось к 3 часу после нанесения травмы: происходило развитие гемоконцентрации – содержание гемоглобина, количество эритроцитов и гематокритное число достигали максимальных значений, превышая условную норму на 10,3% ($P < 0,05$), 25,4% ($P < 0,05$) и 3,3% ($P > 0,05$), соответственно, при этом расхождения между направленностью сдвигов содержания эритроцитов и величиной гематокритного числа были менее выражены по сравнению с аналогичным временным интервалом в контрольной серии. В дальнейшем абсолютные значения этих показателей снижались с постепенной нормализацией к 1 суткам. Отмеченный факт опосредованно отражал формирование в организме животных, получавших пантокрин, механизмов, направленных на поддержание количественных показателей красной крови уже в начальный период ожогового шока. С учетом того, что в первые часы после ожога развитие нарушений структурно-функционального статуса периферического звена эритрона во многом обусловлены активацией ПОЛ и фосфолипаз в крови [22], полученные данные позволяли предположить возможность благоприятного влияния на биомембраны эритроцитов входящих в состав изучаемого препарата жирорастворимых компонентов, в частности, фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, обладающих антиоксидантными свойствами. Следует подчеркнуть, что это предположение имеет основание еще и потому, что в условиях моделируемой патологии в предыдущих исследованиях нами был выявлен ингибиторный эффект пантокрина в отношении образования в плазме крови первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов [7].

Показатель ЛИИ (табл. 2) в данной серии животных повышался только в период 3-6 часов после ожога (1 фаза) и был в 8 – 11 раз ниже, соответствующих величин, регистрируемых в контрольной серии в сопоставимые временные интервалы исследования. Во все последующие сроки эксперимента индекс Каль-Калифа находился в пределах физиологической нормы для данного вида животных, то есть предварительное введение пантокрина практически устраняло развитие второй волны эндогенного токсикоза, хотя количество лейкоцитов оставалось высоким на протяжении всего периода наблюдений, являясь следствием хорошо известной реакции на стрессовое воздействие гранулоцитарного роста костномозгового кроветворения и органов иммунной системы “выбрасывать в кровь свои резервы в ответ на миграцию лейкоцитов в область повреждения” [18]. Анализ подсчета процентного соотношения различных видов лейкоцитов дополнил общую картину позитивного влияния разработанной лекарственной формы на динамику регистрируемых в постожоговом периоде сдвигов со стороны клеточного состава периферической крови. Так, на фоне предварительного введения препарата первая волна проявления эндогенного токсикоза была менее выражена и в основном коснулась клеток, ответственных за иммунный ответ организма на ожог: спустя 3 часа после его нанесе-

ния наблюдались незначительные лимфо-и эозинопения, нивелирующиеся к 1 суткам эксперимента. Вторая фаза интоксикации у животных опытной серии так и не наступала, что указывало на способность пантокрина повышать неспецифическую резистентность организма животных к развитию постожоговой токсемии (рис. 1).

Результаты исследования динамики сдвигов цитологических показателей хорошо согласовывались с изменением активности аминотрансфераз в плазме крови крыс опытной серии: она была (как для АСТ, так и для АЛТ) значительно менее выраженной (рис. 2). Введение препарата предотвращало элевацию уровня аланин-и аспартатаминотрансфераз на момент максимального проявления ожоговой токсемии (на 1-2 сутки) до тех весьма высоких величин, которые обычно наблюдаются у животных при данном экстремальном воздействии [9, 14].

Развитие гиперферментемии в начальный период ожоговой болезни (ожоговый шок, острая гипоксия, токсемия), как следует из ряда работ [5, 25 – 27], обусловлено стрессовыми гормонами, являющимися аллостерическими эффекторами и индукторами синтеза аминотрансфераз, а ее механизм объяснен “вымыванием” ферментов из клеток в связи с нарушением селективной проницаемости клеточных мембран. Поэтому установленный факт мог свидетельствовать о том, что предварительное введение пантокрина способствовало как повышению устойчивости гормональных механизмов регуляции (антистрессорное действие), так и стабилизации клеточных мембран (мембранопротекторное действие).

На 7-10 сутки постожогового периода гиперферментемии многие авторы объясняют некротическими изменениями в тканях [5, 10, 24]. Характерно, что в плазме крови животных опытной серии на 7 сутки после нанесения ожога тенденция к повторному повышению активности АЛТ относительно предыдущего срока исследования не регистрировалась, в то время как в плазме крови контрольных животных она была отчетливо выражена. Принимая во внимание существующие в литературе данные о том, что именно в эти сроки после ожога наблюдаются функциональные расстройства в печени [11], можно предположить, что указанная выше направленность изменений отражает благоприятное влияние пантокрина в плане предотвращения развития синдрома цитолиза гепатоцитов. Что касается активности АСТ, то положительные сдвиги после длительного интрагастрального введения препарата (по сравнению с контрольной серией) отмечались не только по величине, но и в динамике наблюдаемых изменений. Увеличение абсолютных значений данного показателя регистрировалось только в течение первых 6 часов после ожога, а к окончанию первых суток уже намечалась тенденция к их снижению с последующей постепенной нормализацией, опережающей сроки достижения таковой в контрольной серии. Данный факт также мог указывать на адекватность компенсаторных перестроек метаболизма под влиянием нового фармпрепарата.

Таким образом, приведенные результаты продемонстрировали наличие у разработанной лекарственной формы пантокрина четко выраженных адаптогенных протекторных свойств, что, с учетом специфики моделируемой патологии, проявлялось существенным снижением постожоговой гиперферментемии и развития нарушений со стороны количественного состава клеточных элементов периферической крови, прежде всего ответственных за иммунологическую защиту организма. Полученные данные позволяют надеяться на более широкое использование пантокрина в ситуациях, требующих мобилизации как адаптивных, так и компенсаторно-приспособительных реакций организма.

Литература

1. Брехман И.И. Введение в валеологию – наука о здоровье. – Л., 1987. – 198 с.
2. Воложин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. – М.: Медицина, 1998. – 480 с.
3. Гапанович В.Н., Дударь С.Ю., Бычко Г.Н., Мельнова Н.И. Влияние пантокрина на динамику некоторых показателей белкового обмена при экспериментальной ожоговой травме // Здоровоохранение. – 2005. – № 12. – С. 29 – 31.
4. Деркачев В.С., Сай А.В. Ожоговая болезнь / Методические рекомендации. – Минск, 2005. – 11 с.
5. Довганский А.П., Зорькин А.А. Активность трансаминаз крови в различные периоды ожоговой болезни / Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям. – Кишинев. 1973. – С.198 – 211.
6. Дубовик Б.В., Курченко А.С., Романовский и др. // Материалы 5 Междунар. Съезда “Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения”. – СПб., 2001. – С. 217 – 220.
7. Дударь С.Ю., Гапанович В.Н., Климович В.А., Мельнова Н.И. Влияние пантокрина на показатели перекисного окисления липидов в плазме крови крыс с ожоговой травмой // Мат. IV межд. конф. “Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы”. – СПб., Минск, 2006. – Ч. 1. – С. 148 – 150.
8. Жегалов В.А., Алейник Д.Я., Демидова О.Н. Ожоговая анемия – патогенез, профилактика и лечение в свете современных требований к переливанию крови. (обзор литературы). // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – № 3. – С. 17 – 22.
9. Заец Т.Л. Метаболизм при ожогах. / Учебное пособие. – 1990. – 23 с.
10. Зилва Дж. Ф., Пэннел П.Р. Клиническая химия в диагностике и лечении. – М.: Медицина, 1988. – С. 372 – 388.
11. Корякина Н.К., Недошивина Р.В. // Журн. эксперим. биологии и медицины. – 1980. – Т. LXXX, № 7. – С. 27 – 28.
12. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови: Руководство для студентов лечебного, педиатрического, стоматологического факультетов. – 3-е изд., исп. и доп. – М.: Вузовская книга. – 2004. – 296 с.
13. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
14. Меерсон Ф.З. Механизмы и защитные эффекты адаптации / В кн. Адаптационная медицина. – М.: Медицина, 1998. – С. 25 – 31.
15. Назаров И.П., Попов А.А., Протопопов Б.В., Кокоулина Ж.Н. Пути коррекции иммунной недостаточности на разных стадиях ожоговой болезни с целью профилактики и лечения сепсиса // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – № 1. – С. 63 – 67.
16. Ожоговая интоксикация. Патогенез, клиника, принципы лечения. / Г.П. Козинец, С.В. Слесаренко, Б.С. Шейман и др. – Киев, 2003. – 209 с.
17. Ожоговая токсемия. Современные проблемы патогенеза и клиники. / Под ред. проф. Р.И. Лифшица. – Челябинск, 1986. – 117 с.
18. Руководство по гематологии под редакцией А.И. Воробьева; 3-е издание, перераб. и дополн. – М.: Ньюдиамед, 2002. – Том 1. – 280 с.
19. Ростовцев В.Н., Улащик В.С. Медицина здоровья – настоящее и будущее // Здоровоохранение. – 2001. – № 7. – С. 3 – 7.
20. Рокицкий П.Ф. Биологическая статистика. – Минск, 1973. – 110 с.
21. Рязанцева Н.В. Характеристика периферического звена у больных с ограниченными поверхностными термическими ожогами. // Клинич. лаб. диагностика. – 2000. – № 6. – С. 23 – 24.
22. Рязанцева Н.В., Новицкий В.П., Рязанцев В.П., Бычков А.В. Влияние ожоговой травмы на эритроциты // Гематология и трансфузиология. – 2002. – т. 47. – № 1. – С. 25 – 29.
23. Камышиников В.С. Справочник по клиническо-биохимической лабораторной диагностике (в 2 т.) – Мн.: Беларусь, 2000. – 2 т. – С. 3371 – 395.
24. Кияшко А.А., Сморок С.А., Гариян М.П. Нарушение структуры и функции мембран при ожоговой болезни // Клинич. хирургия. – 1980. – № 3. – С. 61 – 63.

☆ Новые технологии в медицине

25. Майер Н.А., Моллер М. Дж., Херндон Д.Н. Использование питательных веществ в процессе заживления ран // Анестезиол. и реаниматол. – 1996. – № 5. – С. 29 – 39.

26. Протасова Т.Н. Гормональная регуляция активности ферментов. – М.: Медицина, 1975. – 194 с.

27. Хочачка П., Сомеро Дж. Биохимическая адаптация. – М.: Мир, 1988.

– 224 с.

28. Deitch E.A., Sitting K.M. // Ann. Surg. – 1993. – Vol. 217. – P. 293 – 299.

29. Waliner S., Vautrin R., Murphy J. et al. The haematopoietic response to burning: studies in an animal model // Burns. – 1984. – Vol. 10. – P. 236 – 251.

30. Waliner S.F., Vautrin R. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1986. – Vol. 181. – P. 144 – 150.