

ВАСИНА Е. Ю.<sup>1,2</sup>, ЧЕФУС С. Г.<sup>1,2</sup>, ПЕТРИЩЕВ Н. Н.<sup>1,2</sup>,  
ВЕСЁЛКИНА О. С.<sup>3</sup>

## Влияние препарата Нотромбел на процесс фотоиндуцированного тромбообразования

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

<sup>2</sup> Институт экспериментальной медицины Северо-Западного федерального медицинского исследовательского  
центра им. В. А. Алмазова

197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

<sup>3</sup> ЗАО «ВЕРТЕКС»

199106, Россия, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 24-я линия, д. 27А

e-mail: chefusveta@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 20.05.17 и принята к печати 26.06.17.

### Реферат

**Цель исследования** – изучение влияния введения препарата Нотромбел, одного из представителей нового класса соединений – N,N'-замещенных пиперазинов, на развитие экспериментального тромбоза.

**Материал и методы.** У крыс-самцов линии Вистар моделировали тромбоз бедренной артерии путем 30-минутного лазерного облучения (532 нм, 60 мВт, площадь облучения – 1 мм<sup>2</sup>) на фоне внутривенного введения бенгальского розового А (17 мг/кг). Кровоток регистрировали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (20 МГц) перед облучением и каждые 10 мин. Нотромбел и ацетилсалициловую кислоту (АСК) вводили внутривенно (контроль – 0,9 %-й хлорид натрия) и интрагастрально (контроль – вода) в возрастающих дозах.

**Результаты исследования.** В ходе 30-минутного лазерного облучения тромбоз бедренной артерии развивался у всех контрольных животных. При однократном внутривенном введении Нотромбел оказался более эффективным, чем АСК (100 %-е предотвращение тромбоза в дозах 0,0045 и 0,05 мМ/кг соответственно). Расчетная эффективная доза ED<sub>50</sub> для Нотромбела составляла около 0,0021 мМ/кг, а для АСК – 0,029 мМ/кг. При 7-кратном внутривенном введении Нотромбела кумулятивного эффекта не наблюдалось (разовая эффективная доза ED<sub>50</sub>=0,0021 мМ/кг), в отличие от АСК (ED<sub>50</sub>=0,0032 мМ/кг). При 7-кратном интрагастральном введении антитромботическая активность препаратов была близка (для Нотромбела ED<sub>50</sub>=0,0049 мМ/кг, для АСК – 0,0041 мМ/кг).

**Выводы.** При однократном внутривенном введении антитромботическая активность Нотромбела (ED<sub>50</sub>=0,0021 мМ/кг) выше, чем у АСК (ED<sub>50</sub>=0,029 мМ/кг). При курсовом интрагастральном и внутривенном введении эффективность препаратов сопоставима. В отличие от АСК, у Нотромбела не наблюдалось кумулятивного эффекта, что свидетельствует о безопасности курсового парентерального введения препарата.

**Ключевые слова:** Нотромбел, фототромбоз, бедренная артерия, ацетилсалициловая кислота

**Для цитирования:** Васина Е. Ю., Чифус С. Г., Петрищев Н. Н., Весёлкина О. С. Влияние препарата Нотромбел на процесс фотоиндуцированного тромбообразования. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(3):70–75. doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-3-70-75

### Введение

Среди препаратов, перспективных для профилактики и лечения атеротромбоза, большой интерес представляют производные N-замещенных пиперазинов, обладающие антиагрегантными, антикоагулянтными и вазодилатирующими свойствами [1].

Ранее нами было установлено, что один из N,N'-замещенных пиперазинов, содержащий карбоксимидамидную группу (Нотромбел), обладает свойствами универсального ингибитора агрегации тромбоцитов – подавляет экспрессию Р-селектина, уменьшает экспрессию тромбоцитарного мембранного комплекса GPIIb-IX-V и тормозит тромбининдуцированное образование тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов. Возможными мишенями для Нотромбела являются тромбоксановый (тромбоксансинтаза) путь передачи сигнала активации, а также непосредственно мембранные рецепторы GPIIb-IX-V [2–4].

**Цель исследования** – изучение влияния внутривенного и интрагастрального введения препарата Нотромбел на развитие экспериментального тромбоза.

### Материал и методы исследования Экспериментальные животные

Исследования проводились на крысах-самцах линии Вистар (возраст – 15–18 недель, масса – 250–270 г) (ФГУП «Питомник лабораторных животных "Рапполово"») в полном соответствии с «Руководством по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» [7].

Животные содержались на неограниченном потреблении корма (стандартный рацион для лабораторных крыс К-120 ООО «Лабораторкорм», Россия) и воды при фиксированном световом

**Влияние 1-кратного внутривенного введения Нотромбела и АСК на развитие фототромбоза в бедренной артерии крыс**

Группа животных	Количество животных в группе N	Количество животных с наличием кровотока в бедренной артерии на 30-й мин облучения	
		N	%
Контроль (NaCl)	6	0	0
АСК	0,05 мМ/кг	7	100*
	0,035 мМ/кг	8	75*
	0,025 мМ/кг	8	37,5
	0,015 мМ/кг	7	0
Нотромбел	0,03 мМ/кг	7	100*
	0,01 мМ/кг	7	100*
	0,0045 мМ/кг	7	100*
	0,003 мМ/кг	8	75*
	0,0015 мМ/кг	8	37,5

\* –  $p < 0,01$  по сравнению с контролем.

режиме 12.00:12.00 ч (свет:темнота). Температура поддерживалась в пределах 22–25 °С, относительная влажность – 50–70 %. Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 14 дней.

**Введение препаратов**

Препарат Нотромбел растворяли в стерильной очищенной воде (для интрагастрального введения) и 0,9 % стерильном растворе хлорида натрия (для внутривенного введения).

В качестве препарата сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту (АСК) (*Sigma Aldrich*, США), механизм действия которой хорошо изучен. АСК растворяли в воде для инъекций при нагревании на водяной бане до 40,0 °С, и периодическом энергичном встряхивании до полного растворения кристаллов. Для внутривенного введения АСК после полного ее растворения добавляли стерильный 10 %-й раствор хлорида натрия до конечной концентрации 0,9 % и перемешивали встряхиванием.

*Внутривенное введение:* ненаркотизированным крысам растворы исследуемых препаратов вводили в фиксированный световой период (с 10.30 до 13.00 вне зависимости от приема пищи) в хвостовую вену болюсно (в течение 1 мин) из расчета 4 мл/кг при однократном введении и 2 мл/кг при курсовом.

Дозы препаратов при однократном введении:

Нотромбел: 0,03; 0,01; 0,0045; 0,003; 0,0015 мМ/кг;

АСК: 0,05; 0,035; 0,025; 0,015 мМ/кг;

контроль: 0,9 %-й стерильный раствор хлорида натрия 4 мл/кг.

Дозы препаратов при курсовом введении:

Нотромбел: 0,03; 0,01; 0,0045; 0,0035; 0,003; 0,0015 и 0,001 мМ/кг;

АСК: 0,05; 0,0045; 0,0025; 0,0015 мМ/кг;

контроль: 0,9 %-й стерильный раствор хлорида натрия 2 мл/кг.

*Интрагастральное введение:* крысам растворы исследуемых препаратов вводили в фиксированный световой период (с 10.30 до 13.00 вне зависимости от приема пищи) через зонд из расчета 4 мл/кг.

Дозы препаратов при курсовом введении:

Нотромбел: 0,05; 0,02; 0,005; 0,002 мМ/кг;

АСК: 0,05; 0,02; 0,005; 0,002 мМ/кг;

контроль: вода 4 мл/кг.

**Моделирование фототромбоза**

Для моделирования тромбоза за 10 минут до начала облучения в левую бедренную вену наркотизированных крыс (хлоралгидрат 430 мг/кг внутривентриально в виде 4,3 % раствора) вводили фотосенсибилизатор – 2 мл/кг 0,85 % раствора Бенгальского розового А (*Acros Organic*, США) в 0,9 % растворе хлорида натрия (доза 17 мг/кг) [6, 8], после чего производили разрез длиной около 2 см на внутренней поверхности правого бедра животного. Участок бедренной артерии длиной около 5 мм освобождали от окружающих тканей, выделяли из сосудисто-нервного пучка. Под данный участок артерии подводи-

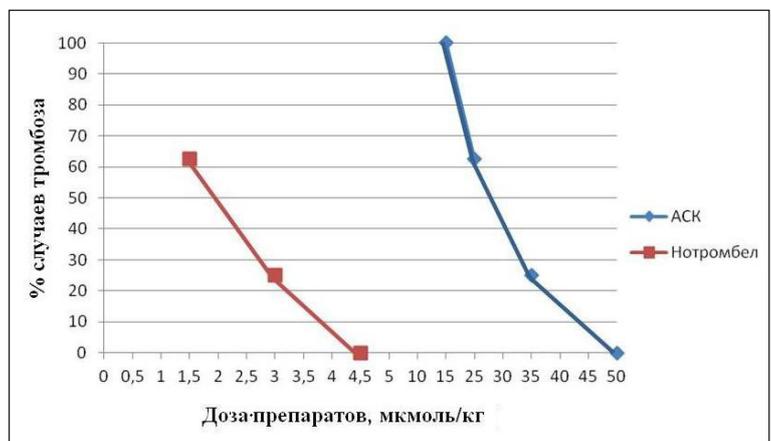


Рис. 1. Влияние 1 кратного внутривенного введения Нотромбела и АСК на развитие фототромбоза в бедренной артерии крыс

Влияние 7-кратного внутривенного введения Нотромбела и АСК на развитие фототромбоза в бедренной артерии крыс

Группа животных	Количество животных в группе N	Количество животных с наличием кровотока в бедренной артерии на 30-й мин облучения	
		N	%
Контроль (NaCl)	14	0	0
АСК	0,05 мМ/кг	7	100**
	0,0045 мМ/кг	8	75**
	0,0025 мМ/кг	8	50**
	0,0015 мМ/кг	7	0
Нотромбел	0,03 мМ/кг	7	100**
	0,01 мМ/кг	7	100**
	0,0045 мМ/кг	7	100**
	0,0035 мМ/кг	8	100**
	0,003 мМ/кг	8	75**
	0,0015 мМ/кг	8	37,5*
	0,001 мМ/кг	8	0

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с контролем.

ли полоску непрозрачного черного пластика шириной 3 мм, изолируя тем самым вену и окружающие ткани от облучения. Облучение проводили при помощи диодного лазера «DPSS-лазер» (*Diode Pumped Solid State Laser*, Южная Корея) с длиной волны 532 нм, мощностью 60 мВт, площадь облучения – 1 мм<sup>2</sup>, продолжительность облучения – 30 мин.

Для регистрации скорости кровотока использовали метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии (прибор «Минимакс-Допплер-К», 20 мГц). Линейную скорость кровотока в бедренной артерии измеряли непосредственно перед облучением и в процессе облучения артерии каждые 10 мин. Для сравнительной оценки эффективности исследуемых препаратов была выбрана 30-я минута.

#### Статистическая обработка результатов

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программного пакета IBM «SPSS Statistics Version 20». Значимость различий из-

меряемых параметров оценивалась с помощью одностороннего критерия Фишера. Значения  $p$  менее 0,05 рассматривались как значимые.

При расчете ЕД50 исследуемых препаратов анализ полученных результатов проводился с помощью программного пакета IBM «SPSS Statistics Version 20». При курсовом введении препаратов приведены разовые дозы ЕД50.

#### Результаты исследования и их обсуждение

##### Однократное внутривенное введение препаратов

Через 50 мин после введения препаратов внутривенно болюсно вводили бенгальский розовый А (см. материалы и методы исследования), и еще через 10 мин (т. е. через 60 мин после введения препаратов) начинали лазерное облучение бедренной артерии.

В контроле уже на 10-й мин после начала облучения бедренной артерии скорость кровотока значительно снижалась по сравнению с фоновыми показателями, что свидетельствует о развитии тромбоза сосуда. К 20-й мин у всех животных наблюдалось полное отсутствие кровотока (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, на выбранной для оценки эффективности антитромботического действия 30-й мин АСК в дозе 0,05 мМ/кг в 100 % случаев препятствовала окклюзии бедренной артерии при фотоповреждении сосудистой стенки, в дозе 0,035 мМ/кг – в 75 % случаев, в дозе 0,025 мМ/кг – в 37,5 % случаев и в дозе 0,015 мМ/кг не проявляла антитромботической активности (табл. 1). Расчетная эффективная доза ЕД50 для АСК при 1-кратном внутривенном введении составляет около 0,029 мМ/кг.

Нотромбел в дозах 0,03; 0,01 и 0,0045 мМ/кг в 100 % случаев препятствовал окклюзии

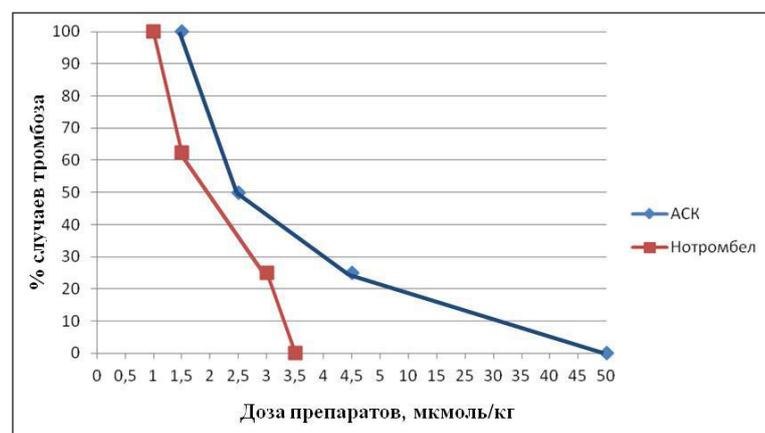


Рис. 2. Влияние 7-кратного внутривенного введения Нотромбела и АСК на развитие фототромбоза в бедренной артерии крыс

бедренной артерии при фотоповреждении сосудистой стенки, в дозе 0,003 мМ/кг – в 75 % случаев и в дозе 0,0015 мМ/кг не проявлял антитромботической активности. Расчетная эффективная доза ED50 для Нотромбела при 1-кратном внутривенном введении составляет около 0,0021 мМ/кг.

Таким образом, при однократном внутривенном введении Нотромбел (в дозе 0,0045 мМ/кг предотвративший тромбообразование в 100 % случаев) оказался более эффективным, чем АСК, которая оказала 100 %-й эффект лишь в дозе 0,05 мМ/кг (рис. 1). Расчетная эффективная доза ED50 для Нотромбела при 1-кратном внутривенном введении составляет около 0,0021 мМ/кг, а для АСК – 0,029 мМ/кг.

### Курсовое введение препаратов

В следующей серии опытов оценивали антитромботическое действие при курсовом внутривенном и интрагастральном введении препаратов.

Через 20 мин после 7-го введения препаратов внутривенно болюсно вводили бенгальский розовый А и через 10 мин начинали лазерное облучение бедренной артерии.

### Курсовое внутривенное введение препаратов

Как видно из данных табл. 2, АСК в дозе 0,05 мМ/кг в 100 % случаев препятствовала окклюзии бедренной артерии при фотоповреждении сосудистой стенки, в дозе 0,0045 мМ/кг – в 75 % случаев, в дозе 0,0025 мМ/кг – в 50 % случаев и в дозе 0,0015 мМ/кг не проявляла антитромботической активности. Расчетная эффективная доза ED50 для АСК при курсовом 7-кратном внутривенном введении составляет около 0,0032 мМ/кг.

Нотромбел в дозах 0,03; 0,01; 0,0045 и 0,0035 мМ/кг в 100 % случаев препятствовал окклюзии бедренной артерии при фотоповреждении сосудистой стенки, в дозе 0,003 мМ/кг – в 75 % случаев, в дозе 0,0015 мМ/кг – в 37,5 % случаев и в дозе 0,001 мМ/кг не проявлял антитромботической активности. Рас-

четная эффективная доза ED50 для Нотромбела при курсовом 7-кратном внутривенном введении составляет около 0,0021 мМ/кг.

Таким образом, при внутривенном курсовом введении, как и при однократном, антитромботический эффект у Нотромбела был выше, чем у АСК (табл. 2; рис. 2). Кумулятивный эффект наблюдался у АСК (ED50 при однократном введении – 0,029 мМ/кг, при ежедневном 7-кратном – 0,0032 мМ/кг), но не у Нотромбела (0,0021 и 0,0021 мМ/кг).

### Курсовое интрагастральное введение препаратов

В контроле, как и в первой серии экспериментов, уже на 10-й мин облучения бедренной артерии скорость кровотока значительно снижалась, и к 20-й мин у всех животных наблюдалось полное отсутствие кровотока. На выбранной для сравнительной оценки эффективности исследуемых препаратов 30-й мин кровотоки в поврежденном участке бедренной артерии отсутствовал у всех животных (табл. 3).

Как видно из данных табл. 3, АСК при интрагастральном введении в дозах 0,05, 0,02 и 0,005 мМ/кг в 100 % случаев препятствовала окклюзии бедренной артерии при фотоповреждении сосудистой стенки и в дозе 0,002 мМ/кг не проявляла антитромботической активности. Расчетная эффективная доза ED50 для АСК при курсовом 7-кратном интрагастральном введении составляет 0,0041 мМ/кг.

Нотромбел при интрагастральном введении в дозах 0,05 и 0,02 мМ/кг в 100 % случаев препятствовал окклюзии бедренной артерии при фотоповреждении сосудистой стенки, в дозе 0,005 мМ/кг – в 56 % случаев, и в дозе 0,002 мМ/кг не проявлял антитромботической активности (табл. 3; рис. 3). Расчетная эффективная доза ED50 для Нотромбела при курсовом 7-кратном интрагастральном введении составляет 0,0049 мМ/кг.

В механизме тромбоза при фотодинамическом воздействии на сосуды основное значение, как

Таблица 3

### Влияние 7-кратного интрагастрального введения Нотромбела и АСК на развитие фототромбоза в бедренной артерии крыс

Группа животных	Количество животных в группе N	Количество животных с наличием кровотока в бедренной артерии на 30-й мин облучения	
		N	%
Контроль (вода)	16	0	0
АСК	0,05 мМ/кг	7	100*
	0,02 мМ/кг	7	100*
	0,005 мМ/кг	7	100*
	0,002 мМ/кг	7	0
Нотромбел	0,05 мМ/кг	7	100*
	0,02 мМ/кг	15	100*
	0,005 мМ/кг	16	56,25*
	0,002 мМ/кг	15	0

\* – p<0,01 по сравнению с контролем.

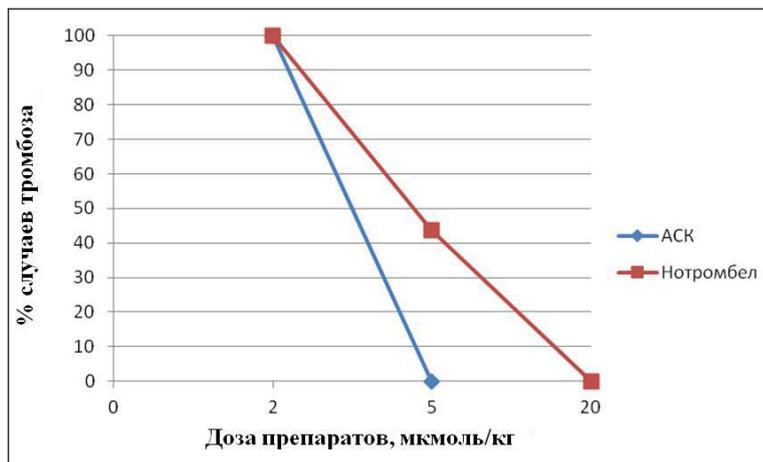


Рис. 3. Влияние 7-кратного интрагастрального введения Нотромбела и АСК на развитие фототромбоза в бедренной артерии крысы

известно, имеет образование активных форм кислорода. По данным литературы, бенгальский розовый при внутривенном введении накапливается в эндотелии [9], и его фотоактивация вызывает повреждение сосудистой стенки. Антитромботическая активность Нотромбела, выявленная нами, по-видимому, связана как с прямым влиянием на тромбоциты и снижением их функциональной активности, описанной ранее [2, 3], так и с антиоксидантным действием  $N,N'$ -замещенных пиперазинов, которое было показано ранее на модели фотогемолиза [5], что снижает степень повреждения эндотелия.

### Заключение

При однократном внутривенном введении антитромботическая активность Нотромбела была выше, чем у АСК. При курсовом внутривенном и интрагастральном введении эффективность Нотромбела оказалась сопоставимой с АСК. При этом, в отличие от АСК, у Нотромбела не наблюдалось кумулятивного эффекта, что свидетельствует о безопасности курсового парентерального введения препарата.

### Литература

1. Весёлкина О. С., Викторов Н. Б., Петрищев Н. Н., Поплавская Ю. В. Вещество, обладающее сочетанной антиагрегантной, антикоагулянтной и вазодилаторной активностью,  $N,N'$ -замещенные пиперазины и способ их получения: пат. 2 469 029.
2. Весёлкина О. С., Петрищев Н. Н., Васина Л. В. и др. Влияние новых соединений,  $N,N'$ -замещенных пиперазинов, на тромбин-индуцированную активацию тромбоцитов // *Эксперимент. клин. фармакол.* 2014. Т. 77. № 8. С. 28–33.
3. Весёлкина О. С., Петрищев Н. Н., Васина Л. В. и др. Влияние препарата Нотромбел на экспрессию мембранного комплекса GPIb-IX-V тромбоцитами, активированными тромбином // *Росс. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова.* 2016. Т. 102. № 5. С. 590–596.
4. Весёлкина О. С., Петрищев Н. Н., Васина Л. В. и др. Влияние препарата Нотромбел на тромбин-индуцированное образование тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов // *Росс. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова.* 2017. Т. 103. № 3. С. 318–326.
5. Весёлкина О. С., Соловцова И. Л., Петрищев Н. Н. и др. Влияние  $M,N$ -замещенных пиперазинов на цитолиз // *Химико-фармацевт. журн.* 2015. Т. 49. № 11. С. 25–31.
6. Петрищев Н. Н., Васина Е. Ю., Чефу С. Г., Шамцян М. М. Модель экспериментального фототромбоза бедренной артерии крысы // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2009. Т. 8. № 1. С. 42–45.
7. *Руководство по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова / Белозерцева И. В., Драволлина О. А., Тур М. А.; под ред. Э. Э. Звартау. СПб.: СПбГМУ, 2014. 80 с.*
8. Boselli C., Gioglio L., Preda S., Govoni S. Selective impairment of noradrenergic transmission in the bisected rat vas deferens following photochemically-induced cerebral ischaemia // *Int. J. Androl.* 2007. Vol. 30. № 3. P. 129–136.
9. Vandeplassche G., Bernier M., Thone F. et al. Singlet oxygen and myocardial injury: ultrastructural, cytochemical and electrocardiographic consequences of photoactivation of Rose Bengal // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1990. № 22. P. 287–301.

## The influence of Notrombel on the process of photo-induced thrombogenesis

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

197022, Russian Federation, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo street, 6/8

<sup>2</sup> Experimental Medicine of Federal Almazov North-West Medical Research Centre

197341, Russian Federation, Saint-Petersburg, Akkuratova street, 2

<sup>3</sup> ZAO «Vertex»

199106, Russian Federation, Saint-Petersburg, 24th-Line of Vasilyevsky Island, 27A

e-mail: chefusveta@yandex.ru

Received 20.05.17; accepted 26.06.17.

### Abstract

**Objectives.** Our objectives were to study the effect of Notrombel administration (one of the representatives of a new class of compounds, N, N'-substituted piperazines) on the development of experimental thrombosis.

**Material and methods.** Thrombosis of the femoral artery was induced in Wistar male rats by 30-minute laser irradiation (532 nm, 60 mW, irradiation area – 1 mm<sup>2</sup>) after intravenous injection of Rose Bengal A (17 mg/kg). The blood flow was recorded by high-frequency ultrasonic dopplerography (20 MHz) before irradiation and every 10 minutes after irradiation. Notrombel and Acetylsalicylic Acid (ASA) were administered intravenously (control – 0.9 % sodium chloride) and intragastrically (control – water) in increasing doses.

**Results.** Thrombosis of the femoral artery developed in all control animals during 30-minute laser irradiation. With a single intravenous administration, Notrombel was more effective than ASA (100 % prevention of thrombosis at doses of 0.0045 mM/kg and 0.05 mM/kg, respectively). The calculated effective dose (ED<sub>50</sub>) for Notrombel was about 0.0021 mM/kg, and for ASA – 0.029 mM/kg. After seven intravenous administrations of Notrombel, no cumulative effect was observed (a single dose ED<sub>50</sub> = 0.0021 mM/kg), in contrast to ASA (ED<sub>50</sub> = 0.0032 mM/kg). After seven intragastric injections, the antithrombotic activity of the drugs was close (for Notrombel ED<sub>50</sub> = 0.0049 mM/kg, for ASA 0.0041 mM/kg).

**Conclusions.** With a single intravenous injection, the antithrombotic activity of Notrombel (ED<sub>50</sub> = 0.0021 mM/kg) is higher than that of ASA (ED<sub>50</sub> = 0.029 mM/kg). With the course of intragastric and intravenous administration, the effects of the drugs are comparable. Unlike ASA, Notrombel had no cumulative effect, which indicates the safety of repeated parenteral administrations of the drug.

**Key words:** Notrombel, photothrombosis, femoral artery, Acetylsalicylic acid

**For citation:** Vasina E. Y., Chefu S. G., Petrishchev N. N., Veselkina O. S. The influence of Notrombel on the process of photo-induced thrombogenesis. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2017;16(3):70–75. doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-3-70-75

### References

1. Vesvolkina O.S., Viktorov N.B., Petrishchev N.N., Poplavskaya YU.V. Vveshchestvo, obladayushchee sochetanoy antiagregantnoj, anikoagulyantnoj i vazodilatatornoj aktivnost'yu, N,N'-zameshchennye piperaziny i sposob ih polucheniya. Patent 2 469 029.
2. Vesvolkina O.S., Petrishchev N.N., Vasina L.V., Borovitolov M.E., Selyutin A.V., Chapanov S.V., Sel'kov S.A. Vliyanie novykh soedinenij, N,N'-zameshchennykh piperazinov, na trombin-inducirovannuyu aktivaciyu trombocitov // *EHksperim. klin. farmakologiya*. 2014. T. 77. № 8. S. 28-33.
3. Vesvolkina O.S., Petrishchev N.N., Vasina L.V., Borovitolov M.E., Selyutin A.V., Chapanov S.V., Sel'kov S.A. Vliyanie preparata Notrombel na ehkspressiyu membrannogo kompleksa GPIIb-IX-V trombocitami, aktivirovannymi trombinom // *Ross. fiziolog. zhurn. im. I.M. Sechenova*. 2016. T. 102. № 5. S. 590-596.
4. Vesvolkina O.S., Petrishchev N.N., Vasina L.V., Borovitolov M.E., Selyutin A.V., Chapanov S.V., Sel'kov S.A. Vliyanie preparata Notrombel na trombin-inducirovannoe obrazovanie trombocitarno-lejkocitarnykh kompleksov // *Ross. fiziolog. zhurn. im. I.M. Sechenova*. 2017. T. 103. № 3. S. 318-326.
5. Veselkina O. S., Solovcova I. L., Petrishchev N. N., Galeb'skaya L. V., Borovitolov M. E., Nilov D. I., Solov'eva M. A., Vorob'ev E. A., Len'shina K. S. Vliyanie M,№-zameshchennykh piperazinov na citoliz // *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2015. T. 49, № 11. S. 25-31.
6. Petrishchev N.N., Vasina E.YU., Chefu S.G., Shamyancyan M.M. Model' ehksperimental'nogo fototromboza bedrennoj arterii krysy // *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocyrkulyaciya*. 2009. T. 8. № 1. S. 42-45.
7. *Rukovodstvo po ispol'zovaniyu laboratornykh zhivotnykh dlya nauchnykh i uchebnykh celej v PSpbGMU im. akad. I.P. Pavlova / Belozerceva I.V., Dravolina O.A., Tur M.A.; pod red. EH.EH. Zvartau. – SPb, izd-vo SPbGMU, 2014. – 80 s.*
8. Boselli C, Gioglio L, Preda S, Govoni S. Selective impairment of noradrenergic transmission in the bisected rat vas deferens following photochemically-induced cerebral ischaemia // *Int J Androl*. 2007. Vol. 30, № 3. P. 129-136.
9. Vandeplassche G, Bernier M, Thone F, Borgers M, Kusama Y, Hearse DJ. Singlet oxygen and myocardial injury: ultrastructural, cytochemical and electrocardiographic consequences of photoactivation of Rose bengal. *J Mol Cell Cardiol*. 1990;22:287–301.