

Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Інституту
академік НАН України



[Signature] С.В. Комісаренко

» *січень* 20 *22* року

РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Системна регуляція гемостазу

Спеціальність: 091 Біологія

Освітньо-наукова програма: 091 Біологія

Освітній рівень: доктор філософії (PhD)

Статус дисципліни: дисципліна вільного вибору аспіранта (вибіркова)

Мова викладання: українська

КИЇВ – 2022

Робоча програма дисципліни: «Системна регуляція гемостазу» для здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії (третього освітньо-наукового рівня) за спеціальністю 091 Біологія „18” січня, 2022 року.

Розробник:

Платонова Тетяна Миколаївна – доктор біологічних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу структури та функції білка Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України.

Робоча програма дисципліни «Системна регуляція гемостазу» затверджена на засіданні Вченої ради Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

Протокол № 1... від «18» січня 2022 року

Директор Інституту біохімії
ім. О.В. Палладіна НАН України
академік НАН України



С.В. Комісаренко

«18» січня 2022 року

1. Опис навчальної дисципліни

Найменування показників	Галузь знань, напрям підготовки, освітньо-кваліфікаційний рівень	Характеристика навчальної дисципліни	
		денна форма навчання	заочна форма навчання
Кількість кредитів – 1	Галузь знань 09 Біологія (шифр і назва)	Дисципліна вільного вибору аспіранта (ДВА.07)	
Модулів – 1	Спеціальність (професійне спрямування): 091 - Біологія	Рік підготовки:	
Змістових модулів – 2		1-й	1-й
Загальна кількість годин - 30		Семестр	
	1-й	1-й	
Тижневих годин для денної форми навчання: аудиторних – 16 самостійної роботи аспіранта - 14	Освітньо-кваліфікаційний рівень: третій (доктор філософії)	Лекції	
		15 год.	15 год.
		Практичні, семінарські	
		0 год.	0 год.
		Лабораторні	
		0 год.	0 год.
		Самостійна робота	
		14 год.	14 год.
Консультації: 1 год.			
Вид контролю: Залік			

Примітка.

Співвідношення кількості годин аудиторних занять до самостійної і індивідуальної роботи становить:

для денної форми навчання – 16/14

для заочної форми навчання – 16/14

2. Мета та завдання навчальної дисципліни

В процесі вивчення спеціальної дисципліни «Системна регуляція гемостазу» аспіранти формують уявлення про теоретичні та практичні аспекти біохімічних механізмів, що лежать в основі функціонування системи гемостазу. Подаються останні дані стосовно функціонування ключових ланок системи гемостазу, їх взаємодії і взаєморегуляції як основи фізіологічного перебігу біохімічних процесів, спрямованих на підтримання рідкого стану крові та зупинку кровотечі. Описується сучасне уявлення про всі компоненти, що забезпечують гемостаз.

Розглядаються структура та функції протеїнових молекул – факторів системи зсідання крові та фібринолізу, фізіологічних антикоагулянтів, дослідження ролі ензиматичних систем, які забезпечують формування згустку з урахуванням послідовності їх взаємодії. Висвітлюється хімічна будова, кінетика і механізми дії ензимів, які беруть участь у гемостазі. Розглядаються біотехнологічні підходи до отримання препаратів протеїнів та ензимів системи гемостазу людини (фібриноген, антитромбін III, протромбін, протеїн C тощо).

Розглядаються судинно-тромбоцитарний гемостаз, тромбоцитопоез, механізми активації тромбоцитів, внутрішньоклітинний сигналінг при активації тромбоцитів різними агоністами. Окремо розглядається взаємодія тромбоцитів з компонентами коагуляційного каскаду. Розглядаються останні дані щодо участі ендотеліоцитів у гемостазі за норми та патології.

Аналізуються причини порушення функціонування системи гемостазу, механізми внутрішньо судинного тромбоутворення, геморагічні ускладнення та методи їх корекції (тромбопрофілактика, антикоагулянтна терапія, антиагрегантна терапія). Розглядаються механізм дії антикоагулянтів непрямої дії.

Аналізується сучасна інформація про методичні та методологічні підходи своєчасної та якісної діагностики стану системи гемостазу за різних патологій. На прикладі певної окремої патології подається розробка алгоритму лабораторної діагностики тромбофілії та визначення загрози тромбоутворення.

Завдання:

1. з'ясувати закономірності функціонування ключових ланок системи гемостазу, їх взаємодії як основи фізіологічного перебігу біохімічних процесів, спрямованих на підтримання рідкого стану крові та зупинку кровотечі;

2. розглянути особливості каскадної активації компонентів системи гемостазу за внутрішнім та зовнішнім шляхом зсідання крові, утворення теназного і протромбіназного комплексів та роль фосфоліпідів у їхньому формуванні;

3. розглянути структуру та функції протеїнових молекул – факторів системи зсідання крові та фібринолізу, фізіологічних антикоагулянтів та роль ензиматичних систем, які забезпечують формування згустку з урахуванням послідовності їх взаємодії.

4. розглянути морфологію та функції ендотеліальних клітин, міжклітинні контакти ендотеліоцитів, участь кадгеринів у їхньому забезпеченні. Активація ендотелію. Патологія ендотелію, атеросклероз. Культура ендотеліоцитів як засіб дослідження клітинного сигналіngu.

5. розглянути тромбоцитопоез, механізми активації тромбоцитів, внутрішньоклітинний сигналінг при активації тромбоцитів різними агоністами. Механізм агрегації тромбоцитів, методи дослідження функції тромбоцитів. Інгібітори агрегації тромбоцитів.

6. розглянути порушення функціонування системи гемостазу, причини та механізми внутрішньосудинного тромбоутворення, геморагічні ускладнення та способи їх корекції (методи тромбопрофілактики, антикоагулянтної терапії, антиагрегантної терапії, механізм дії антикоагулянтів непрямої дії).

7. розглянути особливості діагностики стану системи гемостазу, визначити ключові маркери порушення стану системи зсідання крові, розробка алгоритму діагностики стану системи гемостазу на прикладі окремих патологій.

8. знати методи отримання препаратів компонентів системи гемостазу людини (фібриноген, фактор VIII зсідання крові, протеїн С тощо) з біологічного матеріалу, рекомбінантних аналогів протеїнів плазми крові.

Структура курсу – По-перше, курс «Системна регуляція гемостазу» вивчає механізми регуляції системи гемостазу. По-друге, у ході вивчення дисципліни аналізується роль окремих компонентів системи зсідання крові, визначення їх функціональної активності, їх ролі в процесі функціонування системи гемостазу. Розглядаються біохімічні закономірності впливу активних компонентів системи зсідання крові на тромбоцити та ендотеліоцити. По-третє, наводяться конкретні приклади їхньої ролі в регуляції процесі активації клітин та патогенезі тромбоутворення.

У процесі вивчення дисципліни вирішуються задачі кількісного і якісного аналізу вмісту та активності факторів зсідання крові. Аспіранти одержують сучасну інформацію стосовно визначення активності ензимів. Аналізується можливість застосування сучасної мікроскопії, протокової цитофлуориметрії, інш. для вирішення цих цілей.

В результаті вивчення навчальної дисципліни аспірант повинен

знати:

- основні фізико-хімічні властивості білкових компонентів системи зсідання крові, які обумовлюють прояв їхньої біохімічної активності; процеси її активації;

- розуміти базові поняття про регуляцію протеолізу макромолекул, активацію шляхом протеолізу, механізм ензиматичної реакції на прикладі протеїназ системи гемостазу.

- розуміти закономірності активації системи зсідання крові, механізми утворення кров'яного згустку та його елімінації.;

- знати методи дослідження функції тромбоцитів та ендотеліоцитів;

- знати основні порушення функціонування системи гемостазу, причини та механізми внутрішньосудинного тромбоутворення, геморагічні ускладнення та способи їх корекції (методи тромбопрофілактики, антикагулянтної терапії, антиагрегантної терапії, механізм дії антикоагулянтів непрямої дії).

- ознайомитись з основними порушеннями системи гемостазу за патологічного стану людини, які пов'язано з порушення функціонування ланок системи зсідання крові;

- розуміти особливості діагностики стану системи гемостазу, визначити ключові маркери порушення стану системи зсідання крові, розробка алгоритму діагностики стану системи гемостазу на прикладі деяких патологій.

- засвоїти теоретичні основи і оволодіти практичними методами пошуку селективних інгібіторів системи зсідання крові, які можуть бути основою створення відповідних фармпрепаратів.

- знати методи отримання препаратів компонентів системи гемостазу людини (фібриноген, антитромбін III, протромбін, протеїн C тощо) з біологічного матеріалу, рекомбінантних аналогів протеїнів плазми крові.

вміти:

- використовувати набуті теоретичні знання молекулярних основ зсідання крові з метою науково-обґрунтованого пошуку та вивчення біохімічних мішеней дії фізіологічно-активних речовин, перспективних для створення на їхній основі антитромботичних препаратів;

- володіти сучасними методами та підходами для оцінки вмісту та активності основних ензимів, які беруть участь у функціонуванні системи зсідання крові;

- оволодіти теоретичними основами сучасних методів мікроскопії, агрегатометрії, протокової цитофлуориметрії, імуноферментний аналіз;

- вміти аналізувати показники системи гемостазу для виявлення порушень окремих ланок системи гемостазу за патологічних процесів в

організмі для розробки алгоритмів діагностики та прогнозування тромботичних ускладнень.

Місце дисципліни (в структурно-логічній схемі підготовки фахівців відповідного напрямку). Навчальна дисципліна «Системна регуляція гемостазу» є складовою освітньо-наукової програми підготовки фахівців за третім рівнем вищої освіти, спеціалізація біохімія, освітньо-наукова програма 091 Біологія.

В ній вивчаються теоретичні та практичні аспекти біохімічних механізмів, що лежать в основі функціонування системи гемостазу. Подаються останні дані стосовно функціонування ключових ланок системи гемостазу, їх взаємодії і взаєморегуляції як основи фізіологічного перебігу біохімічних процесів, спрямованих на підтримання рідкого стану крові та зупинку кровотечі. Описується сучасне уявлення про всі компоненти, що забезпечують гемостаз.

Зв'язок з іншими дисциплінами. Курс «Системна регуляція гемостазу» є складовою освітньо-наукової програми підготовки фахівців за третім рівнем вищої освіти «Доктор філософії», спеціалізація біохімія, освітньо-наукова програма 091 «Біологія» і нерозривно пов'язаний із такими дисциплінами як «біохімія», «молекулярна біологія», «фізична хімія».

3. Програма навчальної дисципліни

Змістовий модуль 1. Молекулярні основи зсідання крові – механізми та регуляція

Тема 1. Регуляція ензиматичного каскаду системи гемостазу.

Поняття про систему гемостазу, як про складну багатокомпонентну систему, яка забезпечує з одного боку – зупинку кровотечі при ушкодженні цілісності стінки судин, а з іншого – підтримку крові у рідкому стані. Базові поняття про регуляцію протеолізу макромолекул, активацію шляхом протеолізу, механізм ензиматичної реакції на прикладі протейнази системи гемостазу. Нефізіологічні активатори факторів зсідання крові та їхня роль у вивченні системи гемостазу. Інгібітори коагуляційних факторів.

Тема 2. Коагуляційна ланка системи гемостазу. Регуляція протромбіназного і теназного комплексів.

Аналіз каскадної активації компонентів системи гемостазу за внутрішнім та зовнішнім шляхом зсідання крові. Вивчення інтегрованої моделі системи зсідання крові, як прикладу складної регульованої системи організму людини. Детальне вивчення структури теназного і протромбіназного комплексів, роль фосфоліпідів мембран у їхньому формуванні. Детальне вивчення механізму активації протромбіну протромбіназним комплексом. Структура та ізоформи тромбіну. Нефізіологічні активатори протромбіну.

Тема 3. Антикоагуляційна ланка системи гемостазу, система фібринолізу.

Функції протеїну С та антитромбіну III у регуляції активності тромбіну та взаємодії компонентів білкового гемостазу з клітинами крові та ендотелієм. Поняття про механізми активації плазміногену, регуляцію активності плазміну, участь фрагментів плазміногену в клітинній відповіді. Інгібітори плазміну в кріоконсервуванні крові

Змістовий модуль 2. . Судинно-тромбоцитарний гемостаз

Тема 4. Структура та функції ендотелію.

Біологія ендотеліальної клітини. Міжклітинні контакти ендотеліоцитів, участь кадгеринів у їхньому забезпеченні. Активація ендотелію. Патологія ендотелію, атеросклероз. Культура ендотеліоцитів як засіб дослідження клітинного сигналіngu. Молекули, які володіють протекторною дією на ендотеліоцити, агоністи кадгеринів.

Тема 5. Тромбоцити та їх роль у гемостазі. Мембранні рецептори, механізми активації та агрегації тромбоцитів.

Тромбоцитопоез. Механізми активації тромбоцитів, внутрішньоклітинний сигналінг при активації тромбоцитів різними агоністами. Механізм агрегації тромбоцитів, функції інтегринового IIbIIIa-рецептора. Взаємодії фібриногену з IIbIIIa-рецептором. Ретракція фібриново-тромбоцитарного тромбу. Методи дослідження функції тромбоцитів. Інгібітори агрегації тромбоцитів.

4. Структура навчальної дисципліни

Назви змістових модулів і тем	Кількість годин											
	денна форма						Заочна форма					
	усьог о	у тому числі					усьог о	у тому числі				
		л	п	ла б	ін д	с.р .		л	п	ла б	ін д	с.р .
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Модуль 1												
Змістовий модуль 1. Молекулярні основи зсідання крові – механізми та регуляція												
Тема 1. Регуляція ензиматичного каскаду системи гемостазу	6	3	0	0	0	3	6	3	0	0	0	3

Тема 2. Коагуляційна ланка системи гемостазу. Регуляція протромбіназного і теназного комплексів	6	3	0	0	0	3	6	3	0	0	0	3
Тема 3. Антикоагуляційна ланка системи гемостазу, система фібринолізу	6	3	0	0	0	3	6	3	0	0	0	3
Разом за змістовим модулем 1	18	9	0	0	0	9	18	9	0	0	0	9
Змістовий модуль 2. Судинно-тромбоцитарний гемостаз												
Тема 4. Структура та функції ендотелію	6	3	0	0	0	3	6	3	0	0	0	3
Тема 5. Тромбоцити та їх роль у гемостазі. Мембранні рецептори, механізми активації та агрегації тромбоцитів	5	3	0	0	0	2	5	3	0	0	0	2
Консультації	1				0		1					
Разом за змістовим модулем 2	12	6	0	0	0	5	12	6	0	0	0	5
Усього ГОДИН	30	15	0	0	0	14	30	15	0	0	0	14

5. Самостійна робота

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1	Молекулярні основи формування та деградації фібрину.	4
2	Патології системи гемостазу, засоби їх корекції.	4

3	Діагностика стану системи гемостазу.	3
4	Біотехнологічне виробництво факторів зсідання крові.	3
	Разом	14

6. Методи навчання

Лекції та підсумкові заняття. Використання дистанційного навчання – з залученням аспірантів до освітніх ресурсів та міжнародновизначених курсів.

7. Методи контролю

Питання до підсумкового контролю:

1. Особливості каскадної активації компонентів системи гемостазу за внутрішнім та зовнішнім шляхом зсідання крові.
2. Яка роль фосфоліпідів у формуванні теназного і протромбіназного комплексів?
3. Структура та функції протеїнових молекул – факторів системи зсідання крові та фібринолізу.
4. Регуляція протеолізу макромолекул, активація шляхом протеолізу, механізм ензиматичної реакції на прикладі протеїназ системи гемостазу.
5. Яка роль фізіологічних антикоагулянтів в регуляції системи зсідання крові?
6. Доменна організація фібриногену.
7. Функціонування системи фібриноген-тромбін. Відщеплення фібринопептидів тромбіном, як пусковий механізм полімеризації фібрину.
8. Фізико-хімічні основи міжмолекулярних взаємодій фібрину. Механізми формування протофібрил та їхньої латеральної асоціації.
9. Деградація полімерного фібрину плазміном, фрагменти фібриногену-фібрину.
10. Фібриногенази різного походження та їхнє використання у дослідженні протеїново-протеїнових та протеїново-клітинних взаємодій фібриногену.
11. Біологія ендотеліальної клітини, міжклітинні контакти ендотеліоцитів, участь кадгеринів у їхньому забезпеченні. Процес активації ендотелію.
12. Патологія ендотелію, атеросклероз.
13. Тромбоцитопоез, механізми активації тромбоцитів, внутрішньоклітинний сигналінг при активації тромбоцитів різними агоністами. Інгібітори агрегації тромбоцитів.
14. Механізм агрегації тромбоцитів, функції інтегринового ПвШа-рецептора. Взаємодії фібриногену з ПвШа-рецептором.

15. Методи дослідження функції тромбоцитів.

16. Порушення функціонування системи гемостазу, причини та механізми внутрішньосудинного тромбоутворення, геморагічні ускладнення та способи їх корекції (методи тромбoproфілактики, антикагулянтної терапії, антиагрегантної терапії, механізм дії антикоагулянтів непрямої дії).

17. Особливості діагностики стану системи гемостазу, які ключові маркери порушення стану системи зсідання крові?

18. Методи отримання препаратів компонентів системи гемостазу людини (фібриноген, антитромбін III, протромбін, протейн С тощо) з біологічного матеріалу, рекомбінантних аналогів протейнів плазми крові.

8. Розподіл балів, які отримують аспіранти

Поточне тестування та самостійна робота					Сума
Змістовий модуль №1			Змістовий модуль № 2		
T1	T2	T3	T4	T5	100
20	20	20	20	20	

T1, T2 ... T5 – теми змістових модулів.

Шкала оцінювання: національна та ECTS

Оцінка (за національною шкалою) / National grade	Мін. бал / Min. marks	Макс. Бал / Max. marks
Національна диференційована шкала / National differentiated grade		
Відмінно / Excellent	90	100
Добре / Good	74	89
Задовільно / Satisfactory	60	73
Незадовільно / Fail	0	59
Національна недиференційована шкала / National undifferentiated grade		
Зараховано / Passed	60	100
Не зараховано / Fail	0	59
Шкала ЄКТС / ECTS grade		
A	90	100
B	82	89
C	74	81
D	64	73
E	60	63
Fx	35	59
F	1	34

9. Компетентності, яких аспірант набуває в процесі вивчення дисципліни

Інтегральна компетентність	Здатність розв'язувати комплексні завдання в галузі біології у процесі проведення дослідницько-інноваційної діяльності, що передбачає переосмислення наявних та створення нових цілісних знань, оволодіння методологією наукової та науково-педагогічної діяльності, проведення самостійного наукового дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення і інтегруються у світовий науковий простір через публікації.
Загальні компетентності	ЗК01. База знань. Знання та розуміння предметної області та розуміння професійної діяльності. ЗК02. Інтегрованість. Здатність працювати в міжнародному контексті. ЗК03. Керування проектами. Здатність розробляти та управляти науковими проектами. ЗК05. Критичність. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.
Спеціальні (фахові, предметні) компетентності (СК)	СК05. Наукове мислення. Здатність виявляти, формулювати та вирішувати проблеми дослідницького характеру в галузі біології, оцінювати та забезпечувати якість досліджень, які проводять. СК06. Ініціативність. Здатність ініціювати, розробляти і реалізовувати комплексні інноваційні проекти в біології та дотичні до неї міждисциплінарні проекти. СК07. Етичність. Здатність дотримуватись етики досліджень, а також правил академічної доброчесності в наукових дослідженнях та науково-педагогічній діяльності. СК08. Систематичність. Здатність сформулювати системний науковий світогляд та загальнокультурний кругозір.

10. Програмні результати навчання

РН01. Мати концептуальні та методологічні знання з біології і на межі предметних галузей, а також дослідницькі навички, достатні для проведення наукових і прикладних досліджень на рівні світових досягнень з відповідного напрямку, отримання нових знань та/або здійснення інновацій.

РН03. Формулювати і перевіряти гіпотези; використовувати для обґрунтування висновків належні докази, зокрема, результати аналізу джерел літератури,

експериментальних досліджень (опитувань, спостережень, експерименту) і математичного та/або комп'ютерного моделювання.

РН05. Знати праці провідних зарубіжних вчених, наукові школи та фундаментальні праці у галузі дослідження, формулювати мету власного наукового дослідження.

РН08. Планувати і виконувати експериментальні та/або теоретичні дослідження з біології та дотичних міждисциплінарних напрямів з використанням сучасного інструментарію, критично аналізувати результати власних досліджень і результати інших дослідників у контексті всього комплексу сучасних знань щодо досліджуваної проблеми.

РН11. Розробляти та реалізовувати наукові та/або інноваційні проекти, які дають можливість переосмислити наявне та створити нове цілісне знання та/або професійну практику і розв'язувати важливі теоретичні та практичні проблеми біології з дотриманням норм академічної етики і врахуванням соціальних, економічних, екологічних та правових аспектів.

11. Рекомендована література

Основна

1. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. – Казань: ФЭН, 2000. – 364 с.
2. Hematology: Basic Principles and Practice. 2nd end., Hoffman R., Benz E.J., Shatti S.J. et al. New York: Churchill Livingstone, 1995. 2369 p.
3. Степанов В.М. Молекулярная биология. Структура и функции белков. – М: Высшая школа, 1996.– 335 с.
4. Э.В. Луговской, Е.М. Макогоненко, С.В. Комисаренко Молекулярные механизмы образования и разрушения фибрина. Киев: Наукова думка, 2013. – 230 с.
5. Долгов В.В., Свирич П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза – М.Тверь: «Издательство «Триада», 2005.– 227.
6. Б. Петч, К. Мадленер, Е. Сушко Гемостазиология. Київ: Здоров'я, 2006.– 287 с.
7. Современные представления о системе гемостаза. / Г.Л.Волков, Т.Н. Платонова, А.Н. Савчук, О.В. Горницкая, Е.Н. Краснобрыжая, Т.М. Чернышенко // Киев: Наукова думка, 2005. – 296 с.
8. Клиническая гематология // под ред. Шт. Берчану. – Бухарест: Медицинское издательство, 1985. – 1221 с.

Додаткова

9. Науково-методичний посібник: Використання композитного матеріалу за переломів трубчатих кісток у тварин. Рубленко М.В., Андрієць

В.Г., Семеняк С.А., Ульянович Н.В., Платонова Т.М., Чернишенко Т.М. Біла Церква. 2015. 86 с.

10. Застосування імуноензимних методів для лабораторної діагностики загрози внутрішньосудинного тромбоутворення Комісаренко С.В., Деев В.А., Луговської Е.В. та інш. // Методичні рекомендації. – 2019. – Київ: - 34 с.

11. Budzynski AZ. Chromogenic Substrates in Coagulation and Fibrinolytic Assays. *Laboratory Medicine* 2001; 32(7):365-368.

12. Charles T. Esmon The interactions between inflammation and coagulation *British Journal of Haematology*, 2005 131, 417–430: doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05753.

13. Sriram Krishnaswam The Transition of Prothrombin to Thrombin // *J Thromb Haemost.* 2013. Vol. 11(1). - P 265–276. doi: 10.1111/jth.12217

14. B. Dahlbäck, B. O. Villoutreix Regulation of Blood Coagulation by the Protein C Anticoagulant Pathway Novel Insights Into Structure-Function Relationships and Molecular Recognition *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005; 25: 1311-1320

15. Van Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ, Levi M, Stroes ESG, Tak PP. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology* 2008;47:3-7.

16. Von Brühl M-L, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med.* 2012; 209(4):819–35.

17. Angela Alibrandi, Santa Brancatelli, Daniele Lombardo, Gianluca Tripodi, Giovanni Raimondo, Teresa Pollicino, Saitta Carlo Saitta, Giuseppina Raffa, et al. PIVKA-II is a useful tool for diagnostic characterization of ultrasound-detected liver nodules in cirrhotic patients *Medicine* (2017) 96:26.

18. A.Basit, B. Prasad, J.K. Estergreen, D.E. Sabath, N. Alade, D.L. Veenstra, A.E. Rettie and K.E. Thumme A Novel LC-MS/MS Assay for Quantification of Des-carboxy Prothrombin and Characterization of Warfarin-Induced Changes Citation: *Clin Transl Sci* (2020) 13, 718–726; doi:10.1111/cts.12757.

19. Lugovskoi E.V., Kolesnikova I.N., Platonova TN, [et al.] Simultaneous quantification of soluble fibrin and D-dimer in blood plasma for the assessment of the threat of thrombosis. *Klin Med.* 2013. 91, 11: 38-44.

20. Seemann S, Zohles F, Lupp A. Comprehensive comparison of three different animal models for systemic inflammation. *J Biomed Sci.* 2017 Aug 24;24(1):60. doi: 10.1186/s12929-017-0370-8.

21. Skok M, Lykhmus O, Mishra N, Koval L, Kalashnyk O, Gergalova G, Uspenska K, Komisarenko S, Soreq H Molecular mechanisms regulating LPS-induced inflammation in the brain. *Front. Mol. Neurosci.*, 2016 | <https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00019>.

22. Kamiya M, Kawase T, Hayama K, Tsuchimochi M, Okuda K, Yoshie H. X-Ray-Induced Damage to the Submandibular Salivary Glands in Mice: An Analysis of Strain-Specific Responses. *Biores Open Access.* 2015;4(1):307-18. doi: 10.1089/biores.2015.0017. PMID: 26309806; PMCID: PMC4497710.