



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

## **RADOVI XXXIV, knj. 13.**

**Stern, Pavao**

**1967**

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/47536be5-1618-4858-9176-4512eae2696c>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

# RADOVI

KNJIGA XXXIV

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 13.

Urednik

PAVEL ŠTERN,

redovni član Akademije nauka i umjetnosti  
Bosne i Hercegovine



SARAJEVO

1967

DŽEMAL REZAKOVIĆ, ALEKSANDAR NIKULIN, PAVLE  
PLAMENAC, EDITA GMAZ-NIKULIN I BRANKO PIKULA

**DJELOVANJE HEPARINA NA RAZVOJ HISTAMINSKOG ŠOKA  
I NA OBNAVLJANJE FAKTORA KOAGULACIJE: FIBRINOGEN,  
PROTROMBINA (F II), AKCELERINA (F V), KOMPLEKSA  
KONVERTIN-STUART (F VII—X) I TROMBOCITA ZA VRIJEME  
OPORAVKA NAKON ŠOKA\*)**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 5. II 1969. g.)

Novija istraživanja patogeneze histaminskog šoka pokazala su da se u akutnom šoku u raznim organima, od kojih neki determiniraju sliku i simptomatologiju šoka (npr. jetra, pluća, bubrezi, miokard itd.), javljaju mnogobrojne nakupine aglomeriranih trombocita koji zapuše njihovu kapilarnu mrežu (Nikulin, Nikulin i Lapp) (1, 2). Naša dalja istraživanja ponašanja trombocita »in vivo« i »in vitro« pokazala su da se tu ne radi o lokalnom aglomeriranju trombocita, nego o dinamičnom stvaranju aglomerata u krvi, praćenom njihovim emboliziranjem u kapilare dotičnih organa (Nikulin, Rezaković, Plamenac) (3). Slično ponašanje trombocita i pojava mikroembolija zapaženi su i u hemoragičnom šoku (Crowell i Read, Robb, Hardaway) (4, 5, 6, 7, 8), traumatskom šoku (Bergentz, Hardaway) (9, 6), kao i u anafilaktičnom, te septičnom šoku (Hardaway) (6).

Pojava patološko-anatomskih ekvivalenata šoka je, prema tome, usko vezana sa ovim zbivanjima (Sandritter i Lasch) (10), a istovremeno se promjene u šoku reflektiraju i na procese hemostaze, u kojima imaju svoju ulogu i trombociti (Nikulin, Rezaković, Plamenac i Pikula) (11).

Kako su naša ispitivanja globalne hemostaze u akutnom histaminskom šoku i u petodnevnom periodu oporavka pokazala da se najintenzivnije promjene odigravaju u onom stadiju hemostaze gdje presudnu ulogu igraju faktori iz protrombinskog kompleksa, prvenstveni zadatak ovog rada bi bila analitička studija faktora koji pripadaju protrombinskom kompleksu (FF II, V, VII—X), a zatim i fibrinogena, te trombocita. Šok se može, prema Hardawayu (6), definirati kao stanje neadekvatne kapilarne perfuzije i predstavlja jednu neposrednu i primarnu manifestaciju diseminirane intravaskularne koagulacije (SDIC).

\*) Rad je finansiran sredstvima Republičkog fonda za naučni rad SRBiH.

U vezi s eksperimentalnim tretiranjem šoka već se nekoliko godina diskutira o mogućnosti upotrebe antikoagulantnih materija, napose heparina, kako bi se spriječile pogubne posljedice intravaskularne koagulacije i posljedične kaogulopatije potrošnje, jer upravo one vode šok u njegovu ireverzibilnu fazu. Tako je *Hardaway* u nizu publikacija (6, 7, 8) pokazao da heparin djeluje protektivno i da sprečava smrt, odnosno sprečava nastanak SDIC-a u endotoksinskom i hemoragičnom šoku. *Goodman* i saradnici (12) su nakon preventivne medikacije pokusnih životinja heparinom našli da kapilarna lumina nakon izazvanog »regionalnog« (postishemičnog) šoka ostaje prazna i otvorena, dok je bez heparinizacije bila obturirana mikroembolima. Izvjesne ohrabrujuće eksperimentalne i kliničke uspjehe heparinizacije u tretiranju traumatskog šoka spominje i *Mathes* (13).

Kako u svim ovim radovima pitanje histaminskog šoka nije uopće bilo tretirano, smatrali smo neobično važnim ispitati i djelovanje heparina u uslovima akutnog histaminskog šoka i u periodu oporavka, i to kako njegovu direktnu terapijsku ulogu, tako i njegovo djelovanje na dinamiku konzumacije pojedinih faktora koagulacije u toku histaminskog šoka i njegovog obnavljanja u periodu oporavka nakon preživljenog šoka.

#### MATERIJAL I METODIKA

Za eksperimenat su upotrijebljena 72 kunića oba spola, prosječne težine 2,5 kg. Prije početka eksperimenta sve životinje su u trajanju od najmanje 7 dana stavljene pod iste životne uslove i na istovrsnu ishranu.

Histaminski šok je izazivan intravenskim ubrizgavanjem (u ušku) histamin-liberatora Polymyxin-B-sulfata u empirijskoj dozi od 0,8 mg/kg tjelesne težine. Pri brzom ubrizgavanju navedene supstance dolazi do ireverzibilnog histaminskog šoka i letalnog završetka. (Detaljniji opis doziranja i metodike izazivanja šoka dao je *Nikuljin* 1964.)

Pokusne životinje su podijeljene u slijedeće grupe:

Kontrolna grupa (6 ♂ 6 ♀). Životinje u ovoj grupi su tretirane samo fiziološkom otopinom NaCl, koja je bila injicirana i.v. u količini od 1 ccm/kg tjelesne težine. Injiciranje se vršilo u centralnu venu uške.

Pokusne grupe:

a) (7 ♂ 5 ♀) Životinje u ovoj grupi su tretirane sa Polymyxin-B-sulfatom\*), injiciranim u centralnu venu uške, i to veoma brzo, za dobijanje ireverzibilnog šoka sa smrtnim završetkom.

b) (7 ♂ 5 ♀) Životinje u ovoj grupi su tretirane također sa Polymyxin-B-sulfatom, injiciranim u centralnu venu uške, ali sasvim polagano, da bi životinje preživjele šok.

c) (11 ♂ 13 ♀) Postupak kao u pokusnoj grupi »a«. Polymyxin je brzo injiciran intravenskim putem. Kada su se počeli razvijati prvi

znaci šoka, injiciran je također intravenskim putem heparin\*) u dozi od 2000 I. J./kg tjelesne težine.

Životinjama iz kontrolne grupe, kao i životinjama, koje su preživjele šok, uzimana je krv na analizu u vremenskim razmacima i to: 15 minuta nakon aplicirane supstance, zatim 60 minuta, 3 sata i 6 sati nakon aplikacije supstanci, i vršena analiza sljedećih faktora koagulacije:

- a) fibrinogen — biuretska metoda (14),
- b) faktor II — Stago reaktiv: AC (15),
- c) faktor V — Stago reaktiv: PC (15),
- d) kompleks-faktor VII—X — Stago reaktiv: AP (15),
- e) broj trombocita (15).

U posebnoj grupi od 12 životinja (6 ♂, 6 ♀) koje nisu primale nikakve supstancije ispitivani su navedeni faktori pod normalnim uslovima.

Nakon uzimanja krvi životinje su žrtvovane i secirane. Isječki bubrega, jetre, pluća i srčanog mišića su fiksirani u 10%-tnom neutralnom formalinu i uklopljeni u parafin. Tkivni rezovi su bojeni hematoksilinom i eozinom, te metodama po Weigertu i Malloryju za prikazivanje fibrina.

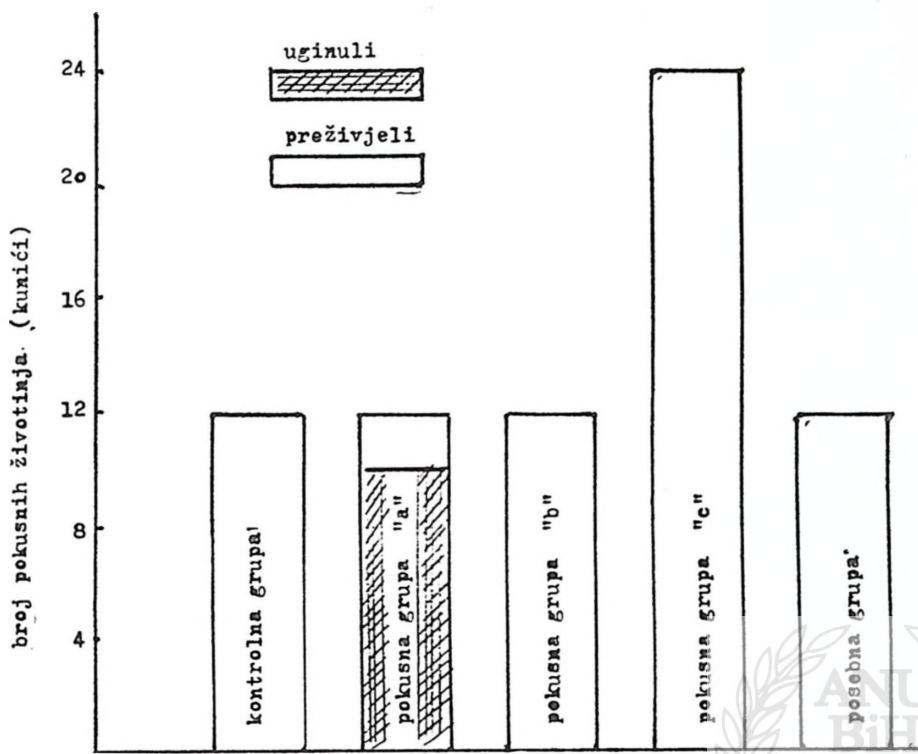
#### NALAZI

Kod životinja iz kontrolne grupe, kod kojih je aplicirana samo fiziološka otopina, vidljivih promjena u ponašanju nije bilo. Životinje iz pokusne grupe »a«, koje su dobile brzu injekciju Polymyxina, u 91,7% slučajeva padale su u ireverzibilan šok, koji je bio obilježen sljedećim simptomima: tahipneja, tahikardija, obilna salivacija, grčevi tjelesne muskulature, protruzija očnih bulbusa, potpuna apnoa i smrt. Kod životinja iz eksperimentalne grupe »c« također su se počeli javljati prvi znaci šoka u vidu tahipneje, grčeva muskulature i pada u duboku prostraciju. Nakon brzog injiciranja heparina u venu dolazilo bi do naglog oporavljanja. Životinje bi se dizale iz ležećeg stava, grčevi muskulature bi prestali. Nakon desetak minuta životinje su se vraćale u stanje u kojem se nisu bitno razlikovale od kontrolnih normalnih kunića. Sve životinje iz ove grupe su preživjele šok (grafikon 1).

Kretanje posmatranih faktora koagulacije kod grupe životinja kojima je injicirana samo fiziološka otopina bilo je za cijelo vrijeme pokusa uglavnom ili potpuno u granicama normalnog.

U grupi »b« životinja kod kojih je apliciran samo Polymyxin, i to polagano, dolazilo je do izrazitih promjena u količini faktora koagulacije. Smanjenje je bilo naročito izraženo kod fibrinogena, i to sniženje je trajalo i duže od 6 sati nakon pojave šoka. Broj trombocita kao i fibrinogen naglo padaju već prvih 15 minuta poslije injiciranja Polymyxina, samo što se normalizacija broja trombocita završava nešto

\*) Polymyxin je za eksperimente ljubazno stavila na raspolaganje F-ma »Pfizer« — Karlsruhe, a heparin F-ma »Choay« — Paris, na čemu im se autori zahvaljuju.



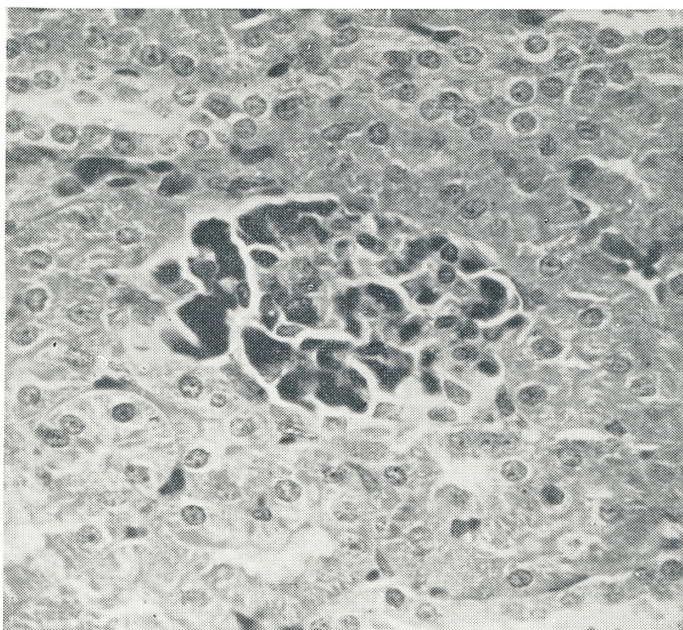
Grafikon 1.

Broj pokusnih životinja (kunići) na kojima je vršeno ispitivanje. U pokusnoj grupi »a« bilo je 91,7 procenata uginulih životinja.

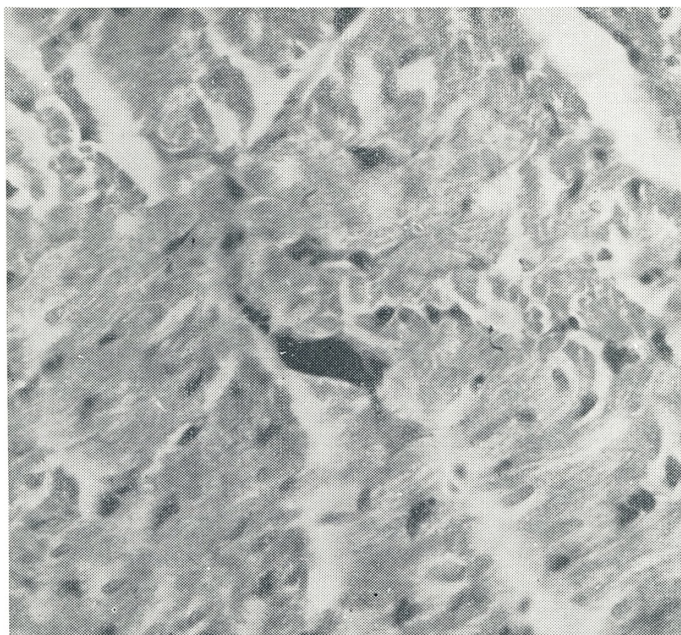
ranije. Smanjenje faktora II, faktora V i kompleksa VII—X je izraženo u prvih 15 minuta, a normalizacija nastupa već krajem prvih 60 minuta nakon aplikacije Polymyxina.

Kod grupe kunića koji su tretirani Polymyxinom i heparinom primijećena su sasvim lagana pomjeranja u količini faktora koagulacije, nešto izrazitije kod fibrinogena, te umjerenog pada broja trombocita. Sva ova kretanja se vide na slikama 1—5.

U mikroskopskim preparatima miokarda, jetre, pluća i bubrega kod kunića koji su primali samo Polymyxin nađeni su u kapilarima mikrotrombi kakve je opisao Nikulin (1964) nakon akutnog histaminskog šoka, također u raznim organima. Nakon bojenja po Weigertu i Malloryju dokazano je u njima prisustvo fibrina, a sami trombi se lako zapažaju u velikim količinama, jer su obojeni tamnoljubičasto (slike 6—8). Mikrotrombi su bili osobito brojni u toku prvog sata nakon šoka. Kod životinja koje su primile Polymyxin i heparin ovakvi mikrotrombi nalaženi su samo kod nekih pokusnih životinja, i to vrlo rijetko, čak i u toku prvog sata nakon šoka, kada su u prvoj pokusnoj grupi bili najbrojniji. Kod većeg broja pokusnih životinja ove grupe (Polymyxin + heparin) mikrotrombi nisu uopće primijećeni u navedenim organima.

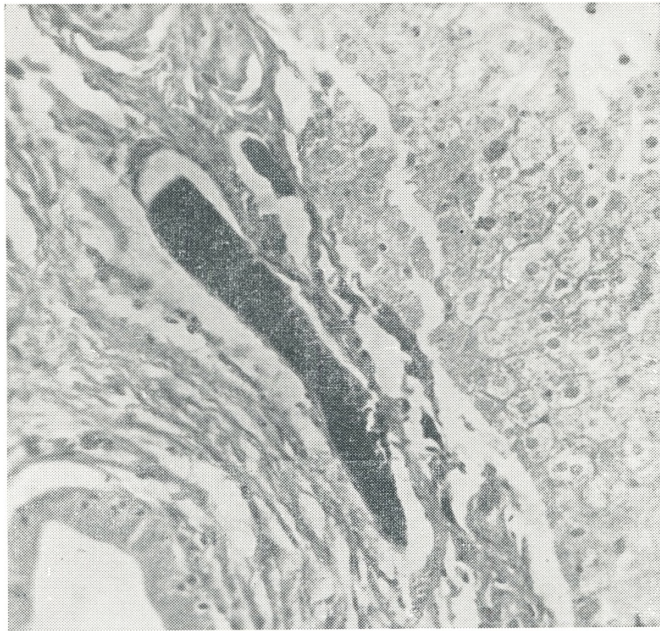


*Slika 1.*  
*Brojni mikro-trombi u kapilarima glomerula 15 min. nakon akutnog histaminskog šoka. Weigert, poveć. 300 puta.*

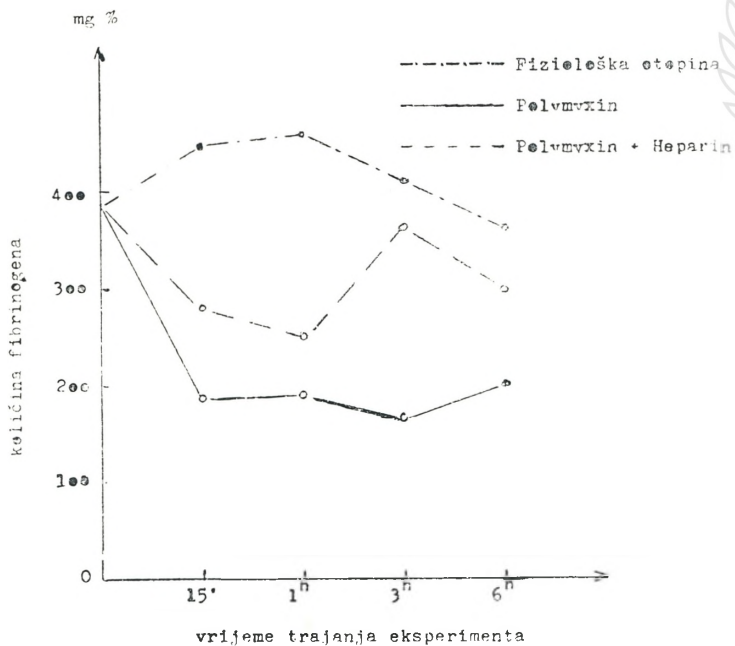


*Slika 2.*  
*Kapilarni tromb u miokardu u akutnom histaminskom šoku. Weigert, poveć. 300 puta.*



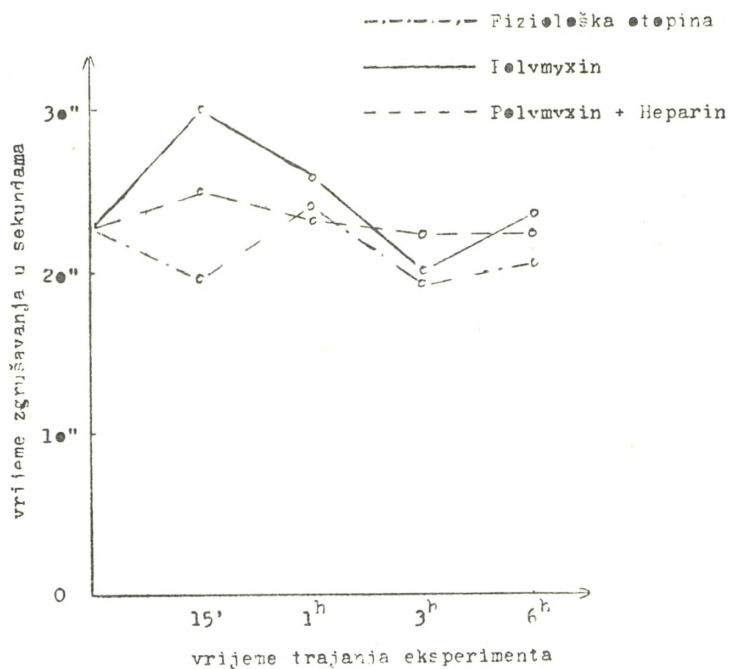


Slika 3.  
Tromb u venuli jetre 15 minuta nakon akutnog histaminskog šoka.  
Weigert, poveć. 300 puta.

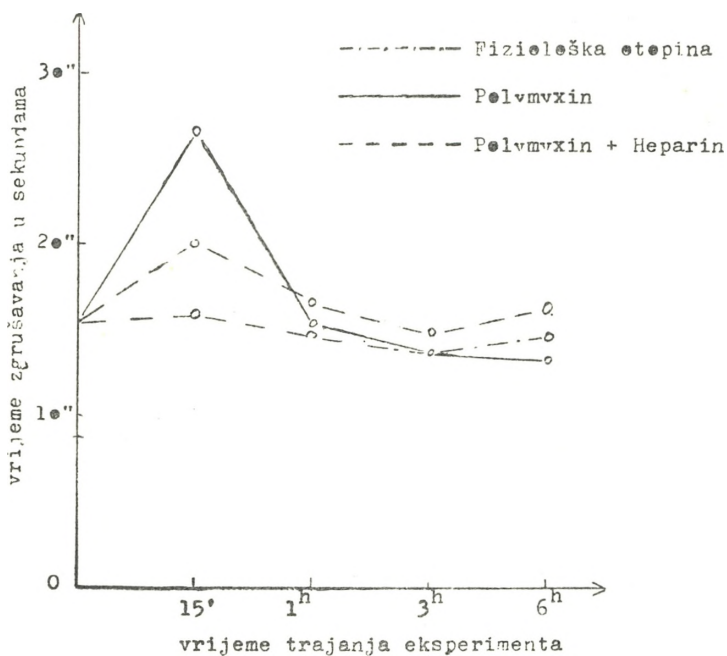


Slika 4.  
Kretanje količine fibrinogena (srednje vrijednosti) kod pokusnih životinja,  
nakon tretiranja sa fiziološkom otopinom, Polymyxin-om i Polymyxin-om  
plus Heparin.

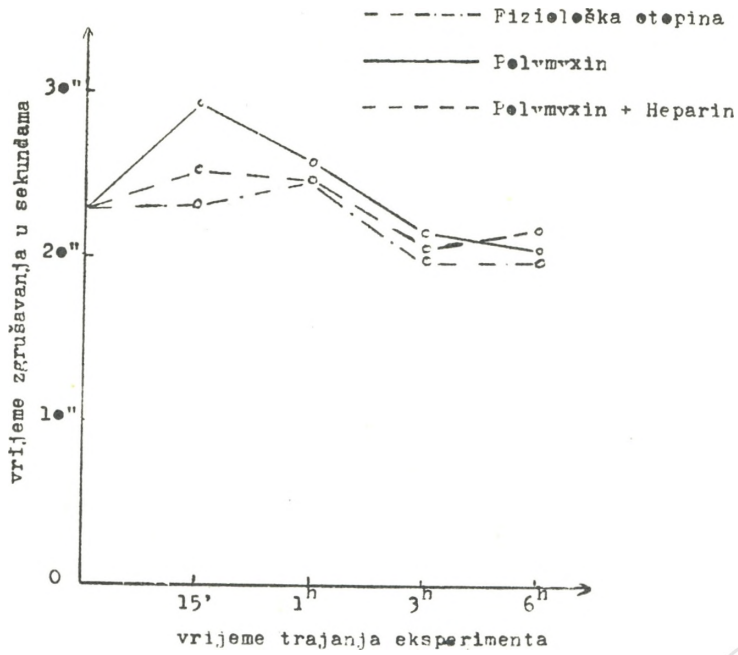




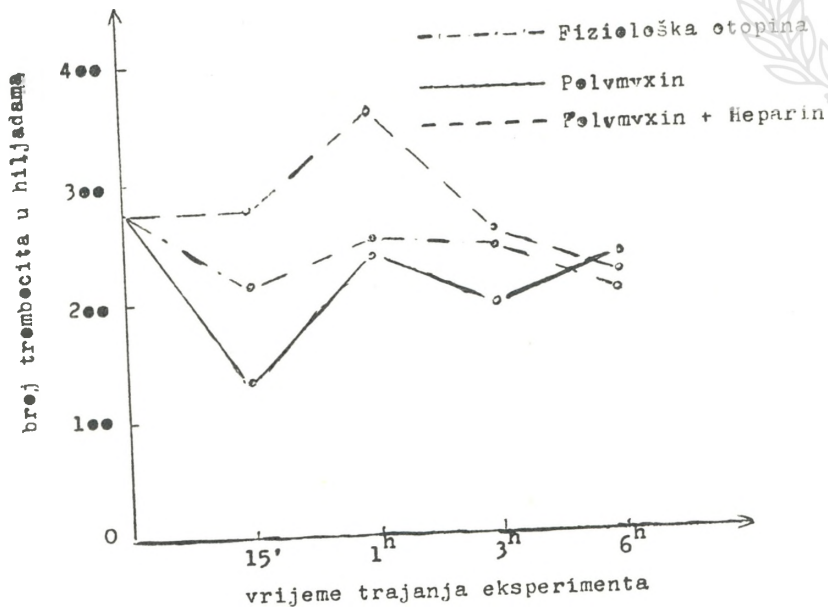
Slika 5.  
Dozaža faktora II (protrombin) (srednje vrijednosti) kod pokusnih životinja nakon tretiranja sa fiziološkom otopinom, Polymyxin-om i Polymyxin-om plus Heparin.



Slika 6.  
Dozaža faktora V (proakcelarina) (srednje vrijednosti) kod pokusnih životinja nakon tretiranja sa fiziološkom otopinom, Polymyxin-om i Polymyxin-om plus Heparin.



Slika 7.  
Dozaža kompleksa faktora VII—X (prokonvertin-Stuart) (srednje vrijednosti) kod pokusnih životinja nakon tretiranja sa fiziološkom otopinom, Polymyxin-om i Polymyxin-om plus Heparin.



Slika 8.  
Kretanje broja trombocita (srednje vrijednosti) kod pokusnih životinja nakon tretiranja sa fiziološkom otopinom, Polymyxin-om i Polymyxin-om plus Heparin.

## DISKUSIJA

Trošenje faktora koagulacije i trombocita u krvi i njihovo permanentno ponovno stvaranje u jetri i koštanoj srži je teško uočljivo pod normalnim uslovima, i dinamika hemostaze je tada takva da ju je teško analizirati pomoću stacionirane koncentracije faktora koagulacije. Da bi se otkrila razmjena unutar sistema hemostaze, potrebno je izazvati promjene u ravnoteži između faktora plazme, funkcije krvnih ćelija i funkcije stijenke krvnog suda. Za izučavanje problema poremećaja te ravnoteže sindrom diseminirane intravaskularne koagulacije sa posljedičnom koagulopatijom predstavlja uzorak pomoću koga se mogu upoznati patofiziološke okolnosti i proučavati dinamika intravaskularnih koagulacionih promjena. U procesima akutnog generaliziranog zgrušavanja u perifernim sudovima trošenje faktora koagulacije i trombocita ne može se odmah nadoknaditi iz generativnih centara, i tako dolazi do sloma fiziološke hemostaze jer se remeti dinamična ravnoteža koja vlada u cirkulirajućoj krvi i stijenci krvnog suda.

Morfološki ekvivalent intravaskularnog diseminiranog zgrušavanja su, pored mikrotromba, i prateće nekroze ćelija, odnosno tkivâ, te krvarenja. Iako izgleda da su koagulacija i krvarenje kontradiktorni simptomi u sklopu jednog kliničkog sindroma, ipak su ovdje oboje uvjetovani zajedničkim patogenetskim faktorima. Eksperimentalno izazivanje sindroma diseminirane intravaskularne koagulacije može se izvesti na razne načine, jer u razvoju bilo kojeg šoka koagulopatija nije uzgredna pojava, nego djeluje kao odlučujući patogenetski faktor koji je tim intenzivniji što degradirani proizvodi intravaskularne koagulacije brže blokiraju RES, naročito u jetri (16).

U našem eksperimentu pomoću histamin-liberatora Polymyxin-B izazivali smo šok i pratili šta se dešava sa fibrinogenom, trombocitima, a naročito sa faktorima koagulacije iz protrombinskog kompleksa, čiji je generativni centar jetra. U odnosu na kontrolnu grupu bez davanja ikakvih supstanci i grupu koja je primala fiziološku otopinu, kod životinja koje su primale Polymyxin u šokovnoj dozi zapazili smo najizrazitije promjene kod fibrinogena, čiji nivo naglo pada i koji se i preko 6 sati nakon aplikacije Polymyxina drži na vrijednostima ispod 200 mg<sup>0</sup>%. Broj trombocita je bio također smanjen, ali se vraćao na normalu ranije od fibrinogena. Od faktora iz protrombinskog kompleksa najizrazitiji pad smo uočili kod protrombina (F II) i prokacelerina (F V), dok je smanjenje bilo znatno manje kod kompleksa prokonvertin-Stuart (F VII—X). Pad navedenih faktora je bio najizrazitiji u toku prvih 15 minuta, a normalizacija je, za razliku od fibrinogena i trombocita, nastupila koncem prvog sata nakon izazvanog šoka.

Kod grupe životinja koja je primala Polymyxin plus heparin trombociti i faktori iz protrombinskog kompleksa nisu pokazali skoro nikakva odstupanja od vrijednosti zapaženih nakon davanja fiziološke otopine, dok je vrijednost fibrinogena ipak padala ispod 300 mg<sup>0</sup>% i u nepotpunoj mjeri se korigovala tek u toku 3 do 6 sati nakon šoka. U grupi tretiranoj fiziološkom otopinom vrijednost fibrinogena se kretala redovno iznad 350 mg procenata.

Nakon aplikacije i heparina ne samo da se nije razvio u potpunosti SDIC, nego se ima utisak da je heparin u potpunosti zakočio razvoj šoka. Ipak, i poslije aplikacije heparina dolazi do laganog pada količine fibrinogena, ali je normalizacija brža, mada ne potpuna.

Pokušaji upotrebe antikoagulantnih materija heparinskog tipa, kao i fibrinolitičkih supstanci u prevenciji i terapiji stanja sa intravaskularnim koagulopatijama doveli su do novih saznanja u ovom području. Iako heparin po mnogim autorima ne sprečava aglomeraciju trombocita ni »in vivo« ni »in vitro«, a ne može korigovati stanje već razvijene tromboze, heparin, izgleda, ipak može efektivno djelovati u terapiji izvjesnih vidova šoka u kojima je manifestan SDIC.

Zanimljiva su neka dijametralna razmimoilaženja shvatanja u odnosu na ovaj problem.

Tako *Matthes* (13) smatra da kod slučajeva šoka sa pojavom reakcije slične tipu *Sanarelli-Schwarzmann* treba uprkos sklonosti ka krvarenjima davati heparin da bi se onemogućila intravaskularna koagulopatija. *Matthes* opisuje vlastite slučajeve kod kojih je nakon heparinske terapije došlo do navodnog brzog izlječenja, mada su ti bolesnici bili u teškom stanju. *Lillehei* i saradnici (17) pak iznose svoje pokuse u kojima čak i 30 mg/kg heparina nije mijenjalo tok ireverzibilnog hemoragičnog i endotoksinskog šoka, gdje se pretpostavlja da postoje također reakcije slične *Sanarelli-Schwarzmannovoj*. Autori na osnovu nalaza da heparin ni na koji način ne mijenja tok ireverzibilnog stadija šoka u njihovim pokusima smatraju da to čak ukazuje kako opsežna tromboza malih sudova u toku *Sanarelli-Schwarzmannovog* fenomena očigledno ne predstavlja bitan faktor u nastanku ireverzibilnog šoka.

Veliki broj eksperimenata na ovom području je izvršio *Hardaway* (1966). On je kontrolisao djelovanje heparina u hemoragičnom, anafilaktičnom i endotoksinskom šoku nakon inkompatibilne transfuzije krvi, injekcije trombina itd., i došao do nepobitnih zaključaka da heparin štiti pokusne životinje od ireverzibilne faze ispitivanih vrsta šoka i SDIC-a. Po *Hardawayu* heparin prevenira pad fibrinogena, ali ne i aglutinaciju pločica.

Naši pokusi sa heparinom u histaminskom šoku u potpunosti se podudaraju sa nalazima *Matthesa* i *Hardaway*a, i pokazuju da u uslovima akutnog djelovanja histamina nakon histamin-liberacije heparin sprečava razvoj svih onih poremećaja sistema hemostaze koji inače vode u ireverzibilnu fazu šoka, a koje smo već opisali u našim naprijed citiranim radovima. Možemo pretpostaviti da u šoku uslijed acidoze, hipoksidoze, dilatacije krvnih sudova i usporene cirkulacije krvi nastaju prokoagulantni uslovi, dolazi do generacije tromboplastina u kojoj učestvuju u manjim količinama faktori V i VII—X, zatim da se troše veće količine protrombina (F II) za formaciju trombina, da dolazi do polimerizacije fibrinogena u fibrin i da uz sudjelovanje trombocita nastaju mikrotrombi. Ovakva hipoteza bi donekle revidirala naše gledište izraženo u spomenutim radovima iz 1967. i 1969. godine, gdje smo smatrali da aglutinacija trombocita prethodi svim ostalim fenomenima SDIC-a. Ovome bi doprinosio i podatak iz radova drugih autora da heparin ne sprečava agregiranje pločica, ali prevenira nastanak ko-

agulopatije. Naši elektronsko-mikroskopski nalazi u radovima iz 1964. i 1965. godine, međutim, ne registruju nikakvih tragova fibrina između aglomeriranih trombocita u početku šoka kada su kapilare praktično već obturirane. Očigledno je da su brojna pitanja na ovom području još nejasna i da se istinska patogeneza mikrotromboze u SDIC-u i Sanarelli-Schwarzmannovom fenomenu još mora istraživati. U našem eksperimentu raste intenzitet potrošnje faktora koagulacije i angažiranje trombocita prema završnoj fazi koagulacije, kada dolazi do skoro eksplozivne potrošnje fibrinogena i njegove veoma spore obnove. Može se također pretpostaviti da u sklopu cijelog tog zbivanja dolazi do izvjesnog oštećenja one funkcije hepatocita koja je odgovorna za obnovu fibrinogena, a također i do poremećenog angažiranja RES-a u metabolizmu fibrinogena u stanju šoka i SDIC-a.

#### ZAKLJUČAK

U eksperimentima sa akutnim histaminskim šokom izazvanim histamin-liberatorom Polymyxin-B autori su proučavali ponašanje pojedinih važnih faktora koagulacije (fibrinogen, trombociti, F II, V, VII—X) u šoku i višečasovnom periodu oporavka nakon preživljenog šoka. Povećana i intenzivna potrošnja fibrinogena, nešto umjerenija potrošnja protrombina i proakcelerina, a djelimice i kopleksa prokonvertin-Stuart, te smanjenje broja trombocita u toku prvih 15 minuta od početka šoka — sve to, dakle, navodi na pretpostavku da u kombinaciji više patogenetskih činioca dolazi do stvaranja prokoagulantnih uslova u krvi, što bi dovelo nakon angažiranja trombocita do stvaranja mikrotromba. Heparin signifikantno sprečava razvoj simptoma šoka i štiti od ireverzibilne faze sve životinje koje su ga primile. Još uvijek ostaje nedovoljno razjašnjena pojava skoro trenutne aglomeracije trombocita u početku šoka kada se ni elektronsko-mikroskopski između njih ne vidi fibrin, i uloge te aglomeracije kada se zna da heparin ne sprečava aglutinaciju pločica, iako koči razvoj šoka i potrošnje skoro svih faktora koagulacije, naročito protrombinskog kompleksa. Ovim pitanjima, kao i pretpostavci da i oštećenja hepatocita doprinose formiranju dinamike obnove faktora koagulacije nakon šoka treba, prema mišljenju autora, posvetiti dalja istraživanja.

DŽEMAL REZAKOVIĆ, ALEKSANDAR NIKULIN, PAVLE  
PLAMENAC, EDITA GMAZ-NIKULIN I BRANKO PIKULA

#### THE EFFECT OF THE HEPARIN ON THE DEVELOPMENT OF THE HISTAMIN SHOCK AND ON REGENERATION OF THE CLOTTING FACTORS: FIBRINOGEN, PROTHROMBIN (F II), ACCELERIN (F V), KONVERTIN-STUART COMPLEX (F VII—X) AND PLATELET DURING THE RECOVERY AFTER SHOCK

#### SUMMARY

While experimenting with the acute histamin shock caused by the histamin liberator Polymyxin-B, the authors studied the behaviour of some important clotting factors (fibrinogen, platelet, F II, V, VII—X)

during the shock and a few hours period after shock. Increased and intensive consummation of fibrinogen, a slightly more moderate consummation of prothrombin and proaccelerin and partly of the complex konvertin-Stuart, and the decrease in platelet number during the first 15 minutes from the beginning of shock, suggests that the combination of various pathonegetic factors leads to the formation of the procoagulant conditions in blood, which would lead to the formation of microthrombi after the mobilization of the platelets. Heparin significantly prevents the development of the symptoms of shock and protects from the irreversible phase all animals to which it has been administrated. The appearance of the platelet the almost immediate platelet agglomeration in the beginning of the shock, when the fibrin cannot be observed among them even by electron-microscopy is still insufficiently clear. The role of that agglomeration, provided we know that heparin is not the protector of platelet agglutination although it checks the development of the shock and the consummation of all clotting factors, especially the prothrombin complex, neither is sufficiently clear. The authors thinks that these questions as well as the supposition that hepatocytes lesions contribute to the formation of the dynamics of the regeneration of clotting factors after shock, should be further investigated.

#### LITERATURA

1. Nikulin A.: Disertacija, Sarajevo (1964).
2. Nikulin A. und Lapp H.: Farnkf. Z. Pathol. 74, s. 381 (1965).
3. Nikulin A., Rezaković Dž. und Plamenac P.: Frankf. Z. Pathol. 76, s. 411 (1967).
4. Crowell J. and Read W.: Amer. J. Physiol. 183, s. 565 (1955).
5. Robb J.: Ann. Surg. 158, s. 685 (1963).
6. Hardaway R.: Syndromes of disseminated intravascular coagulation, Ch. Thomas Publ. Springfield, Illin. (1966).
7. Hardaway R.: Ann. Surg. 155/3, s. 325 (1962).
8. Hardaway R.: AMA Arch. Surg. 83, s. 842 (1961).
9. Bergentz S.: Genese und Therapie des hamorrhagischen Schoens. Ed. O. Just, G. Thieme Verl. Stuttgart, s. 68 (1966).
10. Sandritter W. and Lasch H. G.: Meth. Archiev. exp. Path., vol. III, s. 86 (1967).
11. Nikulin A., Rezaković Dž., Plamenac P. und Pikula B.: u štampi BLUT (1969).
12. Goodman J., Lám Jr., Blaisdell F., Hulland A. and Thomas A.: Amer. J. Pathol. 52/2, s. 391 (1968).
13. Matthes K.: »Schock«, Edit. K. Bock, s. 283, Springer Verl. Berlin (1962).
14. Ware A. G., Guest M. M. and Saegers W. H., Arch. Biochem. 13 (1947), p. 231.
15. Raby C.: Biologie des Hemorragies et des Thromboses Ed. Masson et Cie-Paris (1966).
16. Lasch H. G., Roka L. and Heene D.: Pathogenesis and Treatment of Thrombolic Diseases, s. 533, Edit. F. Koller, Schattauer Verl. Stuttgart (1966).
17. Lillehei R., Langerbeam J. und Rosenberg J.: »Schock«, Edit. K. Bock, Springer Verl. (Berlin) s. 118 (1962).