

Научная статья

УДК 614.888.5, 616—083.98

doi:10.69541/NRIPH.2024.03.021

Александр Шмидт и его научная школа: изучение физиологии свертывания крови

Мария Сергеевна Сергеева

Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация

sergeeva_m_s@staff.sechenov.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2027-4020>

Аннотация: Во второй половине XIX в. изучение физиологии крови становится одним из ведущих экспериментальных направлений, актуальность которого связана не только с появлением новых методов исследования, но и растущей популярностью гемотрансфузии в клинической практике. Однако широкое применение переливания крови было невозможно без решения проблемы тромбообразования. Безопасность пациентов требовала детального изучения причин свертывания крови и поиска эффективных методов его преодоления. Комплексное представление об этом процессе было предложено профессором Дерптского университета Александром Шмидтом, сформулировавшим теорию ферментативной природы тромбообразования, и его учениками (Яковицким, Заксендалем, Келером, Бирком и другими), изучавшими образование, содержание и действие фермента фибрина в живом организме. Им удалось доказать многоступенчатость процесса свертывания крови, обосновать наличие в живом организме механизма его внутренней регуляции и описать патологическую картину гемотрансфузии. Изучение вклада научной школы Шмидта в совершенствование научных представлений о механизме коагуляции, безопасности гемотрансфузии и методологии экспериментальных физиологических исследований в целом стало целью данной статьи.

Ключевые слова: гемотрансфузия, коагуляция, фибрин, фермент фибрин, Александр Шмидт.

Для цитирования: Сергеева М. С. Александр Шмидт и его научная школа: изучение физиологии свертывания крови // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. 2024. № 3. С. 138—143. doi:10.69541/NRIPH.2024.03.021.

Original article

Alexander Schmidt and his scientific school: studying the physiology of blood coagulation

Maria S. Sergeeva

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

sergeeva_m_s@staff.sechenov.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2027-4020>

Annotation. In the second half of the 19th century, the study of blood physiology became one of the leading experimental areas, whose relevance had been associated not only with the emergence of new research methods, but also with the growing popularity of blood transfusion in clinical practice. However, the widespread use of the blood transfusion practice was impossible without solving the problem of thrombosis. Patient safety required a detailed study of the causes of blood clotting and the search for effective methods to overcome it. A comprehensive understanding of this process was proposed by the University of Dorpat professor Alexander Schmidt, who created the enzymatic theory of thrombosis, and his students (Jakovitsky, Sachsen Dahl, Köhler, Birk and others), studied the formation, content and action of the fibrin enzyme in a living organism. They managed to prove the multistage nature of the blood coagulation process, to explain the mechanism of its internal regulation in a living organism and to describe the pathology of blood transfusion. Studying the contribution of Schmidt's scientific school to improving scientific ideas about the mechanism of coagulation, the safety of blood transfusion and the methodology of experimental physiological research in general became the purpose of this article.

Key words: blood transfusion, coagulation, fibrin, fibrin enzyme, Alexander Schmidt.

For citation: Sergeeva M. S. Alexander Schmidt and his scientific school: studying the physiology of blood coagulation. *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health.* 2024;(3):138–143. (In Russ.). doi:10.69541/NRIPH.2024.03.021.

Начиная с 1825 г. в акушерской, а позже хирургической и терапевтической практике все большую популярность в качестве лечебного метода «последней надежды» приобретало переливание крови. Врачи, вдохновленные идеей о живительной силе молодой и здоровой донорской крови, у постели больных сталкивались с проблемой формирования сгустков, затруднявших выполнение процедуры и угрожавших жизни пациентов [1]. Попытки техническими средствами остановить этот процесс в се-

редине XIX в. спровоцировали, с одной стороны, внедрение в клиническую практику метода переливания дефибрированной крови, с другой — экспериментальное изучение механизма коагуляции. В рамках данной статьи был изучен вклад Александра Шмидта и его учеников в совершенствование научных представлений о механизме коагуляции, безопасности гемотрансфузии и методологии экспериментальных физиологических исследований в целом.

К середине XIX в. сложилось три основных теории, объясняющих причины свертывания крови: механическая, химическая и виталистическая. Сторонники механистического обоснования считали причиной коагуляции нарушение циркуляции и застой крови в сосудах или приборах для переливания. Представители химической теории объясняли коагуляцию реакциями, происходившими в крови при контакте с воздухом: потерей флогистона, аммиака или углекислого газа, либо поглощением избыточного количества кислорода воздуха. Последователи виталистических взглядов считали, что формирование сгустков является естественной реакцией на извлечение крови из природной живой среды организма и потерю физического контакта со стенками сосудов [2, с. 53]. Несостоятельность этих теорий была доказана в 1863 г. экспериментами Джозефа Листера (1827–1912), ввязавшего в яремную вену овцы искусственный каучуковый сосуд. Он обнаружил, что после перевязки его с двух концов, содержащаяся в нем кровь длительное время оставалась жидкой, а его внутренняя стенка — покрыта слоем клеток крови. Таким образом Листер приписал способность к текучести биологическим свойствам самой крови, клетки которой создали на поверхности каучука необходимую для движения среду [3, с. 337].

В середине XIX в. бесспорным в процессе тромбообразования оставалось только участие фибрина, обнаруженного и в других медленно свертывающихся жидкостях: лимфе, транссудате, гидроцеле и плевральной жидкости. В 1861 г. выпускник медицинского факультета Дерптского университета Александр Шмидт (1831—1894) высказал предположение, что в циркулирующей «живой» крови и транссудатах — «пропластических жидкостях» содержится растворимый предшественник фибрина — «генератор фибрина» (фибриноген), который под влиянием специального фермента фибрина — «фибринопластического вещества» (тромбина) превращается в нерастворимую форму. В циркулирующей крови фибринопластическое вещество отсутствует, но образуется в процессе свертывания и длительное время содержится в сыворотке.

Новые сведения о белках крови и их способности осаждаться в процессе тромбообразования, обнаруженные в 1870-х гг., заставили Шмидта, ставшего профессором кафедры физиологии Дерптского университета, модифицировать свою теорию. Согласно концепции, представленной в статье «Новые исследования коагуляции волокон» (1872), формирование кровяного сгустка происходило при участии двух генераторов фибрина — фибриногена и «фибринопластического» вещества белковой природы (параглобулина), превращавшихся под влиянием фермента фибрина (фермента Шмидта или тромбина) в нерастворимый фибрин [4]. Выявить закономерности в соотношениях фибриногена и параглобулина, необходимых для свертывания, также как выделить параглобулин в чистом виде, ему не удалось [5, с. 231]. Не вызвала сомнений только ферментативная природа тромбина, любое количество которого полностью сворачивало раствор фибрино-

гена и сохраняло свою активность в сыворотке крови после осаждения фибрина. Методика получения фермента фибрина спиртовым осаждением из плазмы крови, разработанная Шмидтом в 1874–75 гг., использовалась в качестве эталонной при дальнейшем изучении физиологии тромбообразования. Однако, обнаружить с ее помощью фермент в свежеприготовленной крови не удавалось, поэтому Шмидт предположил, что в циркулирующей крови здоровых организмов фермент отсутствует и образуется только при кровотечении. Данное утверждение было оспорено профессором частной патологии и клиники медицинского факультета Дерптского университета Бернхардом Науниным (1839–1925), обнаружившим в крови живых животных незначительное количество фермента [6, с. 16]. С другой стороны, появление в крови тромбина в ответ на введение солевых растворов, характеризовало фермент как продукт клеточного распада. Способность лимфы и гидроцеле к формированию сгустков привела Шмидта к мысли, что фермент образуется в результате разрушения лейкоцитов, входящих в состав пропластических жидкостей, но фактически полностью отсутствующих в кровяном сгустке и в оставшейся после коагуляции сыворотке [4, с. 413]. В дальнейшей трансформации ферментативной теории Шмидта значимую роль сыграли исследования его учеников, посвященные образованию тромбина, его содержанию и действию в живом организме.

Объяснение физиологического механизма свертывания крови могло дать ценные практические рекомендации врачам, указав наиболее эффективные и безопасные методы гемотрансфузии. В конце 1860-х гг. в университетской и клинической среде наиболее популярным было внутривидовое переливание цельной и дефибринированной крови. Ситуация изменилась в 1873 г., когда немецкие врачи Франц Гезеллиус (1840–1900) и Оскар Хассе (1837–1898) заявили о переливании цельной животной крови, как лучшем из имеющихся методов [7, с. 135]. Сравнение степени безопасности разных способов гемотрансфузии было представлено в 1875 г. в диссертации Антона Яковицкого «О физиологическом эффекте переливания крови» [8]. Исследуя патологоанатомическую картину переливания цельной и дефибринированной однородной и чужеродной крови, он пришел к выводу, что гетерогенная донорская кровь в любом виде вызывает одинаковые патологоанатомические изменения в почках [8, с. 24]. Изучая природу фермента фибрина и его судьбу в организме, он обнаружил, что «простого введения фермента фибрина, как это происходит при любом косвенном переливании крови, недостаточно для запуска коагуляции в живом организме» [8, с. 29].

Уникально построение исследований Яковицкого. Используя во всех экспериментах стандартизированные ферментационные растворы с точно известной концентрацией фермента фибрина и контрольные пробы, которыми служили «образцы крови, взятые у тех же животных перед введением фермента», он одним из первых при изучении физиоло-

гии гемотрансфузии применил методику точных количественных контролируемых экспериментальных исследований [8, с. 30]. Вводя чистые растворы ферментов в кровотоки животных, он наблюдал первоначальное (первые часы) увеличение количества и последующее полное исчезновение фермента, при этом никакой коагуляции в живом организме после таких инъекций никогда не возникало. Яковицкий предложил два возможных объяснения данного явления: либо введенный фермент разрушается в организме, либо в крови присутствуют вещества, тормозящие его действие [8, 31]. Он впервые указал на каталитический характер действия фермента фибрина, возможность его образования в циркулирующей крови и наличие в организме механизма саморегулирования его количества. «Введение фермента само по себе не вызывает опасного нарушения в организме, — писал Яковицкий, — организм способен оказать мощное сопротивление действию фермента и стремится вернуться к норме, уничтожив его» [8, с. 41]. Он считал, что «фермент после введения в организм либо полностью разрушается, либо трансформируется таким образом, что теряет свою эффективность в отношении образования фибрина» [8, с. 41]. Его выводы частично объясняли, почему переливание крови не вызывало немедленной смерти пациентов из-за образования крупных тромбов. Не разделяя взглядов Шмидта на причины образования фермента, Яковицкий предложил свою теорию, согласно которой фермент фибрина является постоянным компонентом циркулирующей крови, но его физиологическое количество крайне мало. При этом в организме есть механизмы, позволяющие контролировать его естественное содержание, разрушая или преобразуя как циркулирующий, так и введенный извне тромбин [8, с. 46].

Под влиянием данных результатов Шмидт признал, что тромбин способен вызвать свертывание циркулирующей крови и в отсутствие таких внешних воздействий, как повреждение стенки сосуда или введение чужеродных веществ. Пытаясь *in vivo* проверить данное утверждение Шмидта, Армин Келер (1849–1878) получил результаты, противоречащие практическим рекомендациям Яковицкого [9]. Келер обнаружил, что переливание дефибринированной крови является наиболее опасным способом гемотрансфузии. Внутривенное введение экспериментальным животным раствора фермента фибрина, полученного по методу Шмидта, сопровождалось теми же клиническими проявлениями, что и введение дефибринированной крови: тромбоз капиллярных сосудов, озноб, боль в пояснице, респираторные расстройства и повышение температуры. Из чего Келер сделал вывод, что именно фермент, как продукт клеточного распада, является пирогенным фактором и первопричиной данных расстройств [9, с. 2]. Он подробно описал изменение соотношения фермента фибрина и фибринопластического вещества в зависимости от вида донорской крови и способа ее обработки. По его наблюдениям при механическом дефибринировании в крови значительно увеличивается количество фибринопла-

стического вещества и фактически не образуется фермент. При самопроизвольном свертывании, напротив, происходит накопление фермента на фоне незначительного образования фибринопластического вещества [9, с. 101]. При этом количество фермента, образующегося в венозной крови, меньше, чем в артериальной. Следовательно, большое количество фибринопластического вещества, вводимого пациентам в составе дефибринированной донорской крови, под влиянием их собственного фермента фибрина приведет к активному тромбообразованию в сосудах [9, с. 60–61].

Не менее важным для практикующих врачей было утверждение Келера о способности разных патологических состояний стимулировать образование тромбина в организме [9, с. 81]. Считая фермент и фибринопластическое вещество продуктами клеточного распада, он утверждал, что их образование может происходить в том числе в гнойной ране в процессе «воспалительного распада элементов клеточной ткани» и образования гноя [9, с. 48]. Этот процесс, с его точки зрения, также имеет ферментативную природу и запускается действием «специфической зимазы». Фермент фибрина распадающегося гноя и фибринопластические вещества разрушенных тканевых элементов гнойной раны диффундируя в кровь, разрушают ее клеточные элементы, способствуя формированию тромбов [9, с. 50]. Отсутствие в клинической картине сепсиса множественного образования крупных тромбов, которое следовало предположить исходя из данной гипотезы, Келер объяснял двумя обстоятельствами. Во-первых, образование фермента под воздействием гнилостного яда, разрушающего клеточные элементы, происходит в крови хотя и «непрерывно, но постепенно», поэтому изначально проявляется только в виде капиллярного тромбоза [9, с. 121]. Во-вторых, подобно Яковицкому, он предполагал наличие в организме механизма, препятствующего свертыванию крови. С точки зрения Келера, в стенках сосудов есть «пригодные для ремонта устройства», которые противодействуют септическому веществу, останавливая разрушение клеток крови «на самых первых его стадиях» [9, с. 122]. Таким образом, Келер не только утверждал, что такие патологические состояния как сепсис, стимулируют образование фермента фибрина, но и заявлял о присутствии в живом организме специального антикоагуляционного механизма, функционирующего благодаря наличию в процессе тромбообразования растворимой стадии, переходящей в «реальную нерастворимую коагуляцию» [9, с. 102]. Однако эти обстоятельства Келер не рассматривал, как признак обратимости данного процесса.

Позже в студенческом исследовании Макса Эдельберга будет доказана ограниченная способность организма регулировать количество фермента [10]. Он обнаружил, что введение высококонцентрированных растворов тромбина всегда приводит к множественному тромбообразованию в сосудистой системе и мгновенной гибели экспериментальных животных, в то время как растворы меньшей

концентрации, использованные Яковицким и Келером, напротив, вызывают повышение температуры тела и уменьшение содержания волокнины в крови [11, с. 25]. Для описания физиологических особенностей процесса, запускаемого в организме реципиента донорской кровью, Келер ввел новое понятие — «фермент интоксикация», позволяющее спрогнозировать исход процедуры. Он подчеркивал, что патологическая картина гемотрансфузии идентична интоксикации или отравлению и ее правильная интерпретация имеет важное значение не только для понимания физиологических основ переливания крови, но и ряда других болезненных состояний [9, с. 94].

Исследование Келера вызвало яростную критику научного сообщества, став предметом пристального изучения ученых. Его выводы противоречили распространенным представлениям физиологов о безопасности дефибринированной крови и клиницистов об эффективности гемотрансфузии в целом. В 1880 г. последствия повышенного распада лейкоцитов (образование тромбов, закупорка капилляров, лихорадочные явления и смерть), названные Келером ферментативной интоксикацией, были подтверждены в диссертационном исследовании Йоханнеса Заксендаля (1851—1903) «О растворенном гемоглобине в циркулирующей крови» (1880) [12]. Он обнаружил, что подобная внутрисосудистая коагуляция наблюдалась у экспериментальных животных при септических и бактериальных инфекциях, введении веществ, растворяющих эритроциты, и особенно часто при переливании гетерогенной крови ягненка [13, с. 36]. К середине 1870-х гг. физиологи Петер Панум (1820—1885) и Леонард Ландуа (1837—1902) уже доказали, что при межвидовом переливании происходит быстрый распад эритроцитов донорской крови с выделением гемоглобина [14, с. 123]. Заксендаль продолжил описанную цепочку патологических изменений, заявив, что появление в крови растворенного гемоглобина запускает «взрывной распад бесцветных клеток крови», следствием которого является «внезапная высокая степень накопления фермента фибрина в циркулирующей крови» [12, с. 40]. Следовательно, разрушению белых кровяных клеток и выделению фермента фибрина всегда предшествовал распад эритроцитов. Таким образом, Заксендаль утверждал, что происходящий в процессе переливания крови распад эритроцитов является главной причиной внутрисосудистой коагуляции. При этом не имело значения лизис каких эритроцитов был первопричиной: гетерогенной или гомогенной донорской крови, или собственных эритроцитов реципиента [12, с. 40]. Таким образом, с точки зрения Заксендаля, любое переливание крови могло привести к образованию тромбов в сосудистой системе и последующей смерти пациента.

Изучение факторов, определяющих нормальное количество фермента Шмидта в крови живых организмов, было проведено Людвигом Бирком (1853—1908) в диссертационном исследовании «Фермент фибрина в живом организме» (1880) [15].

Ему удалось доказать, что высокая скорость свертывания артериальной крови, в сравнении с венозной, является следствием не столько меньшего содержания углекислого газа, считавшегося в начале века главным ингибитором свертывания, сколько большего содержания лейкоцитов, выделяющих тромбин в процессе распада [15, с. 33]. Следовательно, для гемотрансфузии в клинической практике он рекомендовал использовать относительно безопасную венозную кровь с низким риском внутрисосудистого образования тромбов. Попытка Бирка подтвердить взаимосвязь между содержанием тромбина и температурой тела, в первую очередь ее повышением при септических лихорадках, создала предпосылки для понимания гомеостаза крови. В исследовании Келера было показано, что фермент фибрина содержится в «гнилостно-инфицированной» крови животных, из чего следовало, что в крови инфекционных больных количество этого вещества также должно быть увеличено [15, с. 40]. Однако четкой зависимости Бирку выявить не удалось. Его эксперименты показали, что содержание ферментов, также как содержание твердых компонентов крови, подвержено постоянным изменениям, в связи с чем основным инструментом изучения физиологии и патологии крови должен стать точный химический анализ с использованием контрольных проб [15, с. 62].

Различие результатов схожих по построению экспериментов Бирка и Заксендаля привели Николая Боянуса (1853—1912) к идее, ставшей в дальнейшем ключевым принципом экспериментальной физиологии: получить проверяемые и воспроизводимые количественные результаты в серии экспериментов можно только при точном учете индивидуального состава крови, получаемых из нее реактивов и стандартных растворов сравнения. «Имея дело с сериями, — писал Боянус — можно получить хорошо сравнимые числа только при использовании одного и того же препарата плазмы; если приходится прибегать к новому препарату из-за потребности, нужно, по крайней мере, определить отношение скорости коагуляции последнего к скорости первого, что очень легко для того, чтобы можно было сравнить полученные цифры» [11, с. 16]. Равенство всех условий коагуляции, кроме проверяемых, является первым требованием в этих исследованиях, считал Боянус.

Среди факторов, влияющих на результат, Боянус изучал и влияние времени года. Поскольку Бирк проводил свои опыты зимой, а Заксендаль — весной, полученные ими различия в содержании фермента наглядно демонстрировали, что кровь животных зимой богаче «фибриновой закваской», чем летом [11, с. 17]. Результаты Боянуса подтверждали обратную зависимость между температурой окружающей среды и содержанием фермента в сыворотке [11, с. 19]. Более того, он предположил, что фибринопластическое вещество, также является продуктом распада бесцветных клеток крови и составляет нормальный компонент циркулирующей крови, постоянно преобразующийся и регулярно воз-

обновляемый [11, с. 35]. Обобщая опыт коллег и результаты собственных экспериментов, Боянус признал, что индивидуальный состав и качество крови являются результатом «непредсказуемого сочетания образа жизни, диеты и многих других факторов» [11, с. 22]. В связи с чем экспериментальное изучение патологических процессов, с его точки зрения, всегда должно проводиться в сравнении точных физиологических показателей каждого экспериментального животного до и после эксперимента [11, с. 26].

Открытия учеников изменили представление Шмидта о теории коагуляции. В монографии «К учению о крови» (1892) он все больше склонялся к тому, что роль фибринопластического вещества параглобулина связана не столько с образованием фибрина, сколько с образованием фибриногена [16]. Исследования его учеников подтверждали, что коагуляция является полностью клеточным процессом, в котором не только фермент фибрин, но и фибриноген являются производными клеточной протоплазмы. Опираясь на эти результаты, Шмидт выделил в процессе коагуляции две фазы: образование фермента фибрина из его неэффективных предшественников и многоступенчатое превращение фибриногена в присутствии фермента в растворимый фибрин и далее под влиянием нейтральных солей в нерастворимую форму фибрина [14, с. 123].

Образование фибринового фермента, представляло собой чрезвычайно сложный процесс, который не мог быть исчерпывающе объяснен предположением о простом распаде белых кровяных телец. В нормальном состоянии в них нет готового фермента фибрина, считал Шмидт, поскольку они неэффективны в типичных «пропластических» жидкостях. Он предположил, что неактивная форма фермента содержится в плазме и активируется протоплазмой разрушенных эритроцитов [17, с. 342]. Объясняя новую схему коагуляции, Шмидт вынужден был уточнить используемую терминологию: фермент фибрина — «тромбин», его неэффективный предшественник — «протромбин», вещества клеток, превращающие протромбин плазмы в его активную форму — «зимопластические вещества». Идентифицировать химический состав «зимопластических веществ» ему так и не удалось. Спиртовая экстракция из клеток показала, что это смесь веществ, неэффективных в пропластических жидкостях, но вызывающих свертывание в солевой или холодной плазме. Дополнительное введение *in vitro* этих веществ в сыворотку увеличивало ее ферментативное действие в 20–30 раз [17, с. 343]. Из чего Шмидт сделал вывод, что в сыворотке крови существует равновесие между антикоагулянтными и ускоряющими факторами. Добавление зимопластических веществ нарушает данное равновесие, способствуя превращению большего количества протромбина в тромбин. Антикоагулянтное средство — «цитоглобин», поддерживающее жидкое состояние крови, тоже является клеточным компонентом, хотя и может присутствовать в сыворотке. Таким образом, Шмидту и его ученикам удалось вы-

явить и доказать основные элементы теории коагуляции. Их исследования сыграли важную роль в формировании принципов лабораторного получения точных, достоверных и контролируемых знаний в сфере изучения нормальной и патологической физиологии крови живых организмов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сергеева М. С. Развитие приборов и методов гемотрансфузии и их применение в медицине XIX в. В сборнике: Материалы Международной конференции Российского национального комитета по истории и философии науки и техники РАН, посвященной 90-летию Института истории естествознания и техники им. С. И. Вавилова РАН. Материалы Международной конференции. М.; 2022. С. 217–220.
2. Owen Ch.A. A history of blood coagulation. Rochester, Minnesota: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2001.
3. Pelis K. Blood clots: the nineteenth-century debate over the substance and means of transfusion in Britain. *Ann. Sci.* 1997;54(4): 331–360.
4. Schmidt A. Neue Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung. *Pfluegers Arch.* 1872;(6):413–538.
5. Halliburton W. D. On the Nature of Fibrin-Ferment. *J Physiol.* 1888;9(4):229–86.
6. Naunyn B. I. Untersuchungen über Blutgerinnung im lebenden Thiere und ihre Folgen. *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol.* 1873;1(1):1–17.
7. Сергеева М. С., Панова Е. Л. Переливание крови раненым — перспективный метод военно-полевой хирургии или утопия середины 1870-х годов? *История медицины.* 2021;7(2):133–139. doi: 10.17720/2409–5583.t7.2.2021.02b
8. Jakowicki A. Zur physiologischen Wirkung der Bluttransfusion. Dorpat; 1875.
9. Köhler A. A. Ueber Trombose und Transfusion, Eiter- und septische Infection und deren Beziehung zum Fibrinferment. Dorpat; 1877.
10. Edelberg M. Ueber die Wirkungen des Fibrinfermentes im Organismus. *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol.* 1880;12(4):283–333.
11. Bojanus N. K. Experimentelle Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Blutes der Säugethiere. Dorpat; 1881.
12. Sachsendahl J. Ueber gelöstes Hämoglobin im circulirenden Blute. Dorpat; 1880.
13. Grawitz E. Klinische Pathologie des Blutes. Berlin; 1896.
14. Сергеева М. С. Первая мировая война, как новый этап в истории переливания крови. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко.* 2023;(2):122–126.
15. Birk L. J. Das Fibrinferment im lebenden Organismus. Dorpat; 1880.
16. Schmidt A. Zur Blutlehre. Leipzig: F.C. W. Vogel; 1892.
17. Morawitz P. Die Chemie der Blutgerinnung. *Ergeb Physiol.* 1905;4(1):307–422.

REFERENCES

1. Sergeeva M. S. Development of devices and methods of blood transfusion and their application in medicine in the 19th century. In the collection: *Materials of the International Conference of the Russian National Committee on the History and Philosophy of Science and Technology of the Russian Academy of Sciences, dedicated to the 90th anniversary of the Institute of the History of Natural Science and Technology.* S. I. Vavilov RAS. Materials of the International Conference. [V sbornike: *Materialy Mezhdunarodnoj konferencii Rossijskogo nacional'nogo komiteta po istorii i filosofii nauki i tekhniki RAN, posvyashchennoj 90-letiju Instituta istorii estestvoznaniya i tekhniki im. S. I. Vavilova RAN.* Materialy Mezhdunarodnoj konferencii]. Moscow, Saint Petersburg; 2022. Pp. 217–220 (in Russian).
2. Owen Ch.A. A history of blood coagulation. Rochester, Minnesota: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2001.
3. Pelis K. Blood clots: the nineteenth-century debate over the substance and means of transfusion in Britain. *Ann. Sci.* 1997;54(4):331–360.
4. Schmidt A. Neue Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung. *Pfluegers Arch.* 1872;(6):413–538.
5. Halliburton W. D. On the Nature of Fibrin-Ferment. *J Physiol.* 1888;9(4):229–86.

6. Naunyn B. I. Untersuchungen über Blutgerinnung im lebenden Thiere und ihre Folgen. *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol.* 1873;1(1):1—17.
7. Sergeeva M. S., Panova E. L. Blood transfusions for the wounded: promising method of battlefield surgery or utopia of the mid-1870s? *History of Medicine. [Istoriya meditsiny]*. 2021;7(2):133—139 (in Russian). doi: 10.17720/2409—5583.t7.2.2021.02b
8. Jakowicki A. Zur physiologischen Wirkung der Bluttransfusion. Dorpat; 1875.
9. Köhler A. A. Ueber Trombose und Transfusion, Eiter- und septische Infection und deren Beziehung zum Fibrinferment. Dorpat; 1877.
10. Edelberg M. Ueber die Wirkungen des Fibrinfermentes im Organismus. *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol.* 1880;12(4): 283—333.
11. Bojanus N. K. Experimentelle Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Blutes der Säugethiere. Dorpat; 1881.
12. Sachsendahl J. Ueber gelöstes Hämoglobin im circulirenden Blute. Dorpat; 1880.
13. Grawitz E. Klinische Pathologie des Blutes. Berlin; 1896.
14. Sergeeva M. S. The First World War as a new stage in the history of blood transfusion. *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health [Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N. A. Semashko]*. 2023;(2):122—126 (in Russian).
15. Birk L. J. Das Fibrinferment im lebenden Organismus. Dorpat; 1880.
16. Schmidt A. Zur Blutlehre. Leipzig: F.C. W. Vogel; 1892.
17. Morawitz P. Die Chemie der Blutgerinnung. *Ergeb Physiol.* 1905;4(1):307—422.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 18.01.2024; одобрена после рецензирования 07.05.2024; принята к публикации 29.08.2024.
The article was submitted 18.01.2024; approved after reviewing 07.05.2024; accepted for publication 29.08.2024.