

Kosilova O. Y., Vovk O. O., Ovetchyn P. V. Study of hematological parameters in experimental peritonitis on the background of chemotherapeutic drugs. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(3):490-499. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.439719> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4373>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).  
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 21.03.2017. Revised 22.03.2017. Accepted: 23.03.2017.

## STUDY OF HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN EXPERIMENTAL PERITONITIS ON THE BACKGROUND OF CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS

O. Y. Kosilova, O. O. Vovk, P. V. Ovetchyn

Kharkiv National Medical University

Department of Microbiology, virusology & immunology

61022, Kharkiv, pr. Nauki, 4 tel. 050-475-02-15, vovkalexandra@mail.ru

### Abstracts

The mice were divided into 9 groups for the experimental part. We have been studying clinical parameters of haemogram: the number of red blood cells, the value of ESR, hemoglobin, leukocyte formula. The data obtained in the study of these indicators in each experimental group of animals were compared with those of control group. Haemograms indicators studied were during the first, third and fifth day of the study. When used amikacin for experimental animals and Gatifloxacin alone and in various combinations (amikacin with gatifloxacin, amikacin combined with coli-proteus bacteriophage, gatifloxacin in combination with coli-proteus bacteriophage, amikacin and gatifloxacin in combination with coli-proteus bacteriophage) it was marked the decrease in the number leukocytes in peripheral blood. The application of coli proteus bacteriophage in the treatment of antibacterial drugs for experimental peritonitis with E.coli on the fifth day resulted normalization of hemorheological changes. On the background of separate antibacterial agent's application and in combination leucopenia was observed in all animal experimental groups. Based on the experiment the feasibility of a combination of Gatifloxacin coli and proteus bacteriophage during 5 - 7 days 1 time per day depending on these verity of the process for the treatment of

patients with peritonitis was proved, and it should be recommended for the treatment of other diseases caused by E. coli.

**Keywords:** E.coli, amikacin, gatifloxacin, Proteaceae coli bacteriophage, peritonitis.

УДК:616.381-002-092.9:615.372:615.33:616.15-07

**ВИВЧЕННЯ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ,  
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ,  
НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ**

**О. Ю. Косілова, О. О. Вовк, П. В. Овечин**

**Харківський національний медичний університет**

Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

61022, Харків, пр. Науки, 4 (тел.+38-050-475-02-15, vovkalexandra@mail.ru)

**Реферат**

Мишей розподілили на 9 груп для проведення експериментальної частини. Вивчали клінічні показники гемограми: кількість еритроцитів, величина ШОЕ, вміст гемоглобіну, лейкоцитарна формула. Данні, які були отримані при вивченні цих показників в кожній дослідній групі тварин порівнювались з показниками контрольної групи. Показники гемограми вивчали на 1-у, 3-ю та 5-у добу дослідження. При застосуванні у експериментальних тварин амікацину та гатифлоксацину окремо та в різних комбінаціях (амікацин з гатифлоксацином, амікацин у поєднанні з колі-протейний бактеріофагом, гатифлоксацин у комбінації з колі-протейний бактеріофагом, амікацин та гатифлоксацин у поєднанні з колі-протейним бактеріофагом) відмічалось зниження кількості лейкоцитів в периферичній крові. Застосування колі-протейного бактеріофагу в комплексній терапії з антибактеріальними препаратами при експериментальному ешеріхіозному перитоніті на 5 – у добу призводило до нормалізації гемореологічних змін. На тлі застосування антибактеріальних препаратів окремо та в комбінації у тварин усіх експериментальних груп спостерігалась лейкопенія. На підставі проведеного експерименту було обґрунтовано доцільність

застосування комбінації гатифлоксацину та коли-протейного бактеріофагу, протягом 5 – 7 діб 1 раз на добу в залежності від тяжкості процесу для лікування хворих на перитоніт, а також може бути рекомендовано і для лікування інших захворювань, спричинених *E.coli*.

**Ключові слова:** *E.coli*, амікацин, гатифлоксацин, коли-протейний бактеріофаг, перитоніт.

## **ИЗУЧЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

**О. Ю. Косилова, А. О. Вовк, П. В. Оветчин**

**Харьковский национальный медицинский университет**

*Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии*

*61022, г. Харьков, пр. Науки, 4 (тел. 050-475-02-15, vovkalexandra@mail.ru).*

### **Реферат**

Мышей разделили на 9 групп для проведения экспериментальной части. Изучали клинические показатели гемограммы: количество эритроцитов, величина СОЭ, содержание гемоглобина, лейкоцитарная формула. Данные, полученные при изучении этих показателей в каждой исследуемой группе животных сравнивались с показателями контрольной группы. Показатели гемограммы изучали на первый, третий и пятый день исследования. При применении у экспериментальных животных амикацина и гатифлоксацина отдельно и в различных комбинациях (амикацин с гатифлоксацином, амикацин в сочетании с коли-протейным бактериофагом, гатифлоксацин в сочетании с коли-протейным бактериофагом, амикацин и гатифлоксацин в сочетании с коли-протейным бактериофагом) отмечалось снижение количества лейкоцитов в периферической крови. Применение коли-протейного бактериофага в комплексной терапии с антибактериальными препаратами при экспериментально мешерихиозном перитоните на пятые сутки приводило к нормализации гемореологических изменений. На фоне применения антибактериальных препаратов отдельно и в комбинации у животных всех экспериментальных групп наблюдалась лейкопения. На основании проведенного эксперимента была обоснована целесообразность применения

комбинации гатифлоксацина и коли-протейного бактериофага в течение 5 - 7 дней 1 раз в сутки в зависимости от тяжести процесса для лечения больных перитонитом, а также может быть рекомендовано и для лечения других заболеваний, вызванных *E. coli*.

**Ключевые слова:** *E.coli*, амикацин, гатифлоксацин, коли-протейный бактериофаг, перитонит.

Робота виконана відповідно до тематичного плану наукових досліджень кафедри мікробіології, вірусології та імунології ХНМУ «Експериментальне мікробіологічне обґрунтування протимікробної терапії гнійно-запальних захворювань» № держ. реєстрації – 0114U003390.

**Вступ.** Відомо, що хіміотерапевтичні препарати можуть ушкоджувати органи та системи, особливо чутливою є кровотворна система. Тому антибіотикотерапію, не – залежно від виду застосованих препаратів та шляхів їх введення, проводять під гематологічним контролем, що дає можливість своєчасно судячи з показників периферичної крові відреагувати на токсичну, побічну та лікувальну дію хіміотерапевтичних препаратів. Про перебіг запальної токсичної реакції також роблять висновки за показниками периферичної крові [1, 2, 3].

Тому доцільно було дослідити зміни гематологічних показників експериментальних тварин при лікуванні перитоніту антибактеріальними препаратами та коли-протейним бактериофагом.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив антибіотиків та бактериофагів на гематологічні показники при експериментальному перитоніті, спричиненому *Escherichia coli*.

**Матеріал та методи дослідження.** Мишей розподілили на 9 груп для проведення експериментальної частини. I – а група (порівняння, неліковані) тварини, II – а група, яка отримувала амикацин в дозі 0,2 мг/кг. III – а група де тварини отримували гатифлоксацин в дозі 0,25 мг/кг. IV – а група тварин, яким вводили коли- або коли-протейний бактериофаг (83 миші). V – а група тварини отримувала комбінацію амикацину та гатифлоксацину. VI – а група, яка отримувала амикацин з коли- або коли-протейним бактериофагом (0,03 мг/кг). VII – а група тварин, які отримували гатифлоксацин та коли- або коли-протейний бактериофаг. VIII – а дослідна група, яка отримувала амикацин, гатифлоксацин та коли- або коли-протейний бактериофаг. IX – а група дослідні тварини групи контролю, які отримували 0,9 % фізіологічний розчин. Дослідження гематологічних показників у лабораторних тварин проводили на 1 – у, 3 –

ю та 5 –у добу. Препарати вводили внутрішньоочередно щоденно (1 раз на добу) протягом 5 діб. Мазки крові фіксували в метиловому спирті (3 – 5 хвилин) і фарбували азур – еозином II (8 – 10 хвилин) (Любина А.Я., 1984). Потім мікроскопіювали [4].

Вивчали клінічні показники гемограми: кількість еритроцитів, величина ШОЕ, вміст гемоглобіну, лейкоцитарна формула. Данні, які були отримані при вивченні цих показників в кожній дослідній групі тварин порівнювались з показниками контрольної групи. Показники гемограми вивчали на 1-у, 3-ю та 5-у добу дослідження.

Обробка результатів досліджень виконувалась на персональному комп'ютері за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2003, «Biostat-6» [5, 6, 7, 8].

**Результати дослідження та їх обговорення.** В результаті проведених досліджень виявили, що після 1-ї доби введення амікацину окремо та амікацину в комбінації з гатифлоксацином та колі-протейним бактеріофагом кількість еритроцитів в периферичній крові було достовірно знижено у порівнянні з контролем. При введенні гатифлоксацину та колі-протейного бактеріофагу окремо, а також комбінації амікацину з гатифлоксацином, амікацину з колі-протейним бактеріофагом, гатифлоксацину з колі-протейним бактеріофагом, кількість еритроцитів не відрізнялась у порівнянні з аналогічними показниками в крові контрольних тварин. У тварин, яким вводили колі-протейний бактеріофаг в комбінації з амікацином спостерігалось збільшення кількості еритроцитів у порівнянні з групою тварин, які отримували амікацин ( $p < 0,001$ ). При введенні амікацину в комбінації з гатифлоксацином та колі-протейним бактеріофагом спостерігалось зниження кількості еритроцитів у порівнянні з групою мишей, які отримували амікацин, гатифлоксацин, та колі-протейний бактеріофаг окремо ( $p < 0,001$ ).

У тварин, які отримували амікацин, гатифлоксацин, та колі-протейний бактеріофаг окремо і в комбінаціях вміст гемоглобіну у піддослідних тварин у вказаний вище термін не змінювався, за виключенням групи амікацину з гатифлоксацином та колі-протейним бактеріофагом, де спостерігалось зниження гемоглобіну, у порівнянні з аналогічними показниками в крові контрольних тварин.

Прискорення ШОЕ спостерігалось в групі тварин, які отримували амікацин, амікацин в комбінації з гатифлоксацином, та амікацин з гатифлоксацином та колі-протейним бактеріофагом у порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи тварин ( $p < 0,001$ ).

У тварин усіх експериментальних груп (II – VIII) спостерігалась лейкопенія.

Тварини які отримували амікацин в комбінації з гатифлоксацином, а також амікацину в комбінації з гатифлоксацином та колі-протейним бактеріофагом кількість базофілів в периферичній крові збільшувалась.

Виражена еозинофілія спостерігалась у тварин, що отримували гатифлоксацин ( $3,9 \pm 0,1$ ), амікацин у поєднанні з гатифлоксацином ( $7,5 \pm 1,3$ ), амікацин у поєднанні з колі-протейним бактеріофагом ( $2,8 \pm 0,6$ ), амікацин у поєднанні з гатифлоксацином ( $4,8 \pm 0,5$ ) і амікацин у поєднанні з гатифлоксацином та колі-протейним бактеріофагом ( $10,4 \pm 1,2$ ), у порівнянні з аналогічними показниками контрольних тварин.

При введенні тваринам амікацину окремо, а також амікацину в комбінації з колі-протейним бактеріофагом спостерігався зсув лейкоцитарної формули ліворуч.

В крові експериментальних тварин, яким вводили гатифлоксацин окремо та в комбінації з колі-протейним бактеріофагом спостерігалось зниження сегментоядерних нейтрофілів. При введенні гатифлоксацину у поєднанні з колі-протейним бактеріофагом спостерігалось зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів на 14,1 %, амікацину в поєднанні з гатифлоксацином і колі-протейним бактеріофагом – 11,9 %, у порівнянні з аналогічними показниками в крові контрольних тварин ( $p < 0,05$ ).

В крові піддослідних тварин, які отримували колі-протейний бактеріофаг в комбінації з амікацином та гатифлоксацином відмічалось достовірне зменшення кількості сегментоядерних нейтрофілів у порівнянні з показниками крові тварин, які отримували амікацин та колі-протейний бактеріофаг.

Суттєве зменшення кількості лімфоцитів у порівнянні з аналогічними показниками в крові контрольних тварин спостерігалось при введенні мишам амікацину окремо, амікацину в поєднанні з гатифлоксацином, амікацину з колі-протейним бактеріофагом та амікацину в поєднанні з гатифлоксацином і колі-протейним бактеріофагом. Також зменшення лімфоцитів відмічалось в IV та VIII експериментальних групах у порівнянні з III і V групами.

У тварин, які отримували гатифлоксацин, колі-протейний бактеріофаг окремо і гатифлоксацин у поєднанні з колі-протейним бактеріофагом, кількість лімфоцитів була на рівні аналогічних показників в крові контрольних тварин.

В крові піддослідних тварин III, IV, VII та VIII експериментальних груп спостерігався виражений моноцитоз у порівнянні з аналогічними показниками в крові контрольних тварин.

Після 3-х добового введення препаратів суттєві зміни в показниках периферичної крові відмічались у тварин, які отримували амікацин, гатифлоксацин та колі-протейний бактеріофаг в режимі монотерапії та в різних поєднаннях.

Виходячи з отриманих даних у тварин всіх дослідних груп, за виключенням групи тварин яка отримувала колі-протейний бактеріофаг окремо, відмічалось зниження кількості еритроцитів у порівнянні з аналогічними показниками в крові контрольних тварин.

При застосуванні колі-протейного бактеріофагу з амікацином, а також з гатифлоксацином, та з амікацином і гатифлоксацином, відмічалось зменшення кількості еритроцитів у порівнянні з їх вмістом в крові експериментальної групи яка отримувала колі-протейний бактеріофаг окремо, подвійна та потрійна комбінація препаратів не впливала на змінення кількості еритроцитів у порівнянні з групами тварин, що отримували амікацин і гатифлоксацин.

В крові мишей, які отримували амікацин окремо та в комбінації з гатифлоксацином та колі-протейним бактеріофагом спостерігалось зниження гемоглобіну у порівнянні з аналогічними показниками в крові контрольних тварин на 21,8 та 29,7 % відповідно.

У тварин які отримували колі-протейний бактеріофаг змін в периферичній крові не було виявлено.

В крові піддослідних тварин, які отримували амікацин з гатифлоксацином окремо і в комбінаціях з колі-протейним бактеріофагом спостерігалось зниження кількості лейкоцитів у піддослідних тварин. Виражена лейкопенія спостерігалася у експериментальних тварин, які отримували амікацин –  $1,2 \times 10^3 (\pm 0,06)$ , амікацин в комбінації з гатифлоксацином –  $1,8 \times 10^3 (\pm 0,2)$  та амікацин, гатифлоксацин і колі-протейний бактеріофаг –  $0,7 \times 10^3 (\pm 0,08)$ .

В результаті комбінованої дії амікацину з колі-протейним бактеріофагом спостерігалось збільшення лейкоцитів в 1,8 рази ( $p < 0,001$ ), у порівнянні з тваринами, які отримували амікацин. При введенні експериментальним тваринам колі-протейного бактеріофагу з гатифлоксацином рівень лейкоцитів підвищувався в 1,3 рази ( $p < 0,02$ ), на відміну від групи де застосовували гатифлоксацин.

В периферичній крові тварин, які отримували амікацин, гатифлоксацин окремо та в комбінаціях відмічалася базофілія, еозинофілія та моноцитоз, у порівнянні з аналогічними показниками в крові контрольних тварин. При введенні експериментальним тваринам гатифлоксацину окремо та в комбінаціях

(амікацин+гatifлоксацин та амікацин+гatifлоксацин+КПБФ) спостерігався зсув лейкоцитарної формули ліворуч. Зниження кількості лімфоцитів було при застосуванні амікацину окремо, амікацину у поєднанні з гatifлоксацином, амікацину з колі-протейним бактеріофагом, гatifлоксацину в комбінації з колі-протейним бактеріофагом, амікацину у поєднанні з гatifлоксацином та колі-протейним бактеріофагом, у порівнянні з аналогічними показниками в крові тварин контрольної групи.

Зменшення числа лімфоцитів спостерігалось у тварин, які отримували гatifлоксацин окремо, у порівнянні з аналогічними показниками в крові тварин контрольної групи.

При введенні експериментальним тваринам амікацину в поєднанні з гatifлоксацином була виражена токсична дія на лімфоцити. Кількість лімфоцитів в крові експериментальних тварин, які отримували гatifлоксацин в комбінації з колі-протейним бактеріофагом була на рівні такої, як при застосуванні гatifлоксацину та колі-протейного бактеріофагу окремо.

На 5 – у добу введення препаратів показники периферичної крові і їх кількість в більшості випадків досягала показників, які були аналогічними з показниками крові контрольних тварин.

Кількість еритроцитів залишалась достовірно меншою у тварин, які отримували амікацин –  $6,7 \times 10^6 (\pm 0,2)$  та амікацин в поєднанні з гatifлоксацином і колі-протейним бактеріофагом –  $5,9 \times 10^6 (\pm 0,3)$  ( $p < 0,01$ ), у порівнянні з контролем –  $8,8 \times 10^6 (\pm 0,5)$ .

Кількість еритроцитів у тварин які отримували амікацин у поєднанні з колі-протейним бактеріофагом та амікацину в комбінації з гatifлоксацином було більше, ніж при застосуванні амікацину окремо.

Рівень гемоглобіну у всіх піддослідних тварин, які отримували амікацин, гatifлоксацин, колі-протейний бактеріофаг окремо та в комбінаціях, був на рівні аналогічних показників в крові контрольних тварин. Величина ШОЕ у всіх піддослідних тварин, окрім VIII піддослідної групи не змінювалась.

Кількість лейкоцитів у тварин, які отримували амікацин, гatifлоксацин окремо, амікацин з гatifлоксацином та амікацин з колі-протейним бактеріофагом, була в середньому від  $2,0 \times 10^3 (\pm 0,09)$  до  $2,5 \times 10^3 (\pm 0,3)$ . Виражена лейкопенія спостерігалась у тварин 8 експериментальної групи –  $1,2 \times 10^3 (\pm 0,1)$ .

**Висновки і перспективи подальших досліджень.**1. При застосуванні у експериментальних тварин амікацину та гatifлоксацину окремо та в різних



комбінаціях (амікацин з гатифлоксацином, амікацин у поєднанні з колі-протейний бактеріофагом, гатифлоксацин у комбінації з колі-протейний бактеріофагом, амікацин та гатифлоксацин у поєднанні з колі-протейним бактеріофагом) відмічалось зниження кількості лейкоцитів в периферичній крові. 2. Застосування колі-протейного бактеріофагу в комплексній терапії з антибактеріальними препаратами при експериментальному ешеріхіозному перитоніті на 5 – у добу призводило до нормалізації гемореологічних змін. 3. На тлі застосування антибактеріальних препаратів окремо та в комбінації у тварин усіх експериментальних груп спостерігалась лейкопенія. 4. На підставі проведеного експерименту було обґрунтовано доцільність застосування комбінації гатифлоксацину та колі-протейного бактеріофагу, протягом 5 – 7 діб 1 раз на добу в залежності від тяжкості процесу для лікування хворих на перитоніт, а також може бути рекомендовано і для лікування інших захворювань, спричинених *E.coli*.

#### Список використаної літератури

1. Шальков Ю. Л. Обґрунтування превентивної корекції метаболічної інтоксикації при перитоніті / Ю. Л. Шальков, І. А. Акперов, Б. О. Косяк // Львівський медичний часопис. – 2011. – Т.17, № 4. – С.65.
2. Immunologic and hemodynamic effects of “Low dose” hydrocortisone in septic shock / D. Keh, T. Boehnke, S. Weber – Cartens [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 512–20.
3. Белоцерковский Б. З. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: Практическое руководство/ Под.ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. Л.: Литтерра, 2006. – 168 с. – Серия «Практические руководства».
4. Любина А. Я. Клинические лабораторные исследования/ А. Я. Любина, Л. П. Ильичева, Т. В. Катасонова, С. А. Петросова. – М.: Медицина, 1984. – 287 с.
5. Ашмарин И. П. Статистические методы в микробиологических исследованиях / И. П. Ашмарин, А. А. Воробьев. – Л. : Ленмедгиз, 1962. – 180 с.
6. Бейли Н. Статистические методы в биологии / Н. Бейли. – М. : Мир, 1964. – 271 с.
7. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.

8. Гельман В. Я. Медицинская информатика: практикум / В. Я. Гельман. – [2 – е изд.]. – СПб. : Питер, 2002. – 480 с.

### References

1. Shal'kov Yu. L. Obgruntovannya preventivnoï korekciï metabolichnoï intoksikacii pri peritoniti / Yu. L. Shal'kov, I. A. Akperov, B. O. Kosyak // L'vivs'kij medichnij chasopis. – 2011. – Т.17, № 4. – P.65.

2. Immunologic and hemodynamic effects of “Low dose” hydrocortisone in septic shock / D. Keh, T. Boehnke, S. Weber – Cartens [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 512–20.

3. Belocerkovskij B. Z. Abdominal'naya hirurgicheskaya infekciya: klinika, diagnostika, antimikrobnaya terapiya: Prakticheskoe rukovodstvo/ Pod. red. V. S. Savel'eva, B. R. Gel'fanda. L.: Litterra, 2006. – 168 s. – Seriya «Prakticheskie rukovodstva».

4. Lyubina A. YA. Klinicheskie laboratornye issledovaniya/ A. YA. Lyubina, L. P. Il'icheva, T. V. Katasonova, S. A. Petrosova. – M.: Medicina, 1984. – 287 s.

5. Ashmarin I. P. Statisticheskie metody v mikrobiologicheskikh issledovaniyah / I. P. Ashmarin, A. A. Vorob'ev. – L. : Lenmedgiz, 1962. – 180 s.

6. Bejli N. Statisticheskie metody v biologii / N. Bejli. – M. : Mir, 1964. – 271 s.

7. Lapach S. N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s ispol'zovaniem Excel / S. N. Lapach, A. V. CHubenko, P.N. Babich. – K. : MORION, 2000. – 320 s.

8. Gel'man V. YA. Medicinskaya informatika: praktikum / V. YA. Gel'man. – [2 – е изд.]. – SPb. : Piter, 2002. – 480 s.