



**ВЛИЯНИЕ ГОРМОНА ЭПИФИЗА МЕЛАТОНИНА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ  
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ  
ДЕЙСТВИИ ХРОМА**

Э.М. ГАГЛОЕВА<sup>\*,\*\*</sup>, В.Б. БРИН<sup>\*,\*\*</sup>, О.Т. КАБИСОВ<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup>ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России,  
ул.Пушкинская, д.40, г.Владикавказ, 362025, РСО-Алания, Россия

<sup>\*\*</sup>ИБМИ ВНИЦ РАН Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНИЦ  
«Владикавказский научный центр Российской академии наук»  
ул. Вильямса, 1, с.Михайловское, Пригородный район, 363110, РСО-Алания, Россия

**Аннотация. Цель работы** – исследование влияния мелатонина на изменения параметров микроциркуляторного кровотока и гемостаза при токсическом действии хрома на организм. **Материалы и методы исследования.** Крысам линии *Wistar* в течение двух месяцев ежедневно внутривенно вводили водный раствор мелатонина в дозе 0,5 мг/100 г массы тела и бихромат калия в дозе 0,05 мг/100 г. Исследовали состояние гемостатического потенциала на низкочастотном пьезотромбоэластографе (Меднорд, Россия), состояние микрогемодинамики с помощью высокочастотного ультразвукового доплерографа (Минимакс–Допплер–К, Россия). Для изучения реактивности сосудов микроциркуляторного русла внутривенно вводили ацетилхолин, нитроглицерин и нитро-*L*-аргинин. Для изучения системной гемодинамики проводили измерение АД прямым способом, с применением хирургического монитора МХ-04, определение сердечного выброса методом термодилуции с применением электронного потенциометра ЭПП-09. Реактивность сердечно-сосудистой системы оценивали после введения норадреналина и доксазозина. **Результаты и их обсуждение.** Изучение системы гемостаза выявило состояние хронометрической гиперкоагуляции и структурной гипокоагуляции у крыс при токсическом действии хрома. Изучение сосудистой реактивности выявило увеличения чувствительности к норадреналину и  $\alpha$ 1-адреноблокатору доксазозину. Регистрировалось снижение функционального резерва сосудов микроциркуляторного русла: снижение прироста линейной и объемной скорости кровотока в ответ на введение ацетилхолина (снижение эндотелийзависимой вазодилатации) и менее выраженное снижение на введение нитро-*L*-аргинина. При профилактическом применении мелатонина было установлено менее выраженное изменение показателей системы гемостаза, макро- микрогемодинамики и сосудистой реактивности. **Заключение.** Профилактическое введение антиоксиданта мелатонина препятствует развитию нарушений в системе гемостаза, способствует сохранению функциональных резервов системы макро-, микрогемодинамики.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, хром, гемостаз, мелатонин

**EFFECT OF THE EPIPHYSIS HORMONE MELATONIN ON THE STATE OF THE  
MICROCIRCULATION SYSTEM AND HEMOCOAGULATION IN TOXIC  
CHROME ACTION**

E.M. GAGLOEVA<sup>\*,\*\*</sup>, V.B. BRIN<sup>\*,\*\*</sup>, O.T. KABISOV<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup>*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North Ossetian State Medical Academy” of the Ministry of Health of Russia,  
40 Pushkinskaya St., Vladikavkaz, 362025, North Ossetian Republic of Alania, Russia.*

<sup>\*\*</sup>*Institute of Biomedical Research of the Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences “Institute of Biomedical Research” - branch of Federal State Budgetary Institution of Science of Federal Scientific Center “Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences”.  
1, Viliamsa str., Mikhailovskoe village, Prigorodny district, 363110, Russia*

**Abstract. Purpose of the work** is to investigate the effect of melatonin on the changes of microcirculatory blood flow and haemostasis parameters under the toxic effect of chromium on the organism. **Materials and methods of research.** *Wistar* rats were intragastrically administered an aqueous solution of melatonin at a dose of 0.5 mg/100 g body weight and potassium bichromate at a dose of 0.05 mg/100 g for two months daily. The state of haemostatic potential was studied using a low-frequency piezotromboelastograph (namely, Mednord, Russia). The state of microhemodynamics was studied as well using a high-frequency ultrasound dopplerograph (namely, Minimax-Doppler-K, Russia). Acetylcholine, nitroglycerin and nitro-*L*-arginine were injected intravenously to study the reactivity of vessels of the microcirculatory channel. To study systemic haemodynamics, we

measured BP by direct method using IÖ-04 surgical monitor, determined cardiac output by thermodilution method using EPP-09 electronic potentiometer. Cardiovascular system reactivity was evaluated after noradrenaline and doxazosin administration. **Results and their discussion.** The study of the haemostasis system revealed the state of chronometric hypercoagulation and structural hypocoagulation in rats under the toxic effect of chromium. The study of vascular reactivity revealed increased sensitivity to noradrenaline and  $\alpha$ 1-adrenoblocker doxazosin. Decrease in functional reserve of microcirculatory vessels was registered, specifically, decrease in linear and volumetric blood flow velocity in response to acetylcholine administration (i. e. decrease in endothelium-dependent vasodilation) and less pronounced decrease in response to nitro-L-arginine administration. The prophylactic use of melatonin resulted in less pronounced changes in hemostasis system parameters, macro-microhemodynamics and vascular reactivity. **Conclusion.** Prophylactic administration of the antioxidant melatonin prevents the development of disorders in the haemostasis system, and promotes the preservation of functional reserves of the macro- and microhemodynamics system.

**Keywords:** microcirculation, chromium, haemostasis, melatonin

**Введение.** В литературе имеются данные о негативном влиянии избытка хрома на сердечно-сосудистую систему [2,4,5]. Но сведения о механизмах этого влияния, механизмах развития артериальной гипертензии при длительном воздействии недостаточны. Известно, что хром, обладая переменной валентностью, оказывает прямое влияние на процессы ПОЛ, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, оказывает прокоагулянтное действие на гемостаз [3,4,8]. Роль этих взаимосвязанных процессов на микроциркуляцию, сопровождающуюся органной дисфункцией мало изучена. Целесообразным является применение антиоксидантов для профилактики нарушений макро- и микрогемодинамики вызванных хромом [2,3,6]. Особое внимания с этой целью привлекает эндогенный антиоксидант, гормон эпифиза мелатонин. Он представляет собой амфифильную молекулу, которая способна диффундировать через клеточные мембраны, проникая практически во все субклеточные структуры, при этом метаболиты мелатонина первого, второго и третьего поколения также функционируют как антиоксиданты, вызывая снижение степени оксидативного, а также нитро-оксидативного стресса [3,6,7]. Исходя из известных свойств мелатонина можно предположить эффективность его применения в профилактике кардио- и вазотоксического действия хрома при длительном воздействии.

**Цель работы** – исследование влияния мелатонина на изменения параметров микроциркуляторного кровотока и гемостаза при токсическом действии хрома на организм.

**Материалы и методы исследования.** Опыты были проведены на 60 крысах самцах линии *Wistar*, которые в течение эксперимента находились в стандартных условиях вивария. Моделировали интоксикацию путем внутрижелудочного введения водного раствора бихромата калия ( $K_2Cr_2O_7$ ) в дозе 0,05 мг/100 г, ежедневно в течение двух месяцев. Дозу мелатонина подбирали с учетом результатов предыдущих исследований [2,3]. С первого дня внутрижелудочно вводили раствор мелатонина Мелаксен, *Unipharm, USA* в дозе 0,5 мг/100 г в течение двух месяцев.

Во всех опытных группах за 24 час до инвазивных манипуляций исследовали состояние гемостатического потенциала интегративным методом на низкочастотном пьезотромбоэластографе АРП-01М «Меднорд», с помощью информационной компьютерной системы ИКС «Гемо-3». В настройках управления компьютерной системы ИКС «Гемо-3» использовали дельту амплитуд для принятия точки максимальной равную 1, а время ожидания повышения амплитуды – 20 мин [1], в связи с тем, что у крыс в норме количество тромбоцитов значительно выше, а их функциональная активность напротив ниже.

Для изучения системной гемодинамики проводили измерение у наркотизированных животных АД и ЧСС прямым способом в бедренной артерии с применением хирургического монитора МХ-04 и *микроциркуляторного объема крови* (МОК) методом терморазведения с использованием вводимого в сонную артерию термистора МТ-54М и регистрации кривых терморазведения на самописце ЭПП-9. Производили расчет среднего артериального давления  $САД = ДД + 1/3ПД$ , где ДД – *диастолическое давление*, ПД – *пульсовое давление*. Расчитывали *сердечный индекс* (СИ), *ударный индекс* (УИ) и *удельное периферическое сосудистое сопротивление* (УПСС) по формулам [3]. Реактивность сердечно-сосудистой системы определялась введением трех доз норадреналина (минимальная доза  $-2,68 \times 10^{-4}$  мг/100 г; средняя –  $4 \times 10^{-4}$  мг/100 г; максимальная –  $8 \times 10^{-4}$  мг/100 г) и доксазозина (2 мг/100 г массы тела).

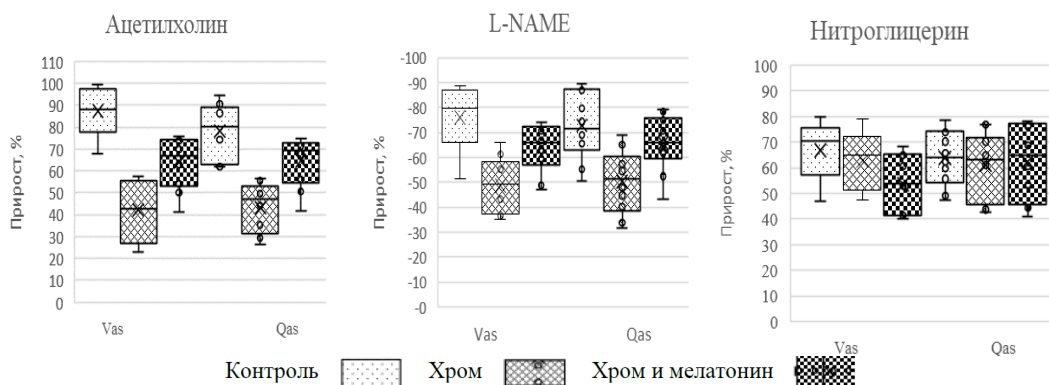
Состояние микрогемодинамики изучали с помощью высокочастотного ультразвукового доплерографа «Минимакс–Допплер–К» (Санкт-Петербург, Россия) с рабочей частотой датчика 20 МГц, который фиксировали с помощью манипулятора под углом  $60^\circ$  (с использованием автономной нагревательной платформы – термостата для подогрева мелких животных «Флогистон»). Реактивность сосудов микроциркуляторного русла определялась после введения через бедренную вену ацетилхолина – (0,01 мг/кг), нитроглицерина (0,007 мг/кг) и нитро-L-аргинина (10 мг/кг). *Определяли линейную* (*Vas*, см/с) и *объемную* (*Qas*, мл/мин) скорости кровотока. Работа проводилась в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» (1985) и Приказа МЗ РФ от 01.04.2016 г. №199-Н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной

практики». Статистический анализ проводили в программе *Statistica 10.0*. Данные представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов  $Me (Q25; Q75)$  с учетом распределения признаков в группах по критерию *Shapiro-Wilk*. Определяли различия показателей между группами по критерию *Mann-Whitney*. Применяли метод *ранговой корреляции* ( $r_s$ ) Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Внутривенное введение бихромата калия в течение двух месяцев вызывало нарушения процессов свертывания крови, подтверждая ранее полученные данные [2,3]. Диапазоны референсных показателей гемостаза при *низкочастотной пьезотромбоэластометрии* (НПТЭГ) у белых крыс согласуются с данными литературы [1]. Использование информационной компьютерной системы ИКС «Гемо-3» позволило выявить хронометрическую гиперкоагуляцию и структурную гипокоагуляцию под влиянием хрома. Интоксикация сопровождалась увеличением агрегационной активности форменных элементов крови, укорочением времени свертывания ( $p \leq 0,05$ ), увеличением интенсивности протеолитического этапа фибриногенеза и снижением полимеризационного этапа. НПТЭГ нативной крови выявила снижение плотности сгустка, на фоне усиления суммарной антикоагулянтной активности, о чем свидетельствовало увеличение коэффициента суммарной противосвертывающей активности ( $p \leq 0,001$ ). Прокоагулянтная направленность изменений гемостатического потенциала сопровождалась снижением суммарной литической активности, о чем судили по интенсивности лизиса и ретракции сгустка ( $p \leq 0,05$ ).

Профилактическое ведение мелатонина способствует уменьшению напряжения в системе гемостаза. Пьезотромбоэластометрия выявляет сохранение хронометрической гиперкоагуляции, но наблюдалась структурная нормокоагуляция. Выявлялось повышение агрегационной активности форменных элементов крови, укорочение времени свертывания крови, увеличение интенсивности протеолитического этапа фибриногенеза и интенсивности полимеризационного этапа фибриногенеза. Усиление суммарной антикоагулянтной активности сопровождалось понижением плотности сгустка и повышением суммарной литической активности. Это соответствует ранее полученным данным коагулограммы, демонстрирующим позитивное влияние мелатонина на изменение активности физиологических антикоагулянтов, фибринолиза и степени тромбинемии [2,3].

Для изучения состояния системы микрогемодинамики методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии у крыс применялись функциональные пробы, так как физиологически высокая вариабельность изучаемых показателей микроциркуляции без нагрузки, даже у контрольных животных не позволяет получить достоверные данные.



**Рис. 1.** Влияние мелатонина на реактивность сосудов микроциркуляторного русла у крыс при токсическом действии хрома после внутривенного введения ацетилхолина, нитроглицерина и нитро-*L*-аргинина (Vas – линейная, Qas – объемная скорости кровотока)

У контрольных животных введение ацетилхолина вызывало увеличение линейной и объемной скоростей кровотока по сравнению с исходным состоянием ( $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ ). У крыс при токсическом действии хрома прирост кровотока был менее выраженный ( $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ ) (рис. 1). Введение экзогенного донатора оксида азота нитроглицерина вызывало у опытных и контрольных животных равный функциональный ответ. При введении нитро-*L*-аргинина (подавляющего продукцию оксида азота эндотелиальными клетками) у контрольных крыс выявлялось уменьшение скоростей кровотока относительно исходных значений ( $p \leq 0,001$  и  $p \leq 0,001$ ), а при токсическом действии хрома функциональный ответ у крыс был менее значимый ( $p \leq 0,001$  и  $p \leq 0,01$ ). При профилактическом применении мелатонина у крыс на фоне токсического действия хрома было установлено менее выраженное изменение функциональных резервов сосудов микроциркуляторного русла, о чем свидетельствует восстановление степени эндотелий

зависимой вазодилатации (по приросту кровотока в ответ на введение ацетилхолина) и реакция на введение нитро-*L*-аргинина (рис. 1).

Через два месяца интоксикации выявлялись изменения системной гемодинамики гипокINETического типа (рис. 2). Возрастание САД ( $p \leq 0,01$ ) происходило вследствие увеличения УПСС ( $p \leq 0,05$ ), вместе с тем ударный индекс достоверно уменьшался ( $p \leq 0,05$ ). ЧСС достоверно не менялась.

Введение норадrenalина у интактных животных в минимальной, средней и максимальной дозе выявило дозозависимый прирост среднего артериального давления ( $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$  и  $p \leq 0,001$ ) и удельного периферического сосудистого сопротивления ( $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ ) (рис. 2).

ЧСС достоверно не менялась относительно исходных данных. Прессорный ответ на введение норадrenalина был обусловлен увеличением сосудистого сопротивления, а также ударного индекса и сердечного выброса. На фоне интоксикации введение крысам норадrenalина вызывало повышение САД ( $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$  и  $p \leq 0,001$ ), обусловленное усилением сосудистого сопротивления ( $p \leq 0,001$ ), но более выражено. ЧСС менялась незначительно по отношению к исходным данным. Величины УИ и СИ не отличались от исходных данных с введением хрома, но отчетливо уменьшались относительно данных у контрольных крыс с введением норадrenalина в соответствующей дозе (рис. 2).

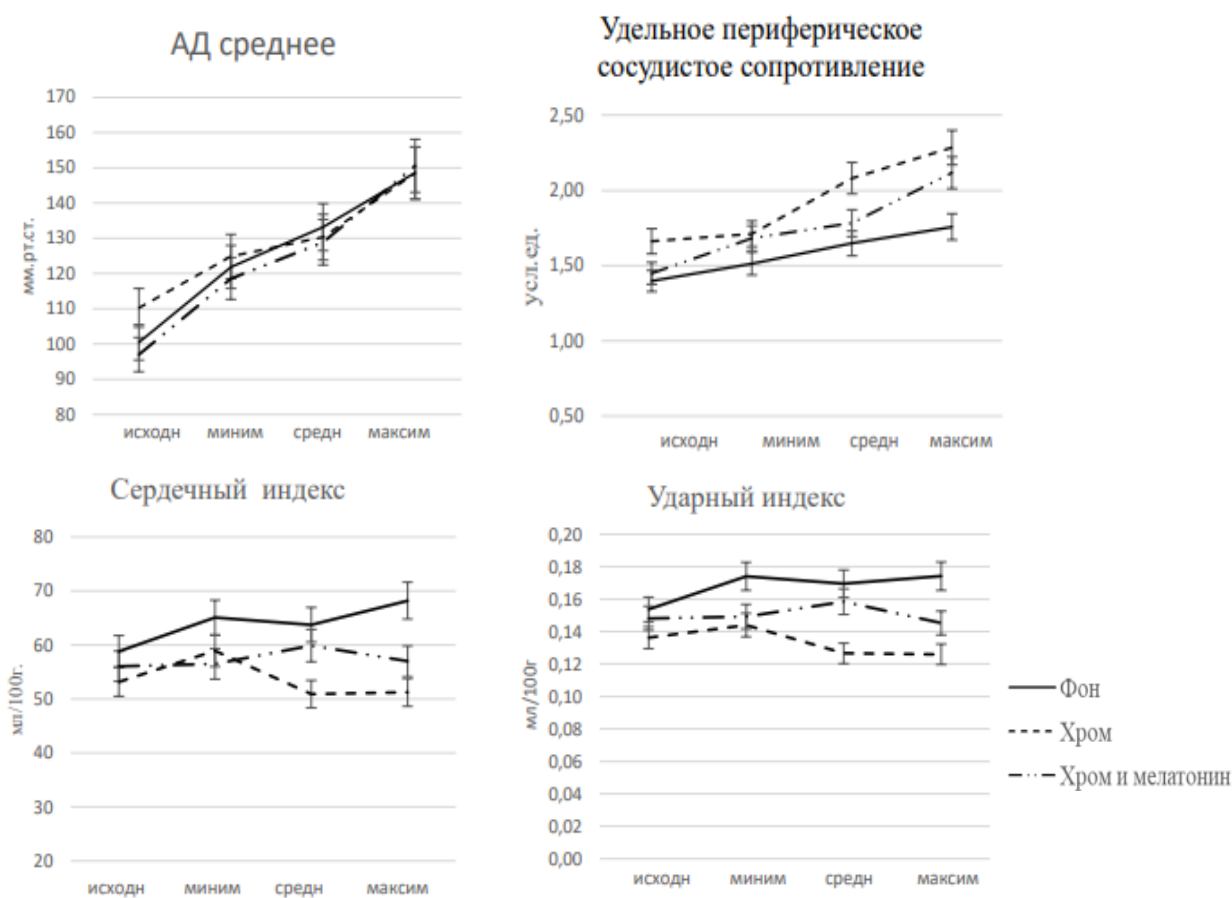


Рис. 2. Основные показатели системной гемодинамики после введения норадrenalина в трех дозах (минимальной, средней и максимальной дозах) по сравнению с исходными данными у крыс при внутрижелудочном введении хрома и мелатонина

Реакцию на введение  $\alpha 1$ -адреноблокатора доксazosина регистрировали спустя 1 мин, 20 мин, 40 мин и 1 час. У животных при токсическом действии хрома спустя 1 минуту доксazosин вызывал уменьшение САД ( $p \leq 0,001$ ) вследствие уменьшения УПСС ( $p \leq 0,001$ ), не смотря на компенсаторный рост сердечного индекса ( $p \leq 0,05$ ). Но степень падения САД относительно исходных данных была выше чем у контроля с введением доксazosина, вследствие более значимого уменьшения УПСС (рис. 3).

Следует отметить, что у контрольных животных увеличение сердечного индекса ( $p \leq 0,01$ ) было обусловлено приростом ударного индекса ( $p \leq 0,05$ ). Вместе с тем у крыс с введением хрома СИ возрастал ( $p \leq 0,05$ ) за счет увеличения ЧСС ( $p \leq 0,01$ ), УИ достоверно не менялся. Через 20 минут под влиянием доксazosина у животных получавших хром происходило восстановление САД, но ее уровень оставался ниже

чем у контроля, вследствие менее значимого восстановления УПСС. СИ был выше исходных данных вследствие сохраняющейся высокой ЧСС ( $p \leq 0,01$ ). Через 40 и 60 минут после введения доксазозина САД оставалось сниженным ( $p \leq 0,001$  и  $p \leq 0,01$ ) относительно исходных значений, вероятно за счет уменьшения УПСС ( $p \leq 0,001$  и  $p \leq 0,01$ ). Сохранялся прирост ЧСС ( $p \leq 0,05$  и  $p \leq 0,01$ ). Полученные данные позволяют считать повышенной адренореактивность сердечно-сосудистой системы у животных получавших бихромат калия, о чем свидетельствует увеличения чувствительности к норадреналину и  $\alpha 1$ -адреноблокатору доксазозину (рис. 2,3). У животных при интрагастральном введении хрома в сочетании с мелатонином наблюдались менее выраженные изменения показателей макро- микрогемодинамики и сосудистой реактивности (рис. 1, 2, 3).

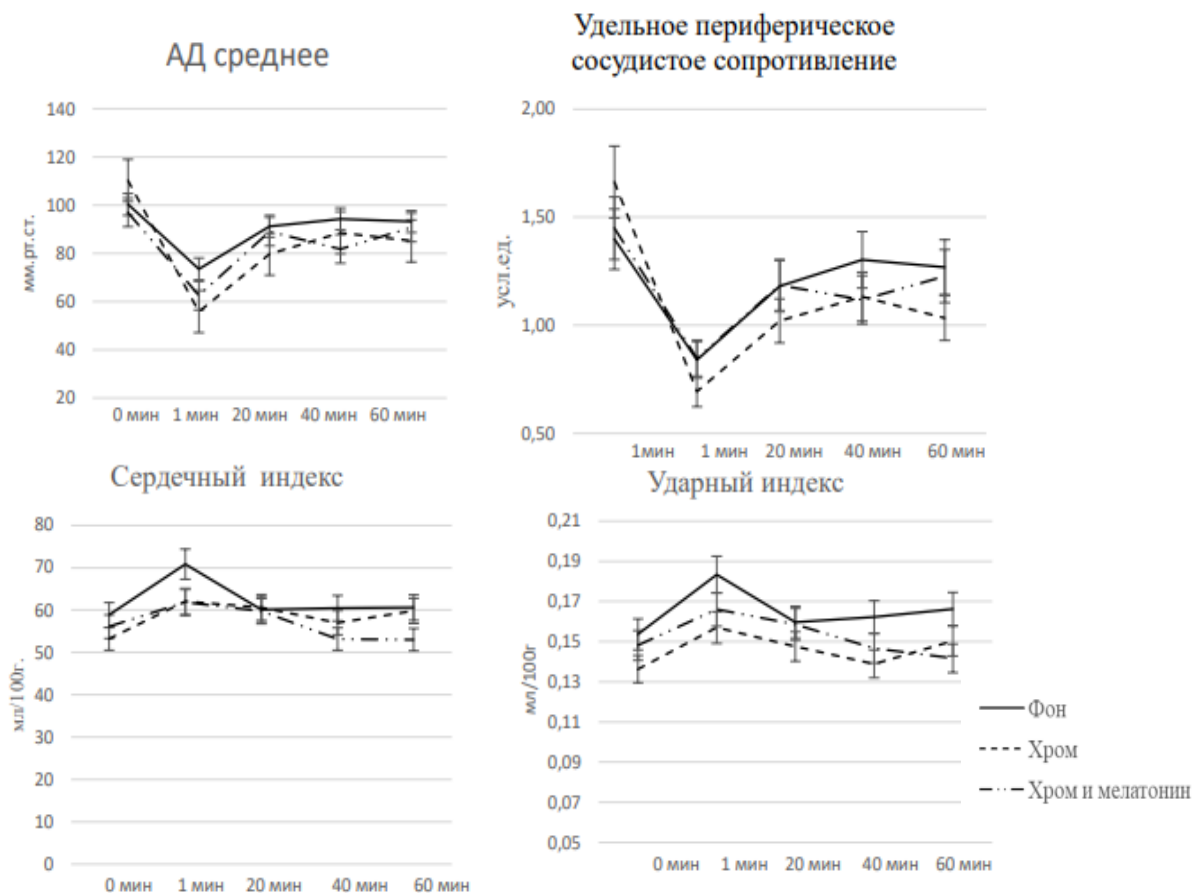


Рис. 3. Основные показатели гемодинамики после введения доксазозина (через 1 минуту, 20 минут, 40 минут и 60 минут) у крыс при внутрижелудочном введении хрома и мелатонина

Можно заключить, что при длительном воздействии хрома системные и регионарные нарушения гемодинамики и реактивности сосудов сопровождаются повышением тромбогенного потенциала крови. Внутрижелудочное введение мелатонина уменьшает интенсивность оксидативного стресса, противодействует изменениям нарушений в системе гемостаза, способствует сохранению функциональных резервов системы микрогемодинамики. Изучение использования мелатонина в качестве средства профилактики токсического действия хрома требует дальнейшего исследования.

### Литература

1. Кинзерский А.А., Долгих В.Т., Коржук М.С. Методика получения референтных значений низкочастотной пьезотромбоэластографии у крыс-самцов линии Wistar // Байкальский медицинский журнал 2016. №3. С.25-28.
2. Brin V., Gagloeva E. Interplay between parameters of the haemostatic system and urine formation in rats under experimental mercury intoxication. preventive options // Archiv euromedica. 2022. Vol. 12, №3. DOI:10.35630/2199-885X/2022/12/3.31

3. Brin V., Gagloeva E., Kabisov O. Relationship between haemostatic and macromicrohemodynamic parameters in rats under experimental exposure to cadmium // *Archiv euromedica*. 2023. №13(3). С. 101–102. DOI:10.35630/2023/13/3.307
4. Chakraborty R., Renu K., Eladl M.A. Mechanism of chromium-induced toxicity in lungs, liver, and kidney and their ameliorative agents // *Biomed Pharmacother*. 2022. №151. P. 113119. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113119
5. Des Marais T.L., Costa M. Mechanisms of Chromium-Induced Toxicity // *Curr Opin Toxicol*. 2019. №14. P. 1-7. DOI: 10.1016/j.cotox.2019.05.003
6. Ghosh P., Dey T., Majumder R., Datta M., Chattopadhyay A., Bandyopadhyay D. Insights into the antioxidative mechanisms of melatonin in ameliorating chromium-induced oxidative stress-mediated hepatic and renal tissue injuries in male Wistar rats // *Food Chem Toxicol*. 2023. №173. P. 113630. DOI:10.1016/j.fct.2023.113630
7. Monteiro K.K.A.C., Shiroma M.E., Damous L.L. Antioxidant Actions of Melatonin: A Systematic Review of Animal Studies // *Antioxidants*. 2024. № 13. P. 439. DOI: 10.3390/antiox13040439
8. Nielsen V.G., Goff T., Hunsaker B.D. The Gilded Clot: Review of Metal-Modulated Platelet Activation, Coagulation, and Fibrinolysis // *International journal of molecular sciences*. 2023. №24(4). P. 3302. DOI:10.3390/ijms24043302.

### References

1. Kinzersky AA, Dolgikh VT, Korzhuk MS. Metodika polucheniya referentnyh znachenij p'ezotromboelastografii u krysov-samcov linii Wistar [Methodology for obtaining reference values of piezothromboelastography in male Wistar rats]. *Baikal Medical Journal* 2016;3:25-28. Russia.
2. Brin V, Gagloeva E. Interplay between parameters of the haemostatic system and urine formation in rats under experimental mercury intoxication. preventive options. *Archiv euromedica*. 2022;12(3). DOI:10.35630/2199-885X/2022/12/3.31
3. Brin V, Gagloeva E, Kabisov O. Relationship between haemostatic and macromicrohemodynamic parameters in rats under experimental exposure to cadmium. *Archiv euromedica*. 2023;13(3):101-02. DOI:10.35630/2023/13/3.307
4. Chakraborty R, Renu K, Eladl MA. Mechanism of chromium-induced toxicity in lungs, liver, and kidney and their ameliorative agents. *Biomed Pharmacother*. 2022;151:113119. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113119
5. Des Marais TL, Costa M. Mechanisms of Chromium-Induced Toxicity. *Curr Opin Toxicol*. 2019;14:1-7. DOI: 10.1016/j.cotox.2019.05.003
6. Ghosh P, Dey T, Majumder R, Datta M, Chattopadhyay A, Bandyopadhyay D. Insights into the antioxidative mechanisms of melatonin in ameliorating chromium-induced oxidative stress-mediated hepatic and renal tissue injuries in male Wistar rats. *Food Chem Toxicol*. 2023;173: 113630. DOI:10.1016/j.fct.2023.113630
7. Monteiro KKAC, Shiroma ME, Damous LL. Antioxidant Actions of Melatonin: A Systematic Review of Animal Studies. *Antioxidants*. 2024;13:439. DOI: 10.3390/antiox13040439
8. Nielsen VG, Goff T, Hunsaker BD. The Gilded Clot: Review of Metal-Modulated Platelet Activation, Coagulation, and Fibrinolysis. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(4):3302. DOI:10.3390/ijms24043302.

---

#### Библиографическая ссылка:

Гаглоева Э.М., Брин В.Б., Кабисов О.Т. Влияние гормона эпифиза мелатонина на состояние системы микроциркуляции и гемокоагуляции при токсическом действии хрома // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2024. №5. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-5/3-5.pdf> (дата обращения: 25.09.2024). DOI: 10.24412/2075-4094-2024-5-3-5. EDN PFPTZS\*

#### Bibliographic reference:

Gagloeva EM, Brin VB, Kabisov OT. Vliyanie gormona jepifiza melatonina na sostojanie sistemy mikrocirkuljacji i gemokoaguljacji pri toksicheskom dejstvii hroma [Effect of the epiphysis hormone melatonin on the state of the microcirculation system and hemocoagulation in toxic chrome action]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2024 [cited 2024 Sep 25];5 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-5/3-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-5-3-5. EDN PFPTZS

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-5/e2024-5.pdf>

\*\*идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY