

ПРОБЛЕМА

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕМОСТАЗИОПАТИЙ В УСЛОВИЯХ НИЗКОУРОВНЕВОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПОСЛЕ КАТАСТРОФЫ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Н.Г. Кручинский

НИИ экологической и профессиональной патологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, г. Могилев

HEMOSTASIOPATHY FORMATION UNDER LOW-LEVEL RADIATION AFTER ACCIDENT WITH THE CHERNOBYL ATOMIC POWER STATION

N.G. Kruchinsky

Scientific research institute of ecological and professional pathology of Belarus Health Ministry, Mogilyov

Regulation of hemostasis is analyzed in various people of the victim owing to CHERNOBYL APS accidents. Croterions are various clinic variants of angina and stroke.

Keywords: low-level radiation, platelets, clotting factors.

Потребность в более эффективном, осуществляемом в различных направлениях лечении приводит к постепенному расширению компетенции и интересов врача, учитывающих общественное, семейное, профессиональное, культурное и экологическое окружение пациента. Без использования такого междисциплинарного подхода не могут быть реализованы понятия и позиции общественной медицины.

В настоящее время мировые глобальные проблемы в короткий срок проникают и в здравоохранение. В этой ситуации особое значение имеет экологическая нестабильность в мировом масштабе, что приводит к пониманию, как врачом-ученым, так и врачом-практиком необходимости развития экологического мышления [21, 29, 36]. В течение длительного периода времени после второй мировой войны, мы воспринимали радиоактивное загрязнение окружающей среды как нечто неизбежно сопутствующее атомной промышленности, атомным электростанциям, ядерным испытаниям вооружений и только катастрофа на Чернобыльской АЭС вызвала в массах осознание той экологической (преимущественно антропогенной) угрозы, в котором человек живет и вынужден жить [27, 29, 36, 37, 42, 45].

В сущности, актуализация в постчернобыльский период проблем самых распространенных «болезней цивилизации» [2, 3, 13, 17, 18, 24, 26, 32, 37, 50, 54], стремление как можно лучше понять особенности течения и лечения этих заболеваний обратили внимание исследователей и врачей-практиков на попытку их возможного решения. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что атеросклеротические изменения сосудистой стенки, патогномичные для большинства форм ишемической болезни сердца (ИБС) и мозга (ИБМ), имеют мультифакторную природу [1, 10, 16, 22, 23, 28, 51, 52, 55, 58, 59, 62], что в на-

стоящее время и определяет многообразие научных подходов к решению этой проблемы.

Принципиальные же особенности длительного биологического действия ионизирующей радиации с предельно малыми мощностями доз в условиях разнообразия физических источников внешнего и внутреннего облучения организма начали изучаться лишь после аварии на ЧАЭС, и к настоящему времени (спустя 15 лет) остаются еще во многом неясными [6, 7, 10–14, 18, 24, 40–42, 46, 49, 50]. В литературе представлено лишь небольшое число весьма противоречивых данных о нарушении механизмов регуляции гемостазиологического баланса именно при длительном (хроническом) низкоуровневом воздействии [4, 5, 19, 20, 25, 47, 48]. Тем не менее, эпидемиологические наблюдения за состоянием здоровья населения, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС, выявили не только увеличение частоты возникновения как сердечно-сосудистых, так и цереброваскулярных заболеваний, но и смертности от этого вида патологии [2, 3, 12, 13, 17, 31, 40, 54]. Таким образом, становится очевидным, что с учетом роли состояния системы гемостаза в развитии окклюзионно-тромботических осложнений ИБС и ИБМ, необходимость внесения ясности в этот вопрос не подлежит сомнению.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явился анализ клеточно-гуморальной регуляции системы гемостаза у различных категорий населения, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС, на примере различных вариантов клинического течения ИБС и ИБМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом настоящего исследования явились 426 пациентов с различными клиническими формами ИБС и ИБМ.

Контрольную группу (группа 1) составили 144 пациента с аналогичными клиническими формами ИБС и ИБМ (77 и 67 человек соответственно), проживающих в радиологически благоприятных районах. 77 человек являлись ликвидаторами (группа 2) последствий аварии на ЧАЭС (18 статья «Закона о социальной защите населения, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС»).

155 пациентов (101 человек с ИБС и 54 — с ИБМ) подверглись воздействию малых доз ионизирующей радиации вследствие проживания в районах, загрязненных радионуклидами после аварии на ЧАЭС (группа 3).

Для сравнительного анализа возможного неблагоприятного эффекта профессионального и экологического низкоуровневого радиационного воздействия был обследован 51 пациент (соответственно 24 человека с ИБС и 27 — с ИБМ), составивший 4 группу наблюдения: медицинские работники, работающие в постоянном контакте с источниками ионизирующего излучения (врачи-рентгенологи, рентгенлаборанты и младший медицинский персонал рентгенологических отделений и кабинетов) и проходящие ежегодный профессиональный осмотр в диспансерно-поликлиническом отделении клиники НИИ экологической и профессиональной патологии.

Диагноз верифицирован на основании общепризнанных клинических, неврологических, инструментальных методов (электрокардиография, эхокардиоскопия с доплеровским исследованием, ультразвуковая доплерография магистральных артерий, импедансная плетизмография, реоэнцефалография) и лабораторных тестов (характеристика липидного и углеводного обмена, маркеры повреждения миокарда, острофазовые реактанты при необходимости), описанных в фундаментальных статьях и руководствах [30, 31, 34, 38, 49, 51, 53, 55–62]. Помимо исследования липидного спектра сыворотки крови, по показаниям при прогрессирующей стенокардии и подозрении на инфаркт миокарда исследована активность ферментов-маркеров повреждения миокарда: креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы. При необходимости дифференциальной диагностики с воспалительными поражениями миокарда определялось содержание острофазовых реактантов (церулоплазмин, серомукоид, гаптоглобин, С-реактивный протеин, сиаловые кислоты) и некоторые ревматологические показатели (титр антистрептолизина-О, ревматоидного фактора). Среди инструментальных методов подтверждения диагноза использованы: электрокардиографическое исследование по 12 отведениям (по показаниям электрокардиографическое исследование расширялось использованием отведений по Небу). При отсутствии противопоказаний проводилось велоэргометрическое исследование. Состояние центральной и церебральной гемодинамики оценива-

лось с помощью импедансной плетизмографии и реоэнцефалографии (реограф «Р4-02»), совместимых с персональным компьютером для обработки данных с помощью программы «Корона» (разработка БелНИИ кардиологии, г. Минск) [31]. При трудностях дифференциальной диагностики характера поражения аорты и сердечных клапанов проводилась эхокардиоскопия и доплерэхокардиоскопия. Атеросклеротическое поражение магистральных артерий, существенно утяжеляющее течение ИБС, диагностировалось с помощью ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головного мозга, верхних и нижних конечностей. Проведенный комплекс обследования позволил максимально объективизировать особенности клинической картины течения заболевания и избежать ряда диагностических ошибок, связанных с некоронарной патологией.

Среди пациентов с ИБС в исследуемых 3 и 4 и в контрольной группах преобладали мужчины. Среди пациентов с ИБМ 77% составили ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС, причем 55% и 58% (контрольная группа) из них также составили мужчины ($p > 0,05$).

Возрастные границы находились в пределах 35–78 лет для группы пациентов с ИБС, подвергшейся низкодозовому воздействию и 45–72 лет для контрольной. Средний возраст для обеих групп существенно не различался и составил $55,04 \pm 4,25$ лет для пациентов с дозовой нагрузкой и $59,17 \pm 5,06$ лет для пациентов контрольной группы при одинаковом характере распределения ($p > 0,05$).

У пациентов с ИБМ также отмечена репрезентативность по возрасту: $47,60 \pm 2,30$ лет у ликвидаторов, $47,20 \pm 3,50$ лет у постоянно проживающих и $48,80 \pm 2,90$ года в контрольной группе пациентов ($p > 0,05$).

В 4 группе обследованных медиана возраста при приеме на работу, связанную с источниками ионизирующей радиации находилась на уровне 35–40 лет (65 человек), 12 человек начали работать в условиях воздействия ионизирующей радиации в возрасте старше 45 лет, что оказалось для нас несколько неожиданным.

Средний стаж работы во вредных условиях труда у этой группы пациентов составил $11,5 \pm 3,45$ года. Средний возраст на момент обследования составил $45,70 \pm 5,3$ года.

Следует обратить внимание на тот факт, что 67% пациентов исследуемых и 59% пациентов контрольной групп составляют лица трудоспособного возраста, что еще раз подчеркивает социальную значимость проблемы.

Состояние системы гемостаза оценивалось по данным развернутой гемостазиограммы, описывающей состояние сосудисто-тромбоцитарного звена, всех фаз коагуляционного каскада, посткоагуляцион-

ной фазы, антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов крови. Подобный комплексный подход связан с необходимостью не только оценки всех звеньев этой поликомпонентной системы, но и получения интегральной информации о состоянии про- и антитромботического потенциалов для оценки патофизиологических механизмов, вызвавших эти изменения, и с целью своевременной клинико-лабораторной диагностики и разработки адекватных методов коррекции [22, 30, 39, 51–55, 59–62].

Исследовались следующие параметры развернутой гемостазиограммы:

1. сосудисто-тромбоцитарный гемостаз
 - 1.1. количество тромбоцитов методом фазово-контрастной микроскопии;
 - 1.2. адгезия тромбоцитов к стеклу (по Чекалиной С.И., 1980);
 - 1.3. агрегация тромбоцитов с высокой концентрацией индуктора (АДФ 2×10^{-5} М) как тест визуальной экспресс-оценки изменения их функционального состояния (по Ч.С. Гусейнову, Т.А. Ремизовой, Г. Рахмаевой, 1971);
 - 1.4. Функциональное состояние тромбоцитов оценивалось с помощью фотометрического метода регистрации их агрегационных свойств по данным серии агрегатограмм [30, 38] на агрегометре AP-2110 (ЗАО «Солар», г. Минск) записанных с различными индукторами (реагенты «Reanal», Венгрия):
 - АДФ в конечной концентрации 1 мкМ (в норме вызывает обратимую агрегацию тромбоцитов — за первой волной агрегации следует полная дезагрегация);
 - АДФ в конечной концентрации 2.5 мкМ (в норме образует двухфазную агрегационную кривую) — помощью этой концентрации индуктора агрегации могут изучаться молекулярные механизмы необратимой агрегации кровяных пластинок — экспрессия гликопротеина IIb/IIIa, относящегося к семейству интегринов клеточных адгезивных молекул [8, 56, 57];
 - адреналин 2.5 мкМ (обычно вызывает двухфазную агрегацию);
 - ристоцетин 1 мг/дл (в этой концентрации первая фаза характеризует адгезию тромбоцитов к активированному фактору Виллебранда плазмы за счет экспрессии гликопротеина IIb/IX, также относящегося к семейству интегринов, а вторая — секрецию, т.е. высвобождение широкого спектра содержимого тромбоцитарных гранул).
 При низких концентрациях индуктора (АДФ $0,5 \times 10^{-5}$ М) в группе здоровых доноров появлялась волна дезагрегации. По данным агрегационной кривой определялись следующие функциональные параметры кровяных пластинок: время агрегации, степень агрегации и скорость первой волны (за 30 с) агрегации;

2. Состояние коагуляционного гемостаза исследовалось с помощью следующей серии тестов:
 - 2.1. 1-я фаза свертывания крови: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); кефалиновое (КВ) время (реагенты «Thrombosil», США, «Ortho Diagnostic», и «РТТ Automate», «Stago», Франция);
 - 2.2. 2-я фаза свертывания крови: протромбиновый (ПТИ) индекс (реагент «Orthobrain», «Ortho Diagnostic», США);
 - 2.3. 3-я фаза свертывания крови: определение концентрации фибриногена (реагент «Fibrinomat», «Ortho Diagnostic», США) с помощью модификации метода Clauss, позволяющего по тесту тромбинового времени в разведении определить содержание функционально активного (свертываемого) фибриногена; тромбиновое время (ТВ); концентрация патологических антикоагулянтов — растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) количественным седиментационным методом в капилляре (по Иванову Е.П. и соавт., 1980) при модификации следующих тестов: β -нафтолового (H. Commine, A. Lyons, 1948); этанолового (H. Godal et al., 1971) и протамин-сульфатного (Z. Latallo, 1971).
 - 2.4. Посткоагуляционная фаза свертывания крови: ретракция кровяного сгустка;
 - 2.5. Антикоагулянтный потенциал: оценивался с помощью определения активности естественного прогрессивного антикоагулянта антитромбина III (АТ III) (по Иванову Е.П., Бизюку Л.П., 1984).
 - 2.6. Фибринолитический потенциал: исследован с помощью следующих методов: тест спонтанного фибринолиза (СФ) (Иванов Е.П., 1977, 1982), хагеман- (по Архипову А.Г., Еремину Е.Г., 1985) и эуглобулин-зависимый (ЭЗФ) (Kowalsky et al., 1959) фибринолиз.
 - 2.7. С целью изучения возможных механизмов активации коагуляционного каскада проведено дополнительное исследование активности его отдельных факторов: II, V, VIII и X с помощью одностадийного теста парциального тромбопластинового времени (реактивы фирмы «Stago», Франция).
 - 2.8. Для исследования степени выраженности эндотоксикации, ишемии, тканевого повреждения, активации системы ограниченного протеолиза и оценки их влияния на состояние системы гемостаза [15, 33, 43, 44] у обследованных пациентов проводилось исследование содержания в плазме крови веществ со средней молекулярной массой («средних молекул» — СМ) кислотно-основным методом с последующим спектрофотометрическим анализом [44].
3. Контрольная группа

Для сопоставления результатов, полученных при исследовании состояния системы гемостаза в ис-

следуемых и контрольной группах пациентов, нами проведено обследование 36 практически здоровых доноров аналогичного пола и возраста без признаков атеросклеротического поражения сосудов, ИБС и ИБМ, не принимавших никаких лекарственных препаратов на момент обследования, которые составили группу гемостазиологического контроля (ГГК).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Состояние системы гемостаза в исследуемых группах пациентов с ИБС и ИБМ представлено в *таблицах 1 и 2*. Как видно из представленных таблиц, статистически значимых различий по количеству тромбоцитов как между пациентами групп 1 и 2 не обнаружено, тогда как группа 4 характеризуется их достоверно более высоким значением.

1 фаза коагуляционного каскада характеризуется достоверным укорочением АЧТВ в обеих основных (2 и 3) группах, как по сравнению с контрольной группой, так и ГГК. Состояние этой фазы процесса гемостаза в 1 группе соответствует выраженности состояния гиперкоагуляции, обнаруженного во 3 группе пациентов. Привлекает внимание тот факт, что пациенты 1 основной группы (группа 2 наблюдения) занимают как бы «промежуточное» положение между

пациентами 2 основной (группа 3 наблюдения) и контрольной группами по этому параметру: в группе 2 АЧТВ достоверно короче по сравнению с контролем (1 группа наблюдения), а в группе 3 — оно также достоверно ускорено как по сравнению с группами 1 и 2. При этом контрольная группа 1 обследованных пациентов по степени выраженности состояния гиперкоагуляции соответствует группе 3.

2 фаза коагуляционного каскада по значению ПТИ не выходит за пределы нормальных колебаний, однако в группах 1 и 3 он достоверно выше, чем в ГГК.

3 фаза процесса свертывания крови характеризуется следующими изменениями: более высокие значения концентрации фибриногена отмечаются у пациентов с ИБС (наибольшие в 1 и 3 группах), и они достоверно выше, чем в ГГК и 4 группах. Контрольная группа пациентов и у пациентов с ИБС и у пациентов с ИБМ отличается промежуточными значениями. Во всех группах пациентов и у группы «профессионалов» достоверно повышено содержание в плазме крови РКМФ (по β -нафтоловому и протаминасульфатному тестам) по сравнению с ГГК. Это является признаком присутствия в кровотоке активного тромбина и развития тромбинемии. Однако по результатам этанолового и нафтолового тестов концентрация РКМФ в 1 и 3 группах достоверно ниже, чем

Таблица 1

Исходное состояние системы гемостаза у пациентов с ИБС, подвергшихся низкодозовому радиационному воздействию, в сравнении с пациентами без дозовой нагрузки и группой работающих в контакте с источниками ионизирующих излучений ($X \pm S_x$)

Параметры ГГК	Группа 1	Группа 3	Группа 4	n = 24
	n = 36	n = 77	n = 101	
Тромбоциты, ($\times 10^9/\text{л}$)	216,13 \pm 16,94	214,62 \pm 9,12	198,27 \pm 7,02	236,82 \pm 9,56***
Адгезия, %	30,00 \pm 3,00	35,59 \pm 1,51	39,51 \pm 1,92	37,02 \pm 1,53
Агрегация, %	17,00 \pm 1,12	13,32 \pm 0,53*	14,43 \pm 0,52*	12,03 \pm 0,28***
АЧТВ, с	45,00 \pm 1,25	45,29 \pm 1,61	46,40 \pm 1,33	36,83 \pm 0,93***
КВ, с	50,34 \pm 3,51	48,68 \pm 2,21	48,04 \pm 2,32	47,02 \pm 1,55
ПТИ, у.е.	0,95 \pm 0,01	0,92 \pm 0,02	1,08 \pm 0,090	0,93 \pm 0,10
Фибриноген, г/л	2,06 \pm 0,24	3,88 \pm 0,12*	3,96 \pm 0,08*	3,66 \pm 0,09***
РКМФ, мл/л:				
β -нафтол	63,61 \pm 0,56	95,27 \pm 2,02*	103,2 \pm 3,45**	78,28 \pm 3,50***
Этанол	2,06 \pm 0,24	8,09 \pm 0,89*	11,87 \pm 1,82*	4,46 \pm 2,29***
протамин	12,44 \pm 0,61	20,05 \pm 1,16*	24,70 \pm 0,97**	15,50 \pm 0,85***
ТВ, с	15,00 \pm 0,75	12,49 \pm 0,38*	11,88 \pm 0,61*	19,97 \pm 3,22***
АТ III, %	86,00 \pm 8,00	60,00 \pm 3,76*	65,85 \pm 6,78*	62,33 \pm 2,97*
СФ, %	15,00 \pm 1,12	17,70 \pm 0,88	17,82 \pm 2,02	16,77 \pm 1,11

Параметры гемостазиограммы	ГГК	Группа 1	Группа 3	Группа 4
	n = 36	n = 77	n = 101	n = 24
РКС, %	60,25 \pm 1,02	73,86 \pm 1,05	75,76 \pm 1,27	66,77 \pm 1,12***
ЭЗФ, мин	189,0 \pm 13,00	214,15 \pm 14,36	197,38 \pm 12,54	202,79 \pm 8,79
Фибриназа, с	54,32 \pm 6,25	66,03 \pm 4,26	62,19 \pm 3,33	56,30 \pm 8,52
Гематокрит, л/л	0,38 \pm 0,01	0,45 \pm 0,11	0,45 \pm 0,08	0,43 \pm 0,09
СМ, г/л	0,55 \pm 0,03	1,02 \pm 0,09*	1,47 \pm 0,21*	0,65 \pm 0,02***

Примечание: * — достоверные ($p < 0,05$) различия по сравнению с ГГК; ** — различия по сравнению с группой 1; *** — различия между группами 3 и 4.

Таблица 2

Исходное состояние системы гемостаза у пациентов с ИБМ, подвергшихся низкодозовому радиационному воздействию, в сравнении с пациентами без дозовой нагрузки и группой работающих в контакте с источниками ионизирующих излучений ($\bar{X} \pm S_x$)

Параметры гемостазиограммы	ГГК n = 36	Группа 1 n = 67	Группа 2 n = 77	Группа 3 n = 54	Группа 4 n = 27
Тромбоциты, ($\times 10^9/\text{л}$)	216,13 \pm 16,94	192,26 \pm 9,24	193,83 \pm 8,89	193,25 \pm 0,09 #	236,82 \pm 9,56***
Адгезия, %	30,00 \pm 3,00	26,87 \pm 1,25	26,17 \pm 1,18	25,84 \pm 1,54 #	37,02 \pm 1,53***
Агрегация, с	17,00 \pm 1,12	10,34 \pm 0,32*	10,98 \pm 0,34*	9,01 \pm 0,26**	12,03 \pm 0,28**,#
АЧТВ, с	45,00 \pm 1,25	47,08 \pm 1,30	41,60 \pm 1,56	35,71 \pm 0,52***	36,83 \pm 0,93***
ПТИ, уе.	0,95 \pm 0,01	0,90 \pm 0,02*	0,92 \pm 0,009**	0,94 \pm 0,008	0,93 \pm 0,10
Фибриноген, г/л	2,06 \pm 0,24	2,93 \pm 0,13*	2,99 \pm 0,009*	2,68 \pm 0,16 *, #	3,66 \pm 0,09***
РКМФ, мл/л					
β -нафтол	63,61 \pm 0,56	97,44 \pm 7,36*	96,62 \pm 5,20*	63,6 \pm 2,94***	78,28 \pm 24,97***,#
Этанол	2,06 \pm 0,24	8,19 \pm 1,39*	7,31 \pm 1,15*	6,10 \pm 1,32*	4,46 \pm 2,29
Протамин	12,44 \pm 0,61	15,45 \pm 0,58	22,36 \pm 1,24	20,00 \pm 1,00	15,50 \pm 0,85***,#
ТВ, с	15,00 \pm 0,75	12,66 \pm 0,64*	11,29 \pm 0,35*	13,00 \pm 0,88#	19,97 \pm 3,22***
АТ III, %	86,00 \pm 8,00	32,36 \pm 0,76*	32,37 \pm 0,98*	48,67 \pm 1,15***,#	62,33 \pm 2,97***
Фибриназа, с	54,32 \pm 6,25	68,64 \pm 4,75	69,29 \pm 4,14*	68,95 \pm 4,63	56,30 \pm 8,52
Гематокрит, л/л	0,38 \pm 0,01	0,42 \pm 0,06	0,44 \pm 0,07	0,45 \pm 0,06	0,43 \pm 0,09
СМ, г/л	0,55 \pm 0,03	0,61 \pm 0,02	0,65 \pm 0,02*	0,63 \pm 0,03	0,65 \pm 0,02*

Примечание: * — достоверное ($p < 0,05$) различие по сравнению с ГГК; ** — различие по сравнению с контрольной группой пациентов; *** — различие по сравнению со 2-й группой пациентов; # — различие между группами 3 и 4.

в 1 и 2 группах, тогда как по результатам протамин-сульфатного теста во 2 группе его содержание достоверно выше, чем в 1 группе.

Во всех трех группах пациентов с ИБС и ИБМ величина ТВ достоверно короче, чем в ГГК, что согласуется с концентрацией РКМФ. По этому показателю самые высокие значения имеет 1 (контрольная) группа обследованных больных. Группа медицинских работников характеризуется достоверно более высоким значением этого параметра по сравнению со всеми остальными, кроме группы ГГК.

Выявленные сдвиги в состоянии системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции и тромбинемии у пациентов с ИБС и ИБМ, пострадавших от ядерной аварии, согласуются и с угнетением антикоагулянтного (снижение активности АТ III) потенциала. Причем у пациентов с ИБМ это снижение статистически значимо.

Такая же картина и с изменением средних значений активности фибриназы у пациентов с ИБМ (2 группа имеет статистически значимо более высокие значения активности, чем ГГК). Напротив, 4 группа по активности фибриназы не отличается от здоровых доноров.

Изучение фибринолитического потенциала и посткоагуляционной фазы свертывания крови у пациентов с ИБС показало тенденцию к торможению фибринолитической активности как в контрольной группе (наименьшая выраженность) пациентов, так и у постоянно проживающих (наибольшее торможение) на пострадавших территориях, и у «профессионалов» (промежуточное значение между группами).

Интересно отметить, что концентрация СМ во

всех группах пациентов достоверно выше, чем в ГГК, что свидетельствует о развитии синдрома эндогенной интоксикации. Причем этот процесс более значителен у пациентов с ИБС.

Во всех обследованных группах значение гематокрита статистически значимо выше, чем в 1 группе пациентов и в группе ГГК.

Следовательно, состояние системы гемостаза у лиц, профессионально подвергающихся низкоуровневому радиационному воздействию по сравнению с различными категориями населения, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС и имеющими клинические проявления ИБС и ИБМ в целом характеризуется развитием гиперкоагуляционного состояния. Выявленные изменения в состоянии системы гемостаза могут быть расценены как микроциркуляторно-ишемический вариант диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови I–II стадии.

Приведенные выше результаты исследования состояния системы гемостаза у пациентов с ИБС и ИБМ, пострадавших от катастрофы на ЧАЭС и у медицинских работников, профессионально контактирующих с источниками ионизирующей радиации, позволяют выделить его некоторые особенности:

- 1) гиперкоагуляционное состояние в 1 фазе свертывания крови более выражено в группе пациентов, постоянно проживающих на загрязненных территориях;
- 2) значение ПТИ достоверно выше по сравнению с контролем в группе «профессионалов» (4 группа) и соответствует таковым во всех остальных группах обследованных пациентов;

Таблица 3

Активность факторов коагуляционного гемостаза у пациентов с ИБМ, подвергшихся низкоуровневому воздействию ионизирующей радиации в результате аварии на ЧАЭС ($X \pm S_x$)

Наименование факторов	ГК	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	n = 36	n = 67	n = 77	n = 54
люпус-антикоагулянт (РТТ-LA), с	37,50 ± 0,75	25,20 ± 0,79*	26,80 ± 0,76*	28,75 ± 0,55*,***
Активность II фактора, с	7,13 ± 2,41	37,11 ± 7,51*	14,91 ± 0,30**,**	13,50 ± 0,13*,***
Активность V фактора, с	59,03 ± 2,61	28,27 ± 7,68*	19,27 ± 0,69**,**	15,83 ± 0,33*,***
Активность VIII фактора, с	2625,00 ± 8,77	114,0 ± 7,54*	96,70 ± 4,30**,**	84,33 ± 4,82**,**
Активность X фактора, с	16,50 ± 4,44	34,00 ± 5,45*	22,40 ± 2,07**	16,00 ± 0,15*,***

Примечание: * — достоверные ($p < 0,05$) различия по сравнению с ГК; ** — достоверные различия по сравнению с группой 1; *** — достоверные различия между второй и третьей группами.

- 3) по уровню концентрации фибриногена и РКМФ также наблюдается определенное соответствие во всех группах обследованных пациентов;
- 4) при профессиональном низкоуровневом воздействии не наблюдается укорочения ТВ и активации фибриназы в отличие от населения, пострадавшего от ядерной аварии.

Имеется определенная сопоставимость гемостазиологической картины в обследованных группах, то есть выявленная активация системы гемостаза является мощным проатерогенным фактором, способным оказывать существенное негативное влияние, как на механизмы запуска коагуляционного каскада, так и окклюзионно-тромботических осложнений основных локализаций атеросклероза (ИБС и ИБМ).

Для более полного представления выявленных особенностей состояния системы гемостаза у пациентов, пострадавших от катастрофы на ЧАЭС было проведено изучение активности некоторых факторов свертывания крови (табл. 3), играющих наиболее значительную роль в процессах свертывания крови и тромбообразования [30, 50, 61].

Как видно из представленной таблицы, пациенты 3 группы по сравнению с 1 (контрольной группой пациентов) и группой ликвидаторов (2 группа наблюдения) отличаются достоверным удлинением парциального тромбопластинового времени с люпус-антикоагулянтом, не выходящее за пределы значений, указывающих на его наличие (более 30 с).

Описанное выше состояние гиперкоагуляции в обеих группах пациентов, пострадавших от ядерной аварии, по первой фазе свертывания крови подтверждается и результатами исследования активности VIII фактора (только внутренний путь протромбиназообразования). Согласно АЧТВ, наиболее выраженные изменения обнаружены в 3 группе, что подтверждается наиболее высокой активностью этого фактора и указывает на более выраженную тяжесть гиперкоагуляции.

Аналогичные изменения характеризуют и 2 фазу свертывания крови (внешний путь протромбиназообразования). В обеих основных (ликвидаторы и постоянно проживающие) группах пациентов с ИБМ об-

наружено повышение активности V фактора свертывания крови по сравнению с 1 группой. Более того, активность этого фактора в 3 группе достоверно превышает уровни в 1 и 2 группах обследованных пациентов. В то же время, активность протромбина (II фактора) как во 2, так и в 3 группах, в одинаковой степени статистически значимо выше, чем в контрольной (1 группа).

Повышение активности протромбина хорошо согласуется с результатами изучения уровней РКМФ, отражающих выраженность тромбинемии. Остается не совсем ясным более низкий уровень РКМФ по результатам β -нафтолового теста в группе пациентов, постоянно проживающих на загрязненных территориях по сравнению с группой ликвидаторов последствий аварии на ядерной станции.

Активность X фактора статистически значимо повышена в обеих группах пациентов с ИБМ, по сравнению с контрольной группой пациентов. Как и при исследовании V фактора, это повышение также является достоверным в 3 группе по сравнению с 1 и 2 группами наблюдения.

Следует обратить внимание на следующие особенности состояния основных факторов коагуляционного каскада. Если VIII фактор характеризует только внешний путь протромбиназообразования, то II, V и X факторы занимают несколько иное положение, поскольку, начиная с X фактора, они являются общими для внешнего и внутреннего путей.

Исследование основных факторов свертывания крови подтвердило изменение гемостазиологической картины у пациентов с ИБМ, относящихся к различным категориям населения, пострадавшего от аварии на ЧАЭС. Детальный анализ причин гиперкоагуляционного состояния в условиях низкоуровневого радиационного воздействия показал повышение активности факторов, которые определяют как внешний, так и внутренний пути протромбиназообразования. Наибольшая активность отдельных факторов коагуляционного состояния обнаружена в третьей группе пациентов, что указывает на развитие у них более выраженного гиперкоагуляционного состояния.

Таблица 4

Параметры агрегатограммы при АДФ-индуцированной (2,5 мкМ) агрегации тромбоцитов у пациентов с ИБС, проживающих в условиях длительного воздействия малых доз ионизирующей радиации ($X \pm S_x$)

Параметр агрегатограммы	ГГК	Группа 1	Группа 3
	n = 36	n = 25	n = 45
Степень агрегации, %	30,67 ± 4,90	64,35 ± 2,32*	70,75 ± 4,33**
Время агрегации, с	174,20 ± 14,19	358,80 ± 0,07*	331,20 ± 0,06**
Скорость агрегации, %/мин	40,00 ± 1,00	9,12 ± 0,62*	12,55 ± 1,12**
Максимальная скорость агрегации, %/мин	195,33 ± 5,55	470,11 ± 53,52*	225,87 ± 49,0

Примечание: * — достоверные ($p < 0,05$) различия по сравнению с ГГК; ** — достоверные различия между группами 1 и 3.

Более полное представление о механизмах формирования патологии системы гемостаза при неблагоприятных воздействиях низкой интенсивности на примере ионизирующей радиации не возможно без изучения состояния ее сосудисто-тромбоцитарного звена как одного из наиболее чувствительных к этому воздействию [4, 6, 35, 42, 45]. Это и послужило поводом для более углубленной оценки адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов (Трц) у этих же групп пациентов с ИБС (табл. 4) и ИБМ (табл. 5).

Как следует из таблицы 4, у пациентов с ИБС отмечается достоверное усиление агрегационной активности кровяных пластинок по всем параметрам агрегатограммы в обеих группах по сравнению с ГГК. Однако степень выраженности этого процесса статистически значимо более значительна у пациентов, пострадавших от ядерной аварии, что подтверждается достоверными отличиями приведенных параметров по сравнению с контрольной группой пациентов. Состояние агрегационно-адгезивной функции тромбоцитов у пациентов с ИБМ, пострадавших от катастрофы на ЧАЭС показано в таблице 5.

Как видно из представленной выше таблицы, все параметры функциональной активности тромбоцитов в 3 группе достоверно отличаются от остальных групп. В обеих основных группах пациентов с ИБМ статистически значимо, по сравнению с контрольной, повышена степень АДФ-агрегации в конечной концентрации индуктора 1,0 мкМ при тенденции к ее ускорению. В то же время, 3 группа характеризуется резкой статистически значимой активацией АДФ-зависимой агрегации связанной с очень высокой чувствительностью к этому индуктору (критерий — соответствие степени агрегации при большей концентрации АДФ). При увеличении концентрации этого индуктора различие между 2 и 3 группами нивелируется, однако во 2 группе пациентов по сравнению с контрольной отмечается увеличение степени и скорости агрегации. Это указывает на развитие гиперагрегационной тромбоцитопатии, характерной для системного атеросклеротического поражения сосудистой стенки. В то же время наибольшая агрегационная активность Трц зарегистрирована в 3 группе. Весьма

любопытно изменения функциональной активности Трц, выявленные при оценке результатов адреналин-индуцированной агрегации. В обеих группах пациентов с ИБМ, пострадавших от ядерной аварии, выявлен рост степени агрегации по сравнению с контрольной группой. Однако, во второй основной группе этот процесс оказался достоверно ускоренным. Укорочение времени агрегации при ее ускорении отличает быструю и мощную фазу секреции. В то же время во 2 группе пациентов увеличение степени агрегации по сравнению с контрольной группой пациентов сопровождается статистически значимой тенденцией к замедлению агрегации. В 1 группе также обнаружено статистически значимое увеличение степени агрегации, но степень выраженности активации Трц при применении этого индуктора оказалась достоверно меньшей, чем в группах с неблагоприятным экологическим прессингом. Уточнить особенности изменения механизмов адгезивной функции Трц удалось при использовании ристоцетин-индуцированной агрегации. Наименьшие изменения адгезии Трц выявлены во 2 группе (ликвидаторы) пациентов, наибольшие — в группе «профессионалов». Обе группы достоверно отличаются только между собой и не отличались от контрольной, так как параметры адгезии Трц в ней имели промежуточное значение.

Наиболее выраженный (статистически значимый) характер активации адгезии Трц имела место в 3 группе пациентов. Это связано с достоверными изменениями ее скорости и времени (более мощная и продолжительная фаза секреции) и скоростью первичной волны ристоцетин-зависимой агрегации.

Следовательно, исследование функциональной активности Трц позволило прийти к выводу о развитии при профессиональном воздействии ионизирующей радиации наиболее выраженной тромбоцитарной гиперфункции в ответ на АДФ- и ристоцетин-зависимую индукцию, которая превосходит по степени экологическое (пострадавшие от ядерной аварии) влияние.

Приведенные выше результаты позволяют выделить некоторые особенности функционального состояния Трц в обследованных группах пациентов с ИБС и ИБМ:

Таблица 5

Исходное состояние адгезивной и агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью мозга, пострадавших от аварии на ЧАЭС ($X \pm S_x$)

Параметр агрегатограммы	ГК,	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	n = 36	n = 67	n = 77	n = 54
АДФ, 1 мкМ				
Степень агрегации, %	21,92 ± 1,41	19,47 ± 4,21	39,68 ± 2,59*,**	63,80 ± 3,20*,**,*
Время агрегации, с	126,71 ± 4,24	144,12 ± 26,86	218,36 ± 19,70*,**	161,78 ± 23,51*
Скорость агрегации, %/мин	27,76 ± 2,26	25,75 ± 4,34	15,79 ± 1,67*,**	17,53 ± 2,52*
АДФ, 2,5 мкМ				
Степень агрегации, %	30,67 ± 4,90	52,05 ± 8,69*	74,40 ± 7,32*	89,94 ± 14,47*
Время агрегации, с	174,20 ± 14,19	224,96 ± 39,54	211,72 ± 21,80	219,65 ± 23,02
Скорость агрегации, %/мин	40,00 ± 1,00	32,88 ± 5,87	28,87 ± 3,97*	40,04 ± 2,80***

Параметр агрегатограммы	ГК,	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	n = 36	n = 67	n = 77	n = 54
АДФ, 2,5 мкМ				
Степень агрегации, %	61,55 ± 5,87	82,33 ± 9,66*	116,07 ± 7,10*,**	131,50 ± 9,47*,**
Время агрегации, с	180,33 ± 8,60	369,50 ± 32,92*	460,36 ± 10,65*,**	341,36 ± 23,38*,**,*
Скорость агрегации, %/мин	24,02 ± 1,90	19,18 ± 2,38*	19,85 ± 2,36*,**	27,26 ± 1,88*,**,*
Ристоцетин, 1 мг/дл				
Степень агрегации, %	40,88 ± 4,52	76,99 ± 10,49*	59,86 ± 5,53*	85,42 ± 8,04*,**,*
Время агрегации, с	177,18 ± 5,03	341,25 ± 34,12*	379,54 ± 17,79*	286,20 ± 12,76*,**,*
Скорость агрегации, %/мин	19,44 ± 2,71	22,47 ± 5,23*	15,95 ± 1,60*	38,87 ± 3,19*,**,*

Примечание: * — достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой ГК; ** — достоверные различия по сравнению с группой 1; *** — достоверные различия между группами 2 и 3.

- 1) повышение чувствительности кровяных пластинок к низким концентрациям индукторов;
- 2) увеличение не только степени агрегации, но и ее ускорение, приводящие к сокращению времени агрегации и секреции;
- 3) аналогичные вышеприведенным изменения наблюдаются и при использовании ристоцетин-зависимой агрегации, приводящие к нарушению и адгезивной функции Трц.

Представленные в *таблицах 4 и 5* данные позволяют провести некоторый анализ и прийти к определенным заключениям.

В 1 группе пациентов (ликвидаторы), пострадавших от катастрофы на ЧАЭС развитие состояния гиперагрегации (увеличение степени агрегации) сопровождается удлинением времени и уменьшением скорости агрегации, а графически это выражается изменением на агрегатограмме угла агрегации и представляется (несмотря на высокую степень агрегации) «растянутыми» по времени. В этой группе наименее выражены и изменения адгезии кровяных пластинок, что можно расценивать как реакцию компенсации. Как следует из данных таблицы 5, по степени выраженности изменений функционального состояния Трц эта группа занимает промежуточное положение среди всех обследованных пациентов с ИБМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное комплексное исследование состояния системы гемостаза позволяет

сформулировать некоторые выводы о механизмах формирования гемостазиопатий в условиях длительного влияния низкоуровневого экологического и профессионального радиационного воздействия.

1. Низкоуровневое радиационное воздействие приводит к активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и развитию состояния гиперкоагуляции практически по всем фазам процесса свертывания крови как при экологическом, так и при профессиональном воздействии.
2. Профессиональное низкоуровневое радиационное воздействие имеет следующие особенности состояния системы гемостаза:
 - усиление, при использовании широкого спектра индукторов, функциональной (особенно агрегации) активности кровяных пластинок, проявляющееся в повышении чувствительности к малым концентрациям и развитии гиперадгезивно-агрегационной тромбоцитопатии;
 - гемостазиологическая картина развития гиперкоагуляции и тромбоцитопатии при профессиональном воздействии ионизирующей радиации подобна таковой, характерной для пациентов с ИБС и ИБМ, постоянно проживающих на территориях, загрязненных после ядерной аварии на ЧАЭС, вероятно, вследствие непрерывности низкоинтенсивного неблагоприятного радиационного воздействия и изменения состояния системы гемостаза после первичной активации ее сосудисто-тромбоцитарного звена.

3. Состояние системы гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС характеризуется менее выраженными, чем у постоянно проживающих, изменениями в сторону ухудшения, однако достоверно более тяжелыми по сравнению с контрольной группой пациентов.
4. Наиболее значительные изменения, характерные для I–II стадии процесса диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, с явлениями синдрома эндогенной интоксикации наблюдаются у пациентов с ИБС и ИБМ, постоянно проживающих на территориях, контаминированных после ядерной аварии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Андреев Г.В. Значение изменений гемостаза и фибринолиза в тромбообразовании при сердечно-сосудистых заболеваниях // Кардиология.- 1981.- № 8.- С. 120 — 125.
2. Антипов В.В. Тенденции изменения ожидаемой продолжительности жизни за период 1976 — 1995 гг. // Медико-биол. аспекты аварии на Черноб. АЭС.- 1998.- № 3.- С. 19 — 21.
3. Антипова С.И., Бабичевская А.И. Состояние здоровья взрослого населения, проживающего или проживавшего на территориях с загрязнением по цезию-137 свыше 15 Ки/км² (3 ГПУ) // Медико-биол. аспекты аварии на Черноб. АЭС.- 2000.- № 1.- С. 29 — 34.
4. Балуда В.П. Радиационная гемостазиология, гемостатический гомеостаз при общем и местном облучении // Мед. радиол.- 1982.- Т. 27.- № 9.- С. 25-30.
5. Балуда В.П., Тлепухов И.К., Зяблицкий В.М., Балуда М.В. Риск тромботической болезни у лиц, проживающих на территориях с повышенным радиационным фоном, и участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Научно-практич. аспекты сохранения здоровья людей, подвергш. радиац. воздейств. в результ. аварии на ЧАЭС: Те. докл. 3-й республ. конф. — Минск. — 1992. — Часть 2. — С. 134 — 135.
6. Барабой В.А. Радиобиология и уроки Чернобыля // Радиобиология.- 1990.- Т. 30.- № 4.- С. 435 — 440.
7. Баркаган З.С. Очерки антиромботической фармакопрофилактики и терапии. - М.: «Ньюдиамед», 2000.- 148 с.
8. Бебешко В.Г. Проблемы радиационной гематологии — 10 лет спустя после Чернобыльской катастрофы // Відалені наслідкі опромінення в імунній та гемопоетичній системах: Тези науково-практичної конференції, Київ, 16 — 18 жовтня 1996.- Київ, 1996.- С. 98 — 100.
9. Белицер Н.В., Анищук М.Г., Позднякова Т.М., и др. Роль адгезивных белков и мембранных взаимодействий в процессах агрегации тромбоцитов // Вестн АМН.- 1991.- № 10.- С. 45 — 50.
10. Беляков В.Д., Семенов Т.А. Вклад эпидемиологии в изучение проблем здоровья и болезни // Арх. патол.- 1997.- № 12.- С. 3 — 8.
11. Берлов Г.А., Чешко Н.Н. Малые дозы ионизирующей радиации: Противоречивость понятий и оценки их влияния (обзор литературы) // Медико-биол. асп. аварии на ЧАЭС.- 1998.- № 3.-
12. Болезни системы кровообращения районах, подвергшихся радиоактивному загрязнению / Гайдук В.Н., Русецкая В.Г., Лазюк Д.Г. и др. // Актуальные вопросы кардиологии: Тез. докл. 3-го республ. съезда кардиологов Беларуси совм. с Ассоц. кардиологов СНГ.- Минск.- 1994.- С. 8.
13. Борец В.М., Гапонова В.П. Изменения метаболизма у больных ишемической болезнью сердца после аварии на Чернобыльской АЭС // Здравоохр. Беларуси.- 1993.- № 12.- С. 37—42.
14. Бородкин П.А. Отдаленные последствия хронического облучения человека: гематологическое исследование // Мед. радиол. и радиац. безоп.- 1996.- Т. 41.- № 1.- С. 28—30.
15. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. - Киев: Здоров'я.- 1988.- 200 с.
16. Виленский Б.С. Инсулт.- С.-Пб.- 1995.- 287 с.
17. Войтик Л.А. Особенности формирования цереброваскулярной патологии у ликвидаторов // Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: Сб. статей научно-практ. конф. (к 25-летию клиники НИКИРМиЭ). — Минск, 1997.- С. 50-51.
18. Волошин П.В., Крыженко Т.В., Мищенко Т.С. и др. Течение цереброваскулярных нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в 1986 г. // Радиация, поражения и перспективы развития средств индивидуальной защиты от ионизирующего излучения.- М., 1992.- С. 67 — 70.
19. Гемокоагуляция и реологические свойства крови при ИБС у лиц, подвергшихся воздействию малыми дозами радиации в результате аварии на ЧАЭС / Иванова Н.С., Чещевик А.Б., Ермалюк Н.М., Ермоленко И.Г. // Актуальные вопросы кардиологии: Тез. докл. 3-го республ. съезда кардиологов Беларуси совм. с Ассоц. кардиологов СНГ.- Минск.- 1994.- С. 128.
20. Гемостатический гомеостаз у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Чекалина С.И., Ляско А.И., Сушкевич Г.Н., Пашков Е.И., Савина Н.П. // Мед. радиол. Радиация, безоп.- 1995.- Т. 40.- С. 4 — 6.
21. Гофман Д. Чернобыльская авария: радиационные последствия для настоящих и будущего поколений / Пер. с англ.- Минск: Выш. шк.- 1994.- 574 с.
22. Грибаускас П.С., Руджионене Я.И. Влияние факторов риска ишемической болезни сердца на плазменный и соудисто-тромбоцитарный гемостаз // Кардиология.- 1981.- № 8.- С. 57 — 63.
23. Гусев Е.И. Ишемическая болезнь головного мозга // Вестн. РАМН.- 1993.- № 7.- С. 34-39.
24. Давыдов Б.И., Жиляев Е.Г., Ушаков И.Б. и др. Малые дозы ионизирующего излучения: сложность проблемы, неопределенность отдаленных последствий // Воен.- мед. журн.- 1994.- № 4.- С. 20 — 24.
25. Данилова З.И. Радиационно-индуцированный синдром ДВС у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. 3-й респ. конф. — Минск.- 1992.- Часть 1.- с. 40 — 41.
26. Денисевич Н.К., Малахова И.В., Поляков С.М. Инвалидность вследствие болезни системы кровообращения населения Беларуси, пострадавшего от катастрофы на Чернобыльской АЭС // Медико — биол. Аспекты аварии на ЧАЭС. — 2001. — № 2. — С. 3 — 8.
27. Дощенко В.Н. Структура причин смерти после значи-

- тельно профессионального хронического гамма облучения // *Мед. радиол.* - 1991. - № 8. - С. 38 — 40.
28. Затейщиков Д.А., Аверков О.В., Деев А.Д. и др. Прогностическое значение факторов системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология.* - 1993. - № 3. - С. 9-11.
 29. Зербино Д.А. Экологическая патология и экологическая нозология: новое направление в медицине // *Арх. патол.* - 1996. - Т. 58. - № 3. - 10 — 15.
 30. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. - Минск: Беларусь. - 1991. - 302 с.
 31. Инструментальные методы исследования в кардиологии (Руководство)/Под ред. Сидоренко Г.И.-Минск, 1994. - 272 с.
 32. Кардиологический скрининг жителей загрязненного радионуклидами региона / Низовцова Л.А., Гайдук В.Н., Альхимович В.М., Калач В.Н., Федоровская Н.И. и др. // *Здравоохр. Беларуси.* - 1992. - № 8. - С. 7 — 9.
 33. Кирпиченок А.Н., Калинин А.А., Панащенко В.В. Последствия воздействия ионизирующего излучения на состояние протеолитической системы у пострадавших от аварии на ЧАЭС // *Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: Сб. статей научно-практич. конф. (к 25-летию клиники НИКИРМиЭ).* - Минск. - 1997. - С. 155 — 158.
 34. Клиническая биохимия ишемической болезни сердца/ Под ред. Блужаса И.Н., Грибаускаса П.С.- Каунас.-1988.- 192 с.
 35. Когг Дж. Биологические эффекты радиации. Пер. с англ. М.: Энергоатомиздат, 1986. — 184 с.
 36. Коваленко А.Н. Влияние малых доз ионизирующего излучения на здоровье человека // *Врач. дело.* - 1990. - № 7. - С. 79 — 82.
 37. Козинец Г.И. Экология и кроветворение // *Гематол. и трансфузиол.* - 1990. - № 12. - С. 7 — 11.
 38. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. - Мн.: Беларусь. - 1982. - 368 с.
 39. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / Под ред. Е.Д. Гольдберга. - Изд-во Томск. ун-та. - 1980. - 314 с.
 40. Люсов В.А., Щербинина Н.И. Влияние экологических факторов на гемокоагуляцию // 5-й Всерос. съезд кардиологов, Челябинск, 16-18 апр., 1996: Тез. докл. - М., 1996. - С. 111 — 112.
 41. Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС: Информац. бюлл. / Под ред. В.Е.Кратенка и Е.В.Серебряковой. - Минск, 1994. - Вып. 1. - 141 с.
 42. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. - М.: Медицина. - 1991. - 464 с.
 43. Мосолов В.В. Протеолитические ферменты. - М.: Медицина. - 1971. - 404 с.
 44. Николайчик В.В., Кирковский В.В., Моин В.М. и др. «Средние молекулы» - образование и способы получения и определения // *Лаб. дело.* - 1989. - № 8. - С. 31 — 33.
 45. Радиация и гемостаз / Под ред. В.П. Балуды. - М.: Энергоатомиздат. — 1986. — 160 с.
 46. Радиовологическая ситуация в Белоруссии после Чернобыльской аварии, медико-биологические последствия и научное обоснование мероприятий по защите населения / Казаков В.С., Матюхин В.А., Кенигсберг Я.Э. и др. // *Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. конф.* - Минск. - 1991. - С. 3 — 6.
 47. Риск тромботической болезни у лиц, проживающих на территориях с повышенным радиационным фоном, и участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / Балуда В.П., Тлепухов И.К., Зяблицкий В.М., Балуда М.В. // *Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС: Тез. докл. 3-й респ. конф.* - Минск. - 1992. - Часть 1. - С. 134 — 135.
 48. Тлепухов И.К., Балуда М.В., Цыб А.Ф. Изменены гемостатического гомеостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции // *Гематол. трансфузиол.* — 1998. — Т. 43. — № 1. — С. 39 — 41.
 49. Факторы риска ишемической болезни головного мозга / Кухтевич И.И., Лопатухин В.Г., Золкормяев И.Г., Шаров В.Н., Козлов А.А. // *Ишемия мозга: Матер. IV Международного симпозиума.* - С.-Пб., 2-6 июня 1997 г. — С.-Пб. - 1997. - С. 57-58.
 50. Федорцева Р.Ф., Степанов Р.П., Бычковская И.Б. К проблеме отдаленных последствий аварии на ЧАЭС. Необычные эффекты малых доз радиации // *Межд. ж. радиац. мед.* — 2001. — Том 3. — № 1 — 2 (Спецвыпуск). — С. 306.
 51. Фермилен Ж., Ферстрате М. Гемостаз: Пер. с франц. - М.: Медицина. - 1984. - 192 с.
 52. Фибринолиз: современные фундаментальные и клинические концепции: Пер. с англ. / Под ред. П.Дж. Гаффни, С. Балкув-Улютина. - М.: Медицина. - 1982. - 240 с.
 53. Чиркин А.А., О कोरोков А.Н., Гончарик И.И. Диагностический справочник терапевта. — Минск: Беларусь, 1993. - 688 с.
 54. Якушин С.С., Мускантьев В.В. Кардиоваскулярные нарушения у «ликвидаторов» аварии на ЧАЭС, страдающих нейроциркуляторной дистонией // «Волга-96»: Всерос. науч.-практ. конф. по кардиол. и кардиохирургии, посвящ. 20-летию Самарского кардиол. диспансера: Тез. докл. - Самара, 1996. - С. 102 — 104.
 55. Akkerman J.V.N., Nieuvenhuis H.K., Sixma J.J. Thrombosis and Atherosclerosis. — Germany: Boehringer Ingelheim GmbH, 1986. - Vol. I-IV. - 516 p.
 56. Coller B.C., Anderson K., Weisman H.F. New antiplatelet agents: platelet GP IIb/IIIa antagonists // *Thromb. Haemost.* - 1995. - V. 74. - № 1. - P. 302 — 308.
 57. Fareed J., Hoppensteadt D.A., Leya F. et al. Useful laboratory tests for studying thrombogenesis in acute cardiac syndromes // *Clin. Chem.* - 1998. - V. 44. - N 8(B). - P. 1845 — 1853.
 58. Role of Lipoprotein (a) in Fibrinolysis and Atherogenesis. — Netherland: Casper Bastian Leerinx, 1994. -122 p.
 59. Thompson G.R. A Handbook of hyperlipidemia. - London: Current Science Ltd, 1989. - 255 p.
 60. Tietz N.W. Clinical Guide to Laboratory Tests. — Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sidney, Tokyo: W.B. Saunders Company, 1983. — 480 p.
 61. Tripodi A., Mannucci P.M. Markers of Activated Coagulation and their Usefulness in the Clinical Laboratory // *Clin. Chem.* — 1996. — V. 42. — № 5. — P. 664 — 669.
 62. Verstraete M., Vermeylen J. Thrombosis. — Belgium: University of Leuven, 1986. — 333 p.