ТРОМБОЗ
ГЕМОСТАЗ
и
РЕОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

№3
2002

ПЕРЕДОВАЯ

МОДИФИКАЦИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА: РОЛЬ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКОГО ДИСБАЛАНСА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ЭКОЛОГИЧЕСКОМ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ НИЗКОУРОВНЕВОМ РАДИАЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ
(обзор литературы с результатами собственных исследований)

Н.Г. Кручинский, А.И. Тепляков

НИИ экологической и профессиональной патологии, Могилев, Республика Беларусь

INFLAMMATORY ALTERATIONS IN ATHEROSCLEROTIC PATHOGENESIS: THE ROLE OF HEMOSTATIC UNBALANCE UNDER LONG-TIME ECOLOGICAL AND PROFESSIONAL LOW-RADIATION (a review)

Kruchinsky N.G., Teplyakov A.I.

Institute of Ecological and Professional Pathology, Mogilev, Belarus Republic

***Keywords:** Inflammation — Atherosclerosis — Low-Radiation — Hemostatic Unbalance.*

В аспекте изменившейся экологической и эпидемиологической обстановки, связанной с ростом заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии, исследование состояния гемостазиологического равновесия представляет собой одну из важных научно-практических задач современной медицины.

Исследование основных механизмов развития гемостазопатий и их связей с атеросклеротическими изменениями магистральных артерий у различных категорий населения, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), а также в силу профессиональной деятельности подвергающихся воздействию низкоуровненого радиационного излучения, явились поводом для углубленного их изучения.

Наше многолетнее (около 10 лет) наблюдение за более чем 500 пациентами с сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией (426 человек пострадали от катастрофы на ЧАЭС и 151 человек — персонал рентгенологических кабинетов и отделений лечебно-профилактических учреждений) атеросклеротического генеза, верифицированного на основании современных ультразвуковых методов диагностики, позволили прийти к выводу о необходимости разработки и внедрения междисциплинарного подхода к пониманию и решению этой проблемы [7–9, 18, 19, 43].

СВЯЗЬ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ И ЭКОЛОГИЧЕСКОМУ НИЗКОУРОВНЕВОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

Наблюдение за пациентами позволило выделить основные моменты в понимании роли состояния системы гемостаза и реологических свойств крови в патогенезе атеросклероза при неблагоприятных воздействиях радиации низкой интенсивности: 1) взаимосвязь между параметрами гемостаза, гемореологии и гемодинамики вообще; 2) влияние изменений состояния системы гемостаза и гемореологии в условиях низкоуровневого радиационного воздействия на патоморфоз атеросклеротического процесса.

Проведенные нами исследования показывают, что состояние системы гемостаза у указанных больных характеризуется следующими особенностями [7–9, 15–19]:

1. изменение функционального состояния тромбоцитов (АДФ- адреналин-индуцированная агрегация и ристоцетин-агрегация/адгезия);
2. развитие гиперкоагуляционного состояния с повышением уровня дериватов фибриногена;
3. снижение антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов крови.

Вышеописанные особенности системы гемостаза можно расценивать как микроциркуляторно-ишемический вариант диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) I–II стадии [14].

Остановимся на некоторых основных аспектах связи состояния собственно системы свертывания крови и смещения гемостазиологического равновесия.

Степень АДФ-агрегации тромбоцитов повышается с ростом вязкости крови, причем с уменьшением скорости сдвига коэффициент корреляции возрастает. Интересно отметить, что низкие скорости сдвига необходимы для выявления и агрегационной активности эритроцитов, так как в этих условиях вязкость крови формируется за счет их способности к образованию «монетных столбиков», определяющих неньютоновскую аномалию крови при низких скоростях сдвига [12, 35, 46]. В то же время связи между реологическими параметрами и параметрами ристоцетин-агрегации/адгезии тромбоцитов нами обнаружено не было [6, 18, 19].

Полученные результаты реально отражают различные механизмы активации тромбоцитов под влиянием различных индукторов. АДФ- и адреналин-индуцированная агрегации являются обратимыми кальций-зави-

симыми процессами, опосредуемыми через связыванием с рецепторами (пуринорецепторы P_1 и P_2 для АДФ [28, 40] и α-адренорецепторы [28, 38]), а необратимая агрегация тромбоцитов обусловлена экспрессией цитоадгезинов (интегрин IIβ/IIIα), основным лигандом для которых является фибриноген [6, 28, 38, 40]. В то же время, ристоцетин-агрегация является кальций-независимой, связанной с активацией интегринового комплекса Ib/V/IX и фактором Виллебранда плазмы. По данным литературы, высокие напряжения сдвига приводят к спонтанной активации тромбоцитов и способности их адгезировать к фактору Виллебранда плазмы [22].

Если представить, что агрегация тромбоцитов является формой межклеточного взаимодействия типа «клетка-клетка», то это характеризует реализацию двух сторон одного процесса:

1. биохимические механизмы агрегации и адгезии тромбоцитов посредством связывания интегринов с соответствующими матриксными молекулами (адгезия) и формирования фибриновых мостиков (их функция до конца неясна) при адгезии [22, 38, 40];
2. биофизические механизмы, связанные с достижением необходимого напряжения сдвига, что особенно актуально для реализации адгезивной функции тромбоцитов [12, 34, 37].

Следует обратить внимание и на то обстоятельство, что усиление агрегационной активности тромбоцитов обнаруживается одновременно с усилением агрегационной способности эритроцитов [7, 12, 17].

Вязкость цельной крови определяется не только наличием в плазме молекул межклеточного матрикса, но, главным образом, форменными элементами, среди которых наибольшее значение имеют эритроциты [12].

Сравнительный анализ показал, что индекс деформируемости эритроцитов зависит преимущественно от среднего значения объема эритроцитов (MCV): чем больше этот показатель, тем меньше способность эритроцитов к деформации в потоке. Индекс агрегации не зависит от MCV, а определяется только количеством эритроцитов [4, 7, 10, 12, 17, 35, 46].

Основными параметрами, влияющими на реологию крови, являются гематокрит, агрегация эритроцитов и их способность деформироваться под влиянием внешних сил в сдвиговом течении. Последний параметр имеет важнейшее значение для поддержания нормальной диффузии газов [4]. Рядом исследователей показано, что ухудшение деформируемости эритроцитов обуславливает развитие стаза в капиллярном кровотоке [4, 35, 46], что является немаловажным отягощающим фактором, особенно в ишемизированных зонах органов-мишеней [12, 15].

На наш взгляд, следует обратить внимание еще на ряд особенностей структурно-функционального состояния эритроцитарных мембран в патогенезе атеросклеротического поражения:

1. снижение деформируемости приводит к повреждению эритроцитов, которые служат источником АДФ, следовых количеств которого достаточно для повышения функциональной активности тромбоцитов, содержащих, по некоторым данным, более 70% серотонинового запаса организма [41, 44];
2. эритроциты являются основным инактиваторами эндотелий-релаксирующего фактора (NO) [24, 36].

Следовательно, пул циркулирующих эритроцитов, в силу своей емкости, представляет собой главную вазоконстрикторную систему организма, которая реализуется как прямо, так и через другие форменные элементы крови.

Среди факторов, которые влияют на структурно-функциональные параметры эритроцитов, реологические свойства крови и ее суспензионную стабильность следует остановиться на роли коагуляционного звена системы гемостаза.

Известно, что важную роль в поддержании суспензионной стабильности крови играет фибриноген и его паракоагуляционные дериваты [25, 46]. В то же время фибриноген является одним из основных адгезивных белков, так как является лигандом для интегрина IIβ/IIIα тромбоцитов, фактором коагуляционного каскада и независимым фактором риска атеросклероза и его тромботических осложнений [27].

Другой параметр коагуляционного каскада — величина тромбинового времени, зависящее от концентрации фибриногена и его паракоагуляционных дериватов — оказался, по нашим данным, стабильным показателем, влияющих на вязкость крови при скорости сдвига 100 c^{-1}. Уровень фибриногена, как оказалось, определяет степень АДФ-агрегации тробоцитов ($r = -0.43$, $p = 0.016$) и концентрацию продуктов его деградации (РФМК и ПДФ). Появление РФМК оказывает выраженное влияние на функциональные параметры форменных элементов крови. Корреляционный анализ показал их значимое влияние на степень первичной АДФ- и адреналин-индуцированной агрегации ($r = 0.75$, $p = 0.02$ и $r = 0.65$, $p = 0.03$ соответственно), то есть РФМК являются одним из факторов, который участвует в повышении чувствительности тромбоцитов к различным стимулам. Нами обнаружена четкая связь между показателем тонуса артерий по данным реоэнцефалографии и функционального состояния тромбоцитов. Степень АДФ- и адреналин-индуцированной агрегации положительно коррелировала со степенью повышения тонуса артерий ($r = 0.56$, $p = 0.03$). Аналогичная тесная связь ($r = 0.63$, $p = 0.02$) с показателем тонуса артериальных сосудов обнаружена и при изучении степени первой волны ристоцетин-агрегации. Оба перечисленных параметра функциональной активности тромбоцитов оказались тесно связанными и со степенью затруднения венозного оттока от головы также во всех группах ($r = 0.63$ и 0.68 соответственно, $p < 0.05$). Следует отметить, что оба параметра церебральной гемодинамики также сильно коррелировали ($r = 0.61$, $p = 0.001$) между собой. Приведенные данные в связи реологических параметров с центральными гемодинамическими механизмами показывают, что повышение гематокрита является одним из реологических механизмов повышения диастолического артериального давления, а вязкость крови при высоких скоростях сдвига тесно коррелирует с

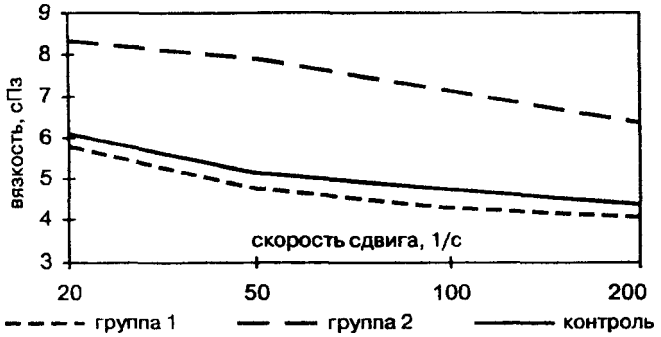

Рис. 1. Зависимость «вязкость-скорость сдвига» в обследованных группах пациентов

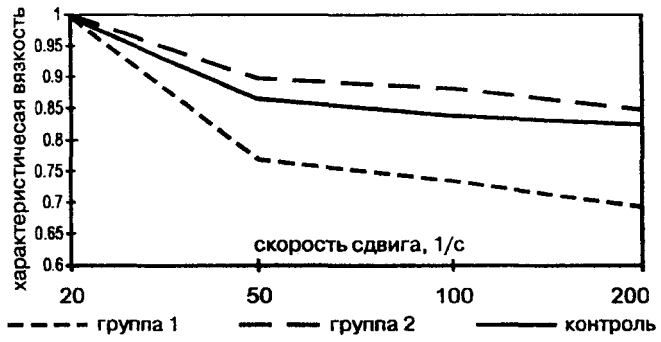

Рис. 2. Реологические кривые характеристической вязкости крови в обследованных группах пациентов

этим параметром, хотя собственная роль эритроцитов в этом процессе остается не совсем ясной.

Дальнейший анализ показал, что другие структурно-функциональные параметры эритроцитов — показатель насыщения гемоглобином эритроцита, MCV — коррелировали ($r = 0.31$, $p = 0.04$ *и* $r = 0.41$, $p = 0.03$ соответственно) с параметрами импедансной плетизмографии. Ухудшение диастолической функции сердца может наряду с реологическими изменения явиться одной их причин нарушения венозной циркуляции. В этой связи представляет интерес тот факт, что изучаемые гемостазиологические и реологические показатели оказались общими в патогенезе как артериальной, так и венозной дисциркуляции головного мозга.

На *рисунках 1* и *2* представлена реологическая картина крови обследованных нами пациентов с атеросклерозом с учетом экологической ситуации: группа 1 — влияние ионизирующей радиации в малых дозах при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС; группа 2 — при постоянном проживании на контаминированных территориях; группа 3, условно контрольная — жители Могилева, подвергающиеся химической контаминации проатерогенными серосодержащими соединениями, прежде всего сероуглеродом. Группа 1 характеризуется следующей особенностью: низко расположенное плато на фоне повышенного гематокрита (*рис. 1*) указывает на низкую суспензионную устойчивость крови, связанную с избыточным для каждого случая количеством эритроцитов. Это состояние обуславливает повышение тромбогенной опасности, однако развитие тромботических осложнений неочевидно. Группа 2, напротив, отличается высоким реологическим плато на фоне повышенного гематокрита, то есть высокой суспензионной устойчивостью крови, что является свидетельством мощного реологического фактора тромбогенной опасности. Это обстоятельство существенно увеличивает риск ишемических поражений и тяжесть их течения, особенно на уровне микроциркуляторного русла. Для всех обследованных групп пациентов изменения структурных параметров эритроцитов оказались идентичными и связанными с увеличением MCV при нормальных значениях показателей содержания и концентрации гемоглобина в эритроцитах.

Эти результаты послужили основанием для разработки корригирующих мероприятий и оценки эффективности проводимого лечения, так как данная патология практически всегда носит системный характер как при атеросклеротическом, так и атеротромботическом поражении магистральных артерий сердца и мозга. Приведенные в литературе данные по результатам лечения указанной патологии свидетельствуют, что после проводимой терапии отмечается рост количества тромбоцитов, но не эритроцитов в периферической крови [47]. Имеется единичное сообщение в доступной нам литературе, подтверждающее статистически значимый рост количества тромбоцитов в ответ на применение нимодипина у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями [39]. Мы предполагаем, что это явление связано с реакцией на кровопотерю и резкую активацию системы гемостаза, направленную на остановку кровотечения. Наши собственные наблюдения не могут ни подтвердить, ни опровергнуть этот вывод, поскольку мы применяли нимодипин при прогредиентных и острых формах ишемии мозга [15]. В этой же публикации [39] указывалось, что нимодипин не влияет на агрегационную функцию тромбоцитов, но снижает секрецию тромбоксана A_2, связанную с реакцией высвобождения. Однако в этой работе изучена АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов при концентрации индуктора, которая на порядок превышает использованные в наших исследованиях.

Следовательно, полученные изменения, вероятно, носят компенсаторный характер и связаны с усилением тромбопоэза по принципу обратной связи. Отсутствие аналогичной реакции со стороны эритропоэза кажется логичным, поскольку одним из основных пусковых механизмов синтеза и секреции эритропоэтина является ишемия, коррекция которой приводит к снижению эритроцитоза. Механизмы тромбопоэза и функции тромбопоэтина изучены еще далеко неполно.

Проведенный анализ роли состояния системы гемостаза и реологических свойств крови в патогенезе нарушений гемодинамики является одним из ключевых моментов в понимании механизма гемостазиологических и реологических нарушений, обнаруженых у пациентов, подвергавшихся профессиональному и экологическому воздействию ионизирующей радиации в малых дозах.

ЭРИТРОПОЭЗ, ТРОМБОЦИТОПОЭЗ, ГЕМОРЕОЛОГИЯ И ИОНИЗИРУЮЩАЯ РАДИАЦИЯ

В связи с развитием трансплантологии, изучение воздействия ионизирующей радиации в высоких дозах на кроветворение находится в центре внимания гемато-

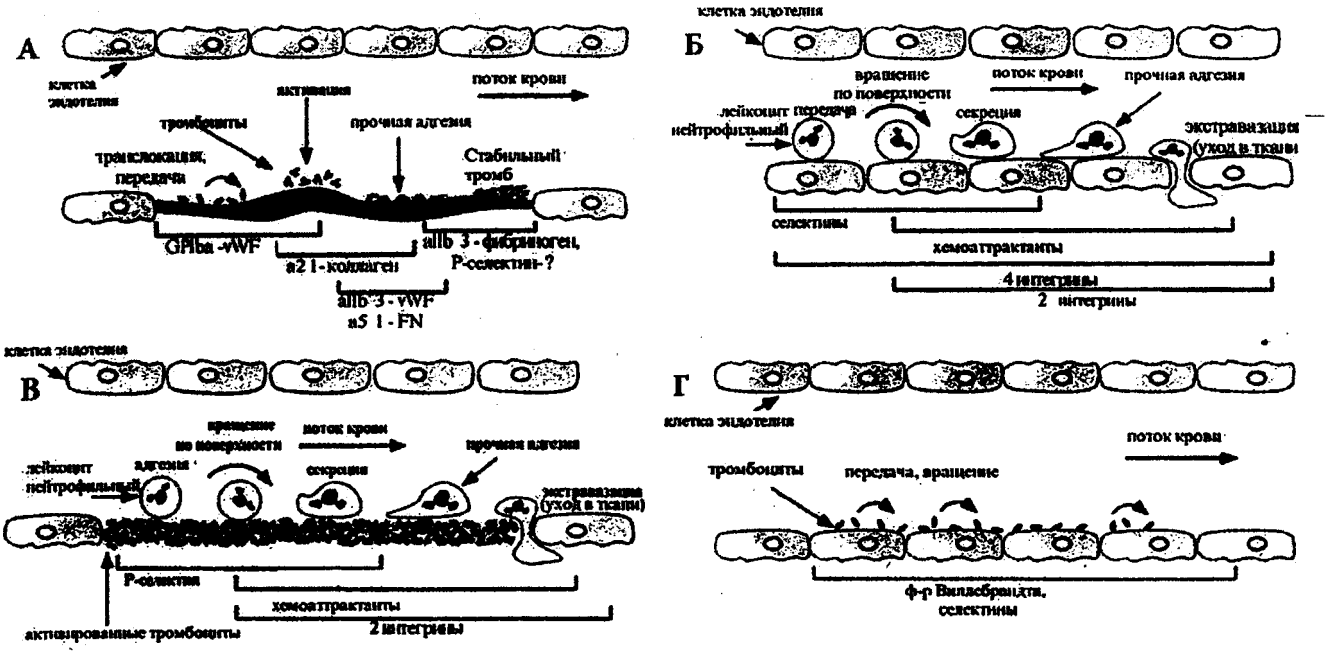

Рис. 3. Последовательность адгезивных и сигнальных взаимодействий лейкоцитов и тромбоцитов с сосудистой стенкой в кровотоке. **А** — адгезия тромбоцитов к субэндотелиальной поверхности; **Б** — адгезия лейкоцитов к активированному эндотелию; **В** — адгезия лейкоцитов к активированным тромбоцитам; **Г** — адгезия тромбоцитов к эндотелию.

логов и иммунологов. Возможность прямого повреждения клеток в результате однократного ее воздействия в высоких дозах не вызывает сомнения [1, 2, 22].

Однако в результате аварии на ЧАЭС сформировались категории населения, которые помимо количественно дозовых нагрузок отличаются по времени экспозиции и по основным дозообразующим факторам, что, возможно, и определяет основные различия при экологическом (ликвидаторы и постоянно проживающие на зараженной территории) и профессиональном (врачи-рентгенологи и рентгенлаборанты) низкоуровневом радиационном воздействии.

Труднее всего представить, что усиление функциональной активности тромбоцитов и эритроцитоз в группе лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС более 10 лет назад, связано с прямым повреждающим воздействием ионизирующей радиации в дозе до 25сГр [1]. Основные дозообразующие факторы у этих пациентов: влияние β- и γ-облучения от осевших на земле, коже и одежде нуклидов, в состав которых входило большое число трансурановых элементов; внутреннее облучение при вдыхании аэрозолей.

Пациенты, проживающие на зараженных радионуклидами территориях, постоянно подвергаются воздействию ионизирующей радиации, но в условиях предельно малых мощностей дозы. В отличие от ликвидаторов, у них основной источник воздействия и ведущий дозообразующий фактор — внутреннее облучение в результате инкорпорации [14].

Поэтому большой интерес представляют наблюдения за процессами гемопоэза после облучения костного мозга, которые показали ингибирующее влияние ранних клеток-предшественников на стволовые клетки при дозе облучения более 5,0 Гр. Уменьшение дозы облучения приводит к абортивному росту уровня клеточных элементов миелоидного ряда, отодвигающий на более поздние сроки восстановление костного мозга и периферической крови [20, 26, 29, 32, 33, 35].

В патогенезе лучевого геморрагического синдрома как варианта ДВС крови показано, что до развития тромбоцитопении отмечается фаза активации эндотелиоцитов и тромбоцитов. В экспериментах с низкой мощностью облучения (10^{-5}–10^{-6} Гр/мин) показано возрастание количества мегакариоцитов, находящихся в фазе синтеза ДНК, причем функциональная активация тромбоцитопоэза сохранялась до конца жизни животных [3, 13, 21, 30, 31, 45].

Указанные изменения функциональной активности тромбоцитов, тромбоцитопоэза и миелопоэза под влиянием ионизирующей радиации носят длительный характер, отражающий следующие особенности регуляции кроветворения [21, 44]:

1. основные форменные элементы крови являются продуктами гемопоэза и клеточными элементами системы гемостаза;
2. состояние системы гемостаза и реологических свойств крови могут детерминировать как основные транспортные процессы (перенос клеточных элементов из очагов гемопоэза и медиаторов), так и их дистантное действие;
3. эндотелий и матриксные молекулы являются одним из основных компонентов микроокружения гемопоэтических клеток-предшественников.

Особо следует отметить роль эндотелия. Ряд экспериментальных исследований с применением методик монослойной культуры изменили представление о его роли и функциональном значении в патологии [24, 28, 32, 34, 41, 44, 46]. Помимо барьера между кровью и сосу-

дистой стенкой и тканями, функциональный диапазон эндотелиоцитов чрезвычайно широк и включает регуляцию про- и антикоагулянтного потенциалов, экспрессию цитокинов, факторов роста, клеточных адгезивных молекул и молекул межклеточного матрикса [27, 44].

Атеросклеротические процессы в сосудистой стенке (*рис. 3*) затрагивают функциональное состояние в первую очередь эндотелия [16, 23, 34, 43, 46]. Известно, что под влиянием биофизических механизмов (сепарация кровотока, появление областей с высоким напряжением сдвига), медиаторов и биологически активных веществ (тромбин, гистамин, эйкозаноиды и др.), эндотелий сосудистой стенки сам секретирует медиаторы, активирующие тромбоцитов (эйкозаноиды, фактор активации тромбоцитов, различные циктокины) и клеточные адгезивные молекулы, которые определяют специфические биохимические механизмы адгезии всех типов клеток в определенном диапазоне реологических параметров [23, 24, 34, 36, 41, 43].

В то же время активные тромбоциты посредством секреции медиаторов и эритроциты посредством снижения эндотелий-релаксирующего фактора, активации тромбоцитов и формирования реологических условий оказывают активирующий эффект на эндотелий. При длительном существовании механизмов взаимной клеточной активации, нарушение регуляции межклеточного взаимодействия становится стабильным патогенетическим кругом и способствует прогрессированию атеросклеротического процесса и усугублению течения ишемического поражения органа-мишени.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО И ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НИЗКОУРОВНЕВОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Длительное наблюдение за указанными контингентами населения показало повышение тромбогенной опасности, связанное, во-первых, с более выраженной функциональной активацией тромбоцитов, во-вторых, с развитием гиперкоагуляционного состояния при активации внешнего и внутреннего путей свертывания крови и, в-третьих, с изменениями реологических свойств крови.

У населения, постоянно проживающего на контаминированных территориях, как и у лиц, профессионально подвергающихся воздействию ионизирующей радиации в малых дозах, наиболее выраженные изменения касаются активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного компонентов системы гемостаза. При этом повышение антикоагулянтного потенциала по сравнению с контрольной группой, как компенсаторная реакция со стороны сосудистой стенки, не предотвращает развивающийся гемостазиологический дисбаланс [8, 18, 19]. Так группа ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС характеризуется менее выраженными изменениями первой фазы свертывания крови в сторону гиперкоагуляции по сравнению с жителями контаминированных территорий и лицами, профессионально подвергающихся воздействию низкоуровневой радиации, но достоверно превышающими параметры гемостаза лиц контрольной группы. Снижение антикоагулянтного потенциала в этой группе соответствует контрольной, что указывает на отсутствие компенсаторных реакций со стороны сосудистой стенки.

Исследование реологических свойств крови при профессиональном и экологическом низкоуровневом радиационном воздействии показали изменения агрегационных параметров эритроцитов, что хорошо согласуется с данными исследований состояния системы гемостаза, в частности, агрегационной активности тромбоцитов, содержания фибриногена и РФМК [7–9, 18, 19].

Таким образом, длительное наблюдение за различными контингентами населения, подвергшихся профессиональному и экологическому низкоуровневому радиационному воздействию предполагает необходимость развития междисциплинарного подхода к решению проблем, связанных с изменившимся патоморфозом сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии. Решение этой проблемы требует привлечения широкого круга специалистов как в области клинических дисциплин, так и молекулярной биологии, что позволило бы снизить заболеваемость и смертность от самой распространенной во всех индустриально развитых странах мира патологии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Барабой В.А. Радиобиология и уроки Чернобыля // Радиобиология. — 1990. — т. 30, № 4. — с. 435-440.*
2. *Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. / М., Медицина. — 1989. — 272 с.*
3. *Груздев Г.П., Чистопольский А.С., Суворова Л.А. К вопросу о радиочувствительности клеточных элементов гемопоэтического ростка костного мозга. / Радиобиология. — 1990. — т.30, № 4. — с. 587-597.*
4. *Зинчук В.В. Значение деформируемости эритроцитов в организме. // Мед.новости. — 1998. - № 4. — с 14-16.*
5. *Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. / Минск, Беларусь. — 1991. — 302 с.*
6. *Кручинский Н.Г., Тепляков А.И. Маркеры тромбоцитарной активации при артериальных тромбозах / Неотл.анализ. Вопр.препод.лабор.медицины. Материалы III гродненской научно-практич. конфер. — Гродно, 29-30 июня, 1998. — с. 12-23.*
7. *Кручинский Н.Г., Тепляков А.И., Теплякова Д.В. и др. Профессиональное и экологическое низкоуровневое радиационное воздействие: сравнительный анализ влияния на реологические свойства крови и структурно-функциональные параметры эритроцитов у пациентов с атеросклерозом. / Реологические исследования в медицине. Сб.науч.работ. — 2000. — вып. 2. — с. 34-37.*
8. *Кручинский Н.Г. Тепляков А.И. Ключевые механизмы гемостазопатий у населения, подвергшегося воздействию низкоуровневой радиации в результате аварии на ЧАЭС. / Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии. Сб. матер. Международ. научно-практич. конф., 25-27 октября 2000. — Минск. — с. 95-99.*
9. *Кручинский Н.Г. Механизмы гемостазопатий у населения, подвергшегося и подвергающегося в результате аварии на ЧАЭС воздействию низкоуровневой ионизирующей радиа-*

ции. / Чернобыльская катастрофа 15 лет спустя: научно-практич.аспекты пробл. Матер.обл.научно-практич.конф. 26 апреля 2001. — Могилев. — с 67-69.

10. Кручинский Н.Г., Тепляков А.И., Гапанович В.Н., Теплякова Д.В., Петров П.Т., Лапковский М.П. Экспресс-оценка реологических свойств крови и методы коррекции их нарушений у пациентов с атеросклерозом. / Соврем.методы диагн.,леч. и профил. заболев. Сб.инструкт.-метод.докум. (офиц.изд.). — Минск, БелЦНМИ. — 2001. — 1 изд. — т. 2. — с. 353-374.
11. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. / М., Медицина. — 1991. — 464 с.
12. Левтов В.А., Регирер С.А. Шадрина Н.Х. Реология крови. /М., Медицина. -1982. — 272 с.
13. Рождественский Л.М. Постлучевая репарация стволовых кроветворных клеток в общерадиологическом, клиническом, экспериментальном и методическом аспектах. // Радиац.биол.радиоэкол. — 1994. — т. 34. — с. 520-536.
14. Сушкевич Г.Н., Цыб А.Ф., Ляско Л.И. патофизиологические подходы к анализу медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // Мед. радиол. — 1992. — т. 37. — с. 50-58.
15. Тепляков А.И., Кручинский Н.Г., Андриянова Д.В., Севастьянов П.В., Дымова Л.Г., Чегерова Т.И. Влияние комбинации парентерального нимодипина и реополиглюкина на состояние системы гемостаза и реологии крови у пациентов с прогредиентным течением ишемического поражения головного мозга. / Ишемия мозга. Матер. междунар. симп., 3-6 июня, 1997. — СПб. — с. 96-98.
16. Тепляков А.И., Кручинский Н.Г., Прищепова Е.В. и др. Роль молекул клеточных адгезинов и цитокинов в регуляции межклеточных взаимодействий при атеросклерозе. // Ангиол. и сосуд.хир. — 1999. — т. 5, № 3. — с. 11-15.
17. Тепляков А.И. Кручинский Н.Г., Прищепова Е.В. и др. Секреция молекул клеточной адгезии и цитокинов в регуляции межклеточных взаимодействий при свертывании крови и реологическом стрессе у пациентов с атеросклерозом. / Реологические исследования в медицине. Сб. матер.научн.работ. — 2000. — вып. 2. — с. 122-126.
18. Теплякова Д.В., Тепляков А.И., Кручинский Н.Г., Остапенко В.А. Ишемическая болезнь мозга в условиях низкоуровневого радиационного воздействия: некоторые гематологические аспекцты. Сообщение 1. Особенности состояния системы гемостаза. // Эфферентная терапия. — 1999. — т. 5, № 3. — с. 58-62.
19. Теплякова Д.В., Тепляков А.И., Кручинский Н.Г. Остапенко В.А. Ишемическая болезнь мозга в условиях низкоуровневого радиационного воздействия: некоторые гематологические аспекты. Сообщение 2. Особенности состояния эритрона и реологических свойств крови. // Эфферентная терапия. — 2000. — т. 6, № 1. — с 32-35.
20. Фриденштейн А.Я., Лурия Е.А. Клеточные основы кроветворного микроокружения. / М., Медицина. — 1980. — 216 с.
21. Чухловин А.Б., Михайлова Н.Б., Афанасьев Б.В. Межклеточные взаимодействия в системе гемопоэза после массивного радиационного воздействия. // Там же. — с 537-542.
22. Clemetson KJ. Platelet Ib/V/IX complex. // Thromb. Haemost. — 1997. — vol. 78, № 1. — p. 339-344.
23. Correlation of level of mRNA for interleukin-5 and individual dose of ionizing radiation in Belarusians exposed to radionuclides released during the Chernobyl accident. Dainiak N., Karkanitsa L.V., Ostapenko V.A., Shevchuk V.E., Kruchinsky N.G. / Diagnosis and treatment of radiation injury. Book of abstract Intern. Conf. De Doelen Rotterdam 30 Aug.-3 Sept. — Rotterdam. — 1998. — p. 78.
24. Davies PF. Endothelium as signal transduction interface for flow forces: cell surface dynamics. // Thromb. Haemost. — 1993. — vol. 70, № 1. — p. 124-127.
25. Dippel K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor. / Germany, Boehringer Mancheim. — 1986. — 1st Ed. — 150 p.
26. Doses in radiation accidents investigated by chromosome aberration analysis. XX: Review of cases investigated, 1991-1993. Lloyd DC, Edwards AA, Moquet JE, Finnon P. / NRPB-R268. — London, HMSO Pub. Center. — 1994. — 25 p.
27. Fibrinogen binding to ICAM-1 on EA by 926 Endothelial cells in dependent on an intact cytosceleton / van de Stolpe A., Jacobs N., Hage VJ., et al // Thromb. Haemost. — 1996. — vol. 75, № 1. — p. 182-189.
28. Furie B., Furie BC. The molecular basis of platelet and endothelial cell interaction with neutrophyles and monocytes: role of P-selectin and the P-selectin ligand, PSGL-1. // Ibid. — p. 224-227.
29. Kufe DW., Weichselbaum RR. Effects of irradiation on the cell. // Exp. Hematol. — 1995. — vol. 23, № 8. — p. 894.
30. Gewirtz MA. Megacariocytopoiesis: state of the art. // Thromb. Haemost. — 1995. — vol. 74, № 1. — p. 204-209.
31. Hendry JH., Roberts SA., Lord BI. Is haematopoiesis or its regulatory microenvironment the rate-limiting factor for LD50/30: letter to editor. // Exp. Hemat. — 1994. — vol. 22, № 1. — p. 2.
32. Human endothelial cell from umbilical cord vein (HUVEC) support proliferation of human haematopoietic progenitors. Jazwiec B., Grosset C., Mahon F.-X., et al. // Ibid. — p. 912.
33. Increased radiosensitivity and radioresistant DNA synthesis in cultured fibroblasts from patients with coronary arteriosclerosis. // Arterioscker. Thromb. — 1994. — vol. 14, № 11. — p. 1761-1766.
34. McEver RP. Adhesive interactions of leukocytes, platelets and the vessel wall during hemostasis and inflammation. // Thromb. Haemost. — 2001. — vol. 86, № 3. — p. 746-756.
35. Jones TD., Morris MD., Young RW. Do stem or stromal cells control hematopoietic recovery after irradication? / Arterioscler. Thrombos. — 1994. — vol. 14, № 11. — p. 3-4.
36. O'Brien JR. Shear-induced platelet aggregation. // Lancet. — 1990. — vol. 335, № 8691. — p. 711-713.
37. Preissner KT. Anticoagulant potential of endothelial cell membrane components. // Haemostasis. — 1988. — vol. 18. — p. 271-306.
38. Ruggeri ZM. Mechanisms of shear-induced platelet adhesion and aggregation. // Thromb. Haemost. — 1993. — vol. 70, № 1. — p.119-123.
39. Santoro SA., Zutter MM. The a2b1 integrin: a collagen receptor on platelets and other cells. // Thromb. Haemost. — 1995. — vol. 74, № 3. — p. 813-822.
40. Juvela S., Kaste M., Hillbom M. Effect of nimodipine on platelet function in patients with subarachnoid hemorrhage. // Stroke. — 1990. — vol. 21, № 9. — p. 1283-1288.
41. Shatil SJ. Function and regulation of b3 integrins in haemostasis and vascular biology. // Ibid. — p. 213-217.
42. Slack SM., Cui Y., Turiito TV. The effects of flow on blood coagulation and thrombosis. // Thromb. Haemost. — 1993. — vol. 70, № 1. — p. 129-133.
43. Teplyakov A.I., Pryschepova E.V., Kruchinsky N.G., Chtgerova T.I. Cytokines and soluble cell adhesion molecules: possible markers of inflammatory response in arteriosclerosis. // Ann. New York Acad. Sc. — 2000. — vol. 902. — p. 320-322.
44. Thrombosis and inflammation as multicellular process: significance of cell-cell interaction. Marcus AJ., Safie LB., Broeckman MJ., et al. // Ibid. — p. 213-217.
45. Uzan G., Prandini MH., Berthier R. Regulation of gene transcription during differential of megacariocytes. // Ibid. — p. 210-212.
46. Ferstrate M., Fermilen J. Thrombosis. / Belgium, University of Leuven. — 1986. — 333 p.
47. Zimmermann M. Endothelin in cerebral vasospasm: clinical and experimental results. // J. Neurosurg. Sc. — 1997. — vol. 41, № 2. — p. 139-151.