

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение

высшего образования

«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ

Кафедра экологии и генетики

Заведующий кафедрой
д.б.н., профессор И.В.Пак

ВЫПУСКНАЯ МАГИСТЕРСКАЯ РАБОТА

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ КРОВИ У РАБОТНИКОВ АККУМУЛЯТОРНОГО
ЗАВОДА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ СВИНЦА**

06.04.01 Биология

Экологическая генетика

Выполнил работу
Студент 6 курса
Очной формы обучения

Сорокин Антон Дмитриевич

Научный руководитель
Д.б.н., профессор

Ральченко Ирина Викторовна

Рецензент
*Д.б.н., профессор,
Тюм.гос.мед.университета*

Сулкарнаева Гульнур Ахмеровна

Тюмень 2020

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|-----|
| 1. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ | 4. |
| 2. ВВЕДЕНИЕ..... | 6. |
| 3. ГЛАВА №1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВЛИЯНИЕ СВИНЦА НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА | 9. |
| 3.1. ПАТОГЕНЕЗ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ЕГО ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ | 9. |
| 3.2. ЛЕЧЕНИЕ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ | 16. |
| 3.3. ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У РАБОТНИКОВ АККУМУЛЯТОРНОГО ЗАВОДА..... | 17. |
| 3.3.1 Хронический пылевой бронхит..... | 17. |
| 3.3.2 Профессиональная бронхиальная астма (ПБА)..... | 19. |
| 4. ГЛАВА №2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 23. |
| 4.1. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАВШИХСЯ БОЛЬНЫХ..... | 23. |
| 4.2. МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ | 25 |
| 5. ГЛАВА №3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ | 27 |
| 5.1. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ЛИЦ, РАБОТАЮЩИХ НА АККУМУЛЯТОРНОМ ЗАВОДЕ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ДЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ | 27 |
| 5.1.1. Показатели крови у работающих аккумуляторного завода, имеющих в анамнезе анемию..... | 27 |
| 5.1.2. Показатели крови у работающих аккумуляторного завода, имеющих в анамнезе пылевой бронхит..... | 31. |
| 5.1.3. Показатели крови у работающих аккумуляторного завода, имеющих в анамнезе бронхиальную астму..... | 34. |
| 5.1.4. Сравнительная характеристика показателей крови у работников аккумуляторного завода | 39. |
| 6. ГЛАВА №4 ВЫВОДЫ | 43. |
| 7. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 44. |

| | |
|----------------------------|----|
| 8 .СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 45 |
|----------------------------|----|

1. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

1. АЛК – аминоклевулиновая кислота
2. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
3. АДФ – аденозинтрифосфат
4. БАВ – биологически активные вещества
5. ВТФ – взаимодействие тромбин-фибриноген
6. ДАК – динитрил азодиизомасляной кислоты
7. ДДАЛК – дельта-амино-левулиновая кислота
8. ИЛ-5 – интерлейкин
9. КП – копропорфирин
10. КТ – компьютерная томография
11. МРТ – магнитно-резонансная томография
12. МСЭК – медико-социальная экспертиза
13. ОАК – общий анализ крови
14. ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
15. ПБА – профессиональная бронхиальная астма
16. ПДК – предельно допустимая концентрация
17. РАСТ – радиоаллергосорбентный тест
18. СОЭ – скорость оседания эритроцитов
19. СД – сенсibilизация
20. ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание легких
21. ЦНС – центральная нервная система
22. ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
23. ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота
24. ВАСО – базофилы
25. ВАСО% – процент базофилов
26. EOS – эозинофилы
27. EOS% – процент эозинофилов
28. FFC – флуоресцентная проточная цитометрия
29. HGB – гемоглобин
30. HCT – гематокрит
31. LGE – иммуноглобулин E
32. LYM – лимфоциты
33. LYM% – процент лимфоцитов
34. MCV – средний объем эритроцитов
35. MCH – среднее содержание гемма
36. MCHC – среднее содержание гемма в эритроцитах
37. MPV – средний объем тромбоцитов

38. MONO – моноциты
39. MONO% – процент моноцитов
40. NEU – нейтрофилы
41. NEU% – процент нейтрофилов
42. PLT – тромбоциты
43. PDW – ширина распределения тромбоцитов
44. P-LCR – коэффициент крупных тромбоцитов %
45. PCT –тромбокрит
46. RET-He–эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах
47. RBC – эритроциты
48. RDW-SD – коэффициент анизотропных эритроцитов
49. RDW-SV – коэффициент анизотропных эритроцитов в %
50. WBC – лейкоциты

2.ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Свинец относится к группе ядовитых металлов. Всемирная Организация Здравоохранения считает свинец одним из опасных элементов, которые являются вредным как для производства, так и для окружающей среды и человека. Организм человека включает механизм адаптации под влиянием свинцовой интоксикации и это в первую очередь относится к сердечно – сосудистой системе, у которой происходит развитие стресс реакции. Развитие сердечнососудистой патологии, такой как нейроциркуляторной дистонии, миокардиодистрофии, артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца возникают как следствие воздействие патогенного влияния свинца и его соединений. [Лысенко Я.О., Кирсанкина Е.В., Оконечникова Н.С., Болотнова Т.В. 2000]. Известны единичные исследования о состоянии сердечнососудистой системы у работающих на свинцово-опасных производствах [Surovtseva V.Ju., Bolotnova T.V., Kirsankina E.V., Okonechnicova N.S., Solovyeva S.V. Berlin, 2000].

Универсальным механизмом ответной реакции организма по современным представлениям на влияние производственных стрессо-генных моментов считается активация реакций перекисного окисления липидов [Болотнова Т.В., Лысенко Я.О., Кирсанкина Е.В.2001, Ральченко, Чепис М.В, Умутбаева М.К., 2014]. Снижение функциональной активности органов и систем с эффектами дезинтеграции или адаптивной реакции организма характерно для влияния производственных факторов на организм. Во многих исследовательских работах авторов, показана роль системы антиоксидантной защиты в клеточно-мембранных механизмах привыкании к промышленному влиянию свинца [Болотнова Т.В., Кирсанкина Е.В., Лысенко Я.О, 2001, Ральченко И.В., Галян С.Л, 2015]. Производство, связанное с переработкой токсических веществ, воздействуя на организм, способствует нарушению на клеточном уровне, вызывая изменения клеток и их клеточных мембран, и оказывает влияние на реологические свойства крови. В развитии состояния

адаптации, дезадаптации и патологии внутренних органов играют важную роль мембранные механизмы [Кирсанкина Е.В., Болотнова Т.В. 2003]. «Переокисление липидов - антиоксидантная защита» возникает в результате накопления токсических веществ в структуре клеточных мембран. [Fischbach F.T., Dunning M.B. 2008.]. Комплекс мероприятий направленный при изучении систем организма позволяет разработать профилактические меры, направленные на предупреждение вредного воздействия свинца на организм. В связи с этим, цель нашего исследования явилось изучение влияния свинцовой интоксикации на показатели крови у работников аккумуляторного завода. Для достижения цели, мы поставили следующие задачи:

Задачи исследований:

1. Освоить методику изучения показателей крови методом проточной цитометрии.

2. Изучить у работников аккумуляторного завода, страдающих анемией, пылевым бронхитом, бронхиальной астмой.

❖ «общие показатели крови

❖ Показатели лейкоцитарной формулы

❖ показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза

3. Провести сопоставление показателей у пациентов исследуемых групп.

Основное положение, выносимые на защиту дипломной работы:

У пациентов, работающих на аккумуляторном заводе, с анемией, пылевым бронхитом и бронхиальной астмой наблюдается изменения лабораторных показателей крови, что необходимо учитывать при приеме на работу и проведению периодических медицинских осмотров.

3 ГЛАВА 1 .ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВЛИЯНИЕ СВИНЦА НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА

3.1 ПАТОГЕНЕЗ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ЕГО ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ

Появление зернистых эритроцитов и анемии способствует гематологический симптом – ретикулоцитоз. В итоге развивается гипохромная гиперсидеремическая сидеробластная анемия. Тяжесть отравления зависит от гипохромной анемии. В сыворотке крови имеется повышенный и нормальный уровень железа. Нарушениям биосинтеза порфиринов и гема принадлежит основная роль в патогенетических механизмах. Порфириновый обмен обнаруживается до анемического синдрома и по мере усиления нарастают. Летальная доза свинца — 0,5 грамма, хронические процессы возникают при поступлении 0,0005 г/сутки. Вещество закрепляется в организме и разносится по эритроцитам в ткани центральной нервной системы, почек, печени. Около 90% металла депонируется внутри костей. Непосредственное токсическое действие обусловлено формированием связей между ионами свинца и центрами, отвечающими за образование тех или иных ферментов. Блокируется выработка гексокиназы, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, нарушается цикл трикарбоновых кислот [Доника А.Д., 2000]. Образование белка в печени, миокарде и сосудистой стенке снижается. Происходит торможение синтеза порфобилиногена, что приводит к повышению концентрации свободного порфирина, появлению в моче копропорфирина, ДАК. У пострадавшего развивается анемия, вызванная нарушением процесса митотического деления созревающих клеток крови. Отмечается дефицит витаминов, что способствует

расстройствам деятельности всех систем организма.
[<https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/urgent/plumbism>].

Изменения нервной системы в легкой форме способствует развитию астенического или астеновегетативного синдромов, следовательно, возникают расстройства ЦНС и вегетативных отделов. Изменения реологических свойств крови часто развиваются в начальных стадиях астенического синдрома. Больные отмечают общую слабость, повышенную раздражительность, быструю утомляемость, легкое головокружение, головную боль, снижение памяти и трудоспособности. В отдельных случаях беспокоят боли в конечностях. Зачастую снижается реакция кожного и зрительного анализаторов. Отмечается отсутствие пилomotorный рефлекса и наблюдается (брадикардия, заторможенный дермографизм). Тремор пальцев вытянутых рук, языка, век отмечается в тяжелых случаях. Повышаются сухожильные рефлексy. Сочетание функциональных расстройств ЦНС с другими признаками интоксикации вызывает развитие полинейропатии. Различают формы (свинцового) полиневрита чувствительные, двигательные и смешанные. Если латентно протекающая умеренная интоксикация – это чувствительная форма полиневрита. Возникают нерезкие боли и чувство слабости в руках и ногах [Марченко Д. В., 2008]. При осмотре болезненность по ходу нервных стволов, при пальпации гипотрофия мышц конечностей, особенно дистальных отделов. При двигательной форме отмечаются более грубые изменения, при которой развиваются парезы и параличи. Часто поражается группы разгибателей кистей и пальцев рук, реже - сгибателей. При этом отмечается отсутствие чувствительности, болевых ощущений, симметрия поражения. При тяжелой форме отравления свинцом развивается смешанная генерализованная форма полиневрита. Для этой формы характерно развитие тетрапарезов, расстройство чувствительности, которая сопровождается сильными болями в конечностях. Энцефалопатия это один из тяжелых симптомов интоксикации свинцом, при котором развивается стойкие органические поражения ЦНС астенические

нарушения. Одним из признаков энцефалопатии является асимметрия иннервации черепных нервов, в результате чего возникают нарушения координации движения в руках и ногах, поражение зрительных нервов, нарушения речи. Инфаркт мозга как результат перепадов сосудистого давления с развитием различных параличей и другими неврологическими нарушениями – возникают при выраженных формах энцефалопатии. Изменения органов пищеварения при хронической интоксикации свинцом характеризуются: свинцовой каймой по краю десен возникает при отложении сернистых соединений свинца. Свинцовая колика одно из тяжелых синдромов поражения желудочно-кишечного тракта. Возникает как при латентно протекающих, так и при выраженных изменениях крови и нервной системы. Характеризуется резкими болями в области подчревного сплетения, стенка напряжена, язык обложен. Спастико-атонических признаки в кишечнике находят на рентгеновских снимках. [Н. А. Мухин и др. ГЭОТАР-Медиа, 2016].

Свинец относится к классу высоко опасных веществ по степени воздействия на живые организмы наряду с мышьяком, ртутью, кадмием, цинком. Способностью свинца накапливается в организме при своей токсичности, вызывает определенные страхи при последующих поражениях органах человека. С продуктами питания в организм человека попадает от 40 до 70% свинца, также большая часть свинца попадает с атмосферным воздухом, при курении, с питьевой водой, загрязненной свинцом почвы, кусочков, свинец содержащей краски. Основной источник поступления непосредственно в организм человека продовольственное сырье, которое загрязнено свинцом почвы. Содержание свинца в питьевой воде в различных стран мира колеблется от 1-60 мкг/л. Система крови активно участвует в сохранении гомеостаза организма, и поэтому изменения в системе крови, возникающие в результате интоксикации тяжелыми металлами, могут повлиять на работу многих органов и систем. Окисление жирных кислот, регулируемое через кровь белковый,

липидный и углеводный обмен угнетаются под действием свинца. [Капустник В.А., Калмыков А.А., Прохоренко В.Л., Балагова Л.П. 2010].

Снижению содержания общего белка и его фракции - альбумина при интоксикации свинцом происходит в результате снижение синтетических процессов крови. Повышенный распад белков и растущие показатели продуктов распада обмена белков - креатинина, мочевой кислоты и мочевины вызываются небольшими дозами ацетата свинца. Тяжелые металлы и их соли, так как могут мигрировать и накапливаться в организме человека и животных сохраняются в объектах окружающей среды, создают экологические и медицинские риски вызывают изменения в органах и тканях, приводят к осложнению соматической патологии. [Cotington E.M., Matthws K.A., Talbot D et al.1986]. К ядам политропного действия можно отнести свинец и то, как он распространяется на различные звенья и системы крови и ткани. Активность функций, повышение лейкоцитов, характер их гибели недостаточно изучено при отравлении свинцом. И так определено, воздействие ацетата в средней негативно влияет на характер лейкоцитов, увеличивает число погибших лейкоцитов, сопровождается все гомеостазом крови и процессом разложения.

3.2 ЛЕЧЕНИЕ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Тактика лечения направлена на уменьшение клинических проявлений интоксикации с нормализацией лабораторных показателей. Основным моментом в лечении свинцовой интоксикации является выведение избытка свинца из организма. С этой целью назначаются комплексообразующие препараты или комплексоны, которые связывают ионы металлов и выводят их из организма. Когда комплексоны связывают металл, то образуется стойкое неионизирующее соединение, которое нейтрализует токсические свойства металла. Наиболее часто используют натрия кальция эдетат и кальция тринатрия пентетат. При лечении заболевания сатурнизма используют пенициламин. Натрий, кальций эдат с цианокобаламином и пиридоксином назначаются при курсе свинцовой анемии. Когда длится астенический синдром, эффективны гидротерапия, витамины группы В, малые дозы транквилизаторов, внутривенное вливание глюкозы с аскорбиновой кислотой, курортное лечение. [<https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/urgent/plumbism>].

3.3 ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У РАБОТНИКОВ АККУМУЛЯТОРНОГО ЗАВОДА

3.3.1. Хронический пылевой бронхит

Профессиональное заболевание респираторного тракта, возникающее при продолжительном вдыхании производственной пыли и приводящее к атрофическим и склеротическим изменениям стенки трахеи и бронхов. [Julius M., Harburd E., Cottington E.M., Johnson E.H. 1986]

При вдыхании смешанных видов пыли возникают пылевые бронхиты. Данные заболевания возможны у людей, имеющих контакт с фиброгенными (содержащие диоксид кремния), видами пыли. Клинические критерии характерные для пылевого бронхита: выделение мокроты в течение 3-х мес. не менее, и в течение 2 лет, кашель, при этом исключаются другие заболевания легких и верхних дыхательных путей. Воспалительный процесс, при котором преимущественно имеет место поражение диффузного характера, бронхиального дерева с периодическими обострениями имеет место при хроническом бронхите. Потенциально опасные профессии: металлурги, элеваторщики, производители цемента, шахтеры. Потенциально опасные сферы: машиностроение, сельское хозяйство, литейное производство.

Усугубляет влияние следующие особенности: факторы производственной среды (метеофакторы), вирусные инфекции, низкое социальное положение) и климат. [Dressler W.W.1990]. Хронический пылевой бронхит – форма хронического бронхита. Особенности этой болезни: медленно усиливающийся кашель, скудная мокрота, изменения общего состояния тела. Интересным считается заболевание тем, что характерна пыль. Некоторые виды пыли (растительной, минеральной), оказывают инфекционное воздействие, нарушение бронхиальной проходимости. Развитию процесса и прогрессирование данного заболевания способствует, дыхательная

недостаточность, эмфиземы легких. Имеются изменения показателей в период обострения (умеренное повышение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз). Бывают вспышки пневмоний, наблюдается пневмофиброз. Бронхоэктаз способствует бронхиальной проходимости инфекциям [А.Ш. Бышевский, В.Н.Кожевников, 1986] У пылевого бронхита всегда прогрессирующее течение, которое ведет к трудоустройству лиц нерационально, острые пневмонии, лечебно-оздоровительные профилактики.

3.3.2. Профессиональная бронхиальная астма (ПБА)

Одно из заболеваний дыхательной системы, которое носит хронический характер. Заболевание характеризуется нарушением дыхания со свистом в груди и кашлем, гиперактивностью и обструкцией бронхов. ПБА может быть по развитию патогенеза иммунологической и неиммунологической. Механизм развития ПБА зависит от многих причин. Иммунологическая ПБА вызывается как высокомолекулярными, так и низкомолекулярными соединениями [Bradford-Hill A.V., 1965]. К таким соединениям можно отнести пыль табака, кофейных зерен, белки злаковых, сои, канифоль, пектилаза, детергенты и другие соединения. Во всех этих случаях участие IgE четко не подтверждается. [Кузник Б.И. 2001]. Соединения, используемые в производстве защитных покрытий, полиуретана, аэрозолей являются значимыми в этиологическом факторе развития ПБА. Ринит, конъюнктивит, бронхиальную астму вызывают никель, хром, соли [Bozhko A.P, 1994].

В связи с вышеизложенным, исследования показателей крови у работников аккумуляторного завода имеет большое практическое значение, т. к, данная категория пациентов в течение своей трудовой деятельности, подвергаются воздействию свинца, который стимулирует образование анемии, пылевого бронхита и бронхиальной астмы.

4. ГЛАВА № 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАВШИХСЯ БОЛЬНЫХ

В данной работе проводили исследование рабочих Тюменского аккумуляторного завода, с возрастом от 30 до 60 лет. В исследовании были взяты 45 человек, которые контактировали со свинцом и 15 здоровых добровольцев. Вредным фактором являлся свинец, концентрация его превышала ПДК, физическое напряжение, влажность воздуха. Обследование пациентов проводили в пульмонологическом отделении областной клинической больницы №1. Диагноз ставился на основании жалоб, анамнеза, а также лабораторного и функционального обследования. У больных были выявлены анемия средней и тяжелой степени, пылевой бронхит и бронхиальная астма. У здоровых добровольцев нарушений не наблюдалось. Пробы крови брали на 1-2 сутки. Отборы проводили утром, при наличии суточной активности гемостаза и свободно-радикальных процессов в частности. Взятие крови происходило вакуумной техникой. [Olson JD, Arkin CF, Brandt JT, et al. 1998], концентрацию в плазме фибриногена ВТФ [Turi DC, and Peerschke EI. 1986], - смотрели спектрофотометрически. [Thijssen M.A. 2005] Ускорение ВТФ характеризуется количеством тромбоцитов в периферической крови. Агрегацию тромбоцитов изучали с помощью агрегометра. В качестве индуктора использовали АДФ в концентрации $2,5 \times 10^{-5}$ моль/л. Использовался метод светопропускания плазмы по динамике образующихся агрегатов. [P.Venditti, De T.Leo, Di S.Meo 1997, Ральченко И.В., Чепис М.В., Ральченко Е.С., 2016].

Степень достоверности. В работе были использованы современные методы биохимических и гематологических исследований, адекватные цели работы и поставленным задачам. Достоверность и обоснованность результатов

подтверждается результатами статистического анализа полученных данных.

4.2 МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

В гематологическом анализаторе ХТ-2000i используется уникальная технология флуоресцентной проточной цитометрии (FFC). В ходе FFC определяется размер клеток с содержимым ДНК и РНК. В результате мы получаем дифференциацию лейкоцитов. Частота проверки и время обработки сокращается благодаря специфическому мечению флуорохромами. ХТ-2000i объединяет количественный и качественный (дополнительно с использованием ХТ-2000i RET Master) анализ ретикулоцитов и, таким образом, дает истинную картину, стоящую за диагнозом анемии, а также информацию о состоянии эритропоэза. Кроме того, анализатор позволяет выполнять истинный количественный подсчет незрелых гранулоцитов, а гидродинамическая фокусировка обеспечивает высокую точность в отношении параметров эритроцитов и тромбоцитов [Wu К.К. 2005]. Показано, среднее значение лейкоцитов и лейкоцитарной формулы не зависят от половой принадлежности. Общеклиническое исследование крови - подсчет лейкоцитов и эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитарной формулы, имеют диагностическое значение. Состояние пациента, клинику и эффективность от лечения, оценивают показатели крови. Критерии исключения пациентов: беременность, аллергия, изменение показателей крови, наличие острых и вирусных инфекций. [Медицина и охрана здоровья 2001: Матер. Междунар. симпозиума. Тюмень, 2001, Болотнова Т.В., Кирсанкина Е.В., Семенова Л.Г. 2002]. При исследовании использовали систему подачи образцов и первичной пробирки. [<https://www.sysmex.ru/produkty/product-singleview/xt-2000i-1087.htm>]

5. ГЛАВА № 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

5.1. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ЛИЦ, РАБОТАЮЩИХ НА АККУМУЛЯТОРНОМ ЗАВОДЕ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ДЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ

5.1.1. Показатели крови у работающих на аккумуляторном заводе, имеющих в анамнезе анемию

По данным исследования установлено, что для работающих с анемией наблюдается снижение общего количества лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, повышение общего количества тромбоцитов, увеличение их в объеме, а также снижение активности лейкоцитарной формулы. Анемия характеризуется снижением в крови количества эритроцитов и снижением уровня гемоглобина, что приводит к нарушению снабжения кислородом всех органов и тканей организма. Причиной анемии может считаться недостаток в организме железа, что влечет за собой недостаток гемоглобина и, как следствие, недостаточное снабжение организма кровью.[Stokes L, Letz R, Gerr F, Kolczak M, McNeill FE 1998]. Эритроциты обладают свойством изменять свою форму, проходя через капилляры малого диаметра. Клетки распластываются, закручиваются в спираль. Пластичность эритроцитов зависит от различных факторов, в том числе от строения мембраны эритроцита, от вида, содержащегося в нём гемоглобина, от цитоскелета. Синтез гемоглобина начинается в эритроидных предшественниках на этапе образования эритропоэтин-чувствительной клетки. При напряжении эритропоэза (гемолиз, кровотечение) в крови взрослого человека может появляться некоторое количество гемоглобина. Развивающаяся при сатурнизме анемия по комплексности и специфичности обуславливающего ее механизма занимает особое место. У пациентов, работающих на аккумуляторном заводе, свинец нарушает синтез гемоглобина на всех трех основных уровнях этого процесса:

угнетает синтез гема, соединение железа с протопорфирином и синтез глобина. Влияя на синтез гема, ингибированием активности отдельных, богатых сульфгидрильными группами митохондриальных ферментов, таких как, дегидраза дельта-амино-левулиновой кислоты (ДДАЛК) и гемсинтетаза, свинец обуславливает нарушение метаболизма порфиринов. Гематологические признаки определяет анемия, которая носит гипохромный и слегка микроцитный характер. Отмечается наличие точечно-базофильных эритроцитов. Показатель частоты последних не связан с интенсивностью воздействия токсического вещества. Число ретикулоцитов повышено, в частности при резко развившемся отравлении. На мазках периферической крови обнаруживаются также нормобласты, эритроциты с тельцами Жолли или кольцами Кабо. [Болотнова Т.В., Кирсанкина Е.В., Лысенко Я.О. 2002]. В костном мозге наблюдается эритроидная гиперплазия. В отдельных случаях отмечено наличие многоядерных эритробластов или кольцевых сидеробластов. Продолжительность жизни эритроцитов несколько меньше. Интенсивность и скорость обмена железа плазмы занижены. Наблюдается рост показателя выделения желчных пигментов. Отмеченные аспекты могут подсказать мысль о неэффективности эритропоэза. По мнению отдельных авторов, анемию, вызываемую отравлением свинцом можно отнести к группе сидеробластической анемии. Уточнению диагноза способствуют обнаружение высокого показателя выделения АЛК и копропорфирина III с мочой (тест разборки) и нормальной концентрации свинца в крови и моче. При скрытом отравлении, когда наличие токсического вещества в крови и моче не выявлено, постановке диагноза способствует исследование протопорфирина эритроцитов, при этом нормальный уровень исключает возможность отравления. Определение свинца в моче после введения стандартного количества ЭДТА - еще один способ уточнения диагноза [J.A.Wiktorska, A.Lewinski, E.Sewerynek 2005]. После введения комплексонов (БАЛ, ЭДТА) отмечается быстрая нормализация нарушенного метаболизма порфиринов, однако продолжительность жизни эритроцитов восстанавливается лишь после замены

неполноценных эритроцитов нормальными формами. Показатель гемоглобина нормализуется спустя несколько недель после назначения лечения.

Следовательно, ряд химических веществ, оказывающих токсическое влияние на красную кровяную клетку обуславливают гемолитический эффект различными механизмами. Соединения бензола и толуола вызывают метгемоглобинемию и гемолиз, а иногда и аплазию, определяя развитие процесса относительной костномозговой недостаточности. В последнем случае анемия, хотя и представляется как результат гемолитического процесса, тем не менее, не сопровождается численным ростом ретикулоцитоза. Ретикулоцитоз выявляется лишь после прекращения воздействия токсического вещества и восстановления костномозговой способности вырабатывать клетки, пропорционально интенсивности анемии. Выявление механизма, определяющего расщепление крови путем токсических веществ, составляет решающий этап в процессе уточнения терапевтического подхода. Так, например, выявление телец Гейнца подсказывает мысль о возможной анемии под влиянием окисляющих метгемоглобинизирующих токсических веществ, или о наличии скрытого недостатка Г-6-ФД и тем самым дает соответствующее направление в исследовании. Кроме того у пациентов наблюдается активация процессов свертывания крови, о чем говорят количество и форма тромбоцитов, т.е. наблюдается склонность к гиперкоагуляции.

5.1.2. Показатели крови у работающих на аккумуляторном заводе, имеющих в анамнезе пылевой бронхит.

У работников аккумуляторного завода с пылевым бронхитом наблюдаются изменения лабораторных показателей крови. Увеличение общего

количества лейкоцитов, снижение общего количества эритроцитов, гемоглобина, что согласуется с пациентами на фоне анемии. При этом наблюдается уменьшение размера эритроцита, нейтрофильный лейкоцитоз, умеренное повышение СОЭ. Что касается системы гемокоагуляции, то выявлен рост общего количества тромбоцитов с увеличением их объема, что опять говорит о склонности к внутрисосудистому свертыванию крови. Анализируя литературные источники, показано, что при пылевом бронхите обнаруживается тенденция к атрофическим и склеротическим изменениям в бронхах. Далее идут изменения бронхиальных желез, дискинезия сегментарных бронхов, деформация бронхиального дерева, в итоге заболевание прогрессирует. Появляется дискинезия бронхов, что еще больше усложняет обструкцию. Обструкция бронхов формирует эмфизему, а последняя развивает дыхательную недостаточность. Далее присоединяется инфекция, с ведущей ролью в поддержании процесса. Патогенная микрофлора и лейкоцитарная нейтрофилия, приводят к увеличению протеаз и эластаз. Избыток эластаз и ингибитора $\alpha 1$ ведет к дисбалансу между протеазами и антипротеазами. При бронхите состав крови меняется, в первую очередь изменяется уровень лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – эти показатели являются самыми первыми, которые реагируют на появление инфекции или воспалительные процессы в организме, что и показано в наших исследованиях. Нами определено, что их количество значительно повышается. При бронхите в первую очередь реагируют лейкоциты, которые являются самыми главными агентами иммунной системы при борьбе с различными вирусами и бактериями. Организм синтезирует их в большом количестве, чтобы они интенсивно боролись с патологическими микроорганизмами [Turner R. 2005]. Инфекция, попадая в организм, вызывает ответную реакцию у лейкоцитов. Эритроциты отвечают за перенос кислорода по всему организму, а также процессы окисления. Эритроциты регулируют водно-солевой, кислотно-щелочной и ионный баланс в крови. Также они участвуют в координации свертывающих функций. Пониженное количество эритроцитов в наших исследованиях,

указывает на анемию и недостаток витамина В в организме. Однако чтобы понять глубину инфекционного процесса, мы изучали лейкоцитарную формулу. Мы определили, что пациенты, находящиеся в отделении пульмонологии областной клинической больницы, имеют пылевой бронхит в острой форме, о чем свидетельствуют результаты лейкоцитарной формулы (нейтрофильный лейкоцитоз).

4.1.3. Показатели крови у работающих аккумуляторном заводе и имеющих в анамнезе бронхиальную астму.

У пациентов с бронхиальной астмой в периферической крови обнаруживается лейкоцитоз за счет лимфоцитов. Увеличение количества гемоглобина, эритроцитов, рост активности тромбоцитов, что говорит о наклонности к активации свертывания. По литературным данным, профессиональная бронхиальная астма, не является специфическим профессиональным заболеванием, но все же отделена в самостоятельную нозологическую форму, потому что по этиологическим признакам связана с влиянием определенных производственных факторов. Значительная вариабельность частоты болезни зависит от характера действующего профессионального фактора, его природы и свойств, уровня запыленности, а также от индивидуальных свойств организма: состояния его защитных систем, генетической предрасположенности, табакокурения, перенесенных воспалительных заболеваний органов дыхания.

В наших исследованиях резкий подъем объема эритроцитов и гемоглобина говорит о возникновении агрессии со стороны болезни и процветании недостаточности внешнего дыхания, что согласуется с литературными данными [Reeve T.2000]. Об аллергическом происхождении заболевания говорит резкий подъем количества эозинофилов вверх. Эозинофилия проявляется перед началом приступов и обострением. Особую выраженность она приобретает при учащенных удушливых приступах астмы.

На стадии «затишья» эозинофилия не обнаруживается. СОЭ имеет нормальные значения, а повышенные его характеристики свидетельствуют о наличии инфекционных болезней. Кроме увеличения СОЭ об инфекционном поражении в нашем исследовании, говорят скудность количества эозинофилов, повышенный объем лимфоцитов и рост нейтрофилов, моноцитов.

Мы объясняем полученные результаты, следующим анализом литературных данных. Известно, что аллергические цитотропные антитела присоединяются к Fc-рецепторам тканевых базофилов и после образования иммунного комплекса с аллергеном или гаптеном на поверхности мембраны клетки-мишени возбуждают систему циклических монофосфатов цитоплазмы. В активированной клетке происходит усиление высвобождения биологически активных веществ (БАВ) из гранул и синтез новых субстанций с последующим их высвобождением. В межклеточное вещество диффундируют хемотаксические факторы для тромбоцитов, эозинофилов, ПГ и др., продукты арахидоновой кислоты, гистамин, гепарин, МРС-А и другие БАВ. Привлеченные в очаг аллергического воспаления эозинофилы ослабляют патохимический эффект активированного тканевого базофила, но не предотвращают все нежелательные эффекты. В результате развивается спазм гладкой мускулатуры бронхов и приступ удушья. В наших исследованиях, наблюдается рост активности тромбоцитов, что также согласуется с мнением многих авторов. Известно, что агрегация тромбоцитов способствует развитию отека, который в ткани легких, богатой капиллярами клинически не проявляется. Реагины, индуцирующие аллергический бронхоспазм, при воздействии полных антигенов в основном представлены антигенами класса IgM и IgG. При воздействии гаптенов (химических аллергенов) преобладают цитотропные антитела класса IgG, но антигаптенные реагины могут быть представлены и антителами класса IgE.

Известно, что воздушная среда работников аккумуляторного завода, кроме аллергенов, содержит вещества раздражающего действия (растворители,

кислоты, щелочи, пары и газы токсических веществ), что приводит к воспалению слизистой оболочки бронхиального дерева, ее атрофии, усиленному поступлению в кровь тканевых метаболитов, стимулирующих продукцию аутоантител. Активация продукции аутоантител может быть следствием сенсibilизации к микрофлоре бронхов, имеющей ряд общих с тканями человека антигенов и, следовательно, противомикробные антитела могут быть аналогами противотканевых антител. А развитию инфекционно-воспалительных процессов в бронхиальном дереве больных профессиональной бронхиальной астмой способствуют атрофические процессы в слизистой оболочке, ведущие к дефициту секреторного компонента, необходимого для проникновения IgA в просвет бронхов, усугубляющие угнетение местного иммунитета.

Также известно, что в патогенезе профессиональной бронхиальной астмы, протекающей по типу астматического бронхита, преобладают комплемент зависимые реакции. Отсутствие типичных приступов удушья и особенности функционального состояния лимфоцитов предполагает отсутствие реактинового типа аллергии. С этим согласуется и меньшая выраженность сенсibilизации к промышленным аллергенам. При этом варианте, возможно, принимают участие и неиммунные механизмы, например, гистаминлиберирующий эффект токсических веществ или индукция ими альтернативного пути активации системы комплемента. При профессиональной бронхиальной астме клеточная инфильтрация соединительной ткани собственного слоя слизистой оболочки, нередко сочетающаяся с инфильтрацией эпителиального пласта, включает лимфоциты, плазмоциты, гистиоциты, полинуклеарные лейкоциты, реже клетки с ацидофильной зернистостью. Отличительной особенностью является также формирование периваскулярных инфильтратов с мононуклеарным клеточным профилем, и грануляционных изменений слизистой оболочки периваскулярного генеза. [

R.W.Niessen, F.Rezaee, P.H. Reitsma e.a 1996]

4.1.4 Сравнительная характеристика показателей крови у работников аккумуляторного завода

При сравнительных характеристиках показателей крови в трех группах методом проточной цитометрии обнаружено, что более глубокие поражения дыхательной системы имеет бронхиальная астма, о чем говорит лейкоцитоз, склонность к активации свертывания и хронизация данного воспалительного процесса. У пациентов с анемией наблюдается падение количества эритроцитов и гемоглобина, о чем свидетельствует поставленный диагноз. У пациентов с бронхиальной астмой обнаруживается увеличение общего количества тромбоцитов и укрупнение их в размерах, что говорит о склонности к гиперкоагуляции. У пациентов всех групп наблюдается лейкоцитоз, с увеличением количества лимфоцитов и моноцитов.

Представленные нами данные, мы можем объяснить следующим образом: Свинец тормозит активность аминолевулиновой кислоты, декарбоксилазы копропорфирина и гемсинтетазы (блокируя сульфгидрильные группы), которая регулирует соединение двухвалентного железа с протопорфирином, что приводит к увеличению содержания свободного (не использованного в синтезе гемма) протопорфирина в эритроцитах и железа в сыворотке крови и эритроблестах костного мозга. Поэтому под воздействие свинца у пациентов развивается гипохромная, гиперсидеремическая, сидероахристическая (эритроциты содержащие железо) сидеробластная анемия, о чем свидетельствуют представленные нами показатели. Непосредственное действие свинца на эритроциты – нарушение морфофункциональных структур эритробластов и зрелых форм, приводящее к снижению жизнеспособности эритроцитов, сокращению их жизни.

Эволюция хронического бронхита заключается в последовательной смене гипертрофических нарушений бронхов атрофическими изменениями, с дальнейшим развитием катарального деформирующего бронхита. Распространение воспалительных изменений на дистальные отделы бронхиального дерева сопровождается нарушением выработки поверхностно-активного вещества — сурфактанта, что приводит к развитию бронхоспазма и вызывает возникновение тяжелого осложнения — ХОЗЛ и обструктивной эмфиземы легких. В данной групп пациентов наблюдаются изменения всех лабораторных показателей крови.

Самый сильный лейкоцитоз наблюдался у пациентов с бронхиальной астмой. Этому способствуют известные нам факторы риска. В целом различают 4 фактора риска профессиональной бронхиальной астмы: 1. Наличие атопии (предрасполагающий фактор риска) 2. Наличие генетической предрасположенности (предрасполагающий фактор риска) 3. Контакт с профессиональным астмогеном на рабочем месте (этиологический фактор риска) 4. Табакокурение (способствующий фактор риска).

Следовательно, у работников аккумуляторного завода в процессе трудовой деятельности развиваются профессиональные заболевания, такие как анемия, пылевой бронхит и бронхиальная астма. Лабораторные показатели крови у пациентов под воздействием свинца отличаются от группы добровольцев. Основными изменениями являются: рост количества лейкоцитов, снижение количества эритроцитов, гемоглобина, склонность к тромбообразованию, которая проявляется по всех группах пациентов.

6. ВЫВОДЫ

1. Методика проточной цитометрии определения функциональных показателей крови у лиц, работающих на аккумуляторном заводе, является информативной и может быть использована для характеристики состояния лиц с профессиональными заболеваниями на основе свинцовой интоксикации.
2. У всех исследуемых групп пациентов изменяются лабораторные показатели крови, по сравнению с контрольной групп, наблюдаются: анемия, лейкоцитоз, гемоглобинопатия.
3. У пациентов с профессиональными заболеваниями отмечается изменение качественной характеристики лейкоцитарной формулы, увеличение в процентном содержании микро и макрофагов (нейтрофилов и моноцитов)
4. Для всех групп пациентов характерна активация внутрисосудистого свертывания крови, о чем говорит увеличение количества тромбоцитов и их размеров, что говорит о склонности к ДВС-синдрому.

7. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании выше изложенного, мы рекомендуем проводить периодические осмотры. Сроки периодических осмотров зависят от характера производства и видов работ со свинцом и его соединениями. При приеме на работу основываться на противопоказаниях, таких как: заболевания крови; заболевания органов дыхания и сердечнососудистой системы.

8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Артамонова В.Г., Мухин Н.А. Эпидемиологические исследования и оценка профессионального риска при профессиональных заболеваниях: Профессиональные болезни: Монография – Медицина, 2004. – 480 с.

2.Артамонова В.Г., Шаталов Н.Н. Профессиональные болезни: Монография: – Медицина, 1996. – 432 с.

3.Ахметова В.Ф. Органические психические расстройства при хронической свинцовой интоксикации. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Алматы, 2010. – 28 с.

4.Ашбель С.И., Рашевская А.М. Профессиональные отравления. Медгиз, 1963. – 213с.

5.Бабанов С.А. Клинико-иммунологические особенности, факторы риска и прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре Среднего Поволжья. Автореф. дис. Д-ра мед. наук. – Самара 2008. – 40 с

6.Бабанов С.А. Оценка состояния центральной гемодинамики и прогнозирование развития хронического легочного сердца при пылевых заболеваниях легких// Медицинская наука и образование Урала. - №2. – 2016. – с. 6-12.

7.Бабанов С.А., Будащ Д.С. Факторы гуморального иммунитета и фибронектин при заболеваниях легких. – 2016. –. 120 с

8.Болотнова Т.В., Кирсанкина Е.В., Лысенко Я.О. Медико-биологический мониторинг – эффективный метод профилактики неблагоприятного

воздействия свинца в условиях Севера экологические проблемы здоровья человека на Севере // Сб. науч. трудов. – Сургут, 2002 – Ч.1. – С. 151-154

9.Болотнова Т.В., Кирсанкина Е.В., Семенова Л.Г. Состояние сердечно-сосудистой системы у рабочих аккумуляторного производства при проведении медико-биологического мониторинга // Профессия и здоровье: Матер. I Всерос. Конгресса. – Москва, 2002 – С. 48-50

10.Болотнова Т.В., Лысенко Я.О., Кирсанкина Е.В. Биологический мониторинг как эффективный метод диагностики и профилактики токсической анемии у рабочих, подвергающихся воздействию свинца // Среда обитания и здоровье населения: Матер. Всерос. научно-практич. конференции. – Оренбург, 2001 – Т.1, С. 69-70

11 Биндюк Т.Я. О. В. Бессчетнова. О.В.Профессиональные болезни: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений, обучающихся по специальности 033300 «Безопасность жизнедеятельности», 2007. – 128 с

12.Бышевский А.Ш.. Свертываемость крови при реакции напряжения / А.Ш.Бышевский, В.Н.Кожевников // Свердловск: Средне-Уральское книжное издательство. – 1986. – 172 с.

13. Доад А.Д. Основы современной токсикологии свинца: механизм действия, клиника отравлений, профилактика и принципы лечения/Автореф. Канд дис, 2009 г – 23 с

14. Костюк И.Ф., Калмыков А.А., Бязрова В.В., Нагорная Е. П Диагностические критерии профессионального бронхита и хронического обструктивного заболевания легких при наличии сопутствующей артериальной гипертензии // Ж. Мир медицины и биологии. – 2012. С 69-69

15. Коган Е.А. .Интерстициальные болезни легких. - 2007. 416 с.

16. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. Чита: Поиск. - 2001. - 383 с

17. Лысенко Я.О., Кирсанкина Е.В., Оконечникова Н.С., Болотнова Т.В. Роль свободнорадикального окисления липидов в развитии и прогрессировании токсической анемии у высокостажированных рабочих аккумуляторного производства // Перспективы развития амбулаторно-поликлинической помощи в 21 веке: Матер. региональной научно-практ. конференции. – Тюмень, 2000 – С. 53-54.

18. Марченко Д. В. Охрана труда и профилактика профессиональных заболеваний \: учеб. пособие / Д. В. Марченко. -Ростов н/Д: Феникс, 2008.150 с

19. Мухин Н.А., Косарев В.В., Бабанов С.А., Фомин В.В. Профессиональные болезни. ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 512 с

20. Ральченко И.В, Галян С.Л., Шаповалов П.Я. Умутбаева М.К. Тетерина Е.А. Ральченко Е.С. Антибиотики и их влияние на коагуляционное и тромбоцитарное звенья гемостаза // Журнал Современные проблемы науки и образования .№3, 2015 год (электронный научный журнал)

21. Ральченко И.В. Чепис М.В., Умутбаева М.К. Прокоагулянтная активность тромбоцитов при активации липопероксидации // Материалы конференции с международным участием «Современная фармация: образование, наука, бизнес». 2014. С 208-209

22. Ральченко И.В., Чепис М.В., Ральченко Е.С. Влияние различных концентраций АДФ на агрегацию тромбоцитов \Материалы конгресса «Человек и лекарство» Тезисы докладов. 2016. С. 96-96

23. Соловьев В.Г., Полякова В.А., Ельдецова С.Н и др. Витамины в профилактике ДВС - синдрома различного происхождения // Физиол. и патол. перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза, в Сб. научн. тр. - Полтава, 1992 г. -С.78

24. Чучалин А.Г. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. М.: ГЭОТАРМ, 2015; 792 с.
25. Bozhko A.P. Importance of thyroid hormones in the realization of the protective effects of cold adaptation / A.P.Bozhko, I.V. Gorodetskaia // Patol. Fiziol. Eksp. Ter. – 1994. – 4. – P. 29-32
26. Bradford-Hill A.B. The environment and disease: association and causation – 1965. Vol. 58. P.295-300.
27. Chen J. Tissue factor – A Receptor Involved in the Kontrol of Cellular Properties, Including Angiogenesis / J.Chen, S.Bierhaus, S.Schiekofer e.a. // Thromb.and Haemost. – 2001. – 86. – 1. – P.334-345
28. Cotington E.M., Matthws K.A., Talbot D et al. Occupational stress, suppressed anger, and hypertension – 1986. P.249-260.
29. Doll.R., Hill A.B. Risk factors in cancer pulmonary – 1964. P.1399-1410
30. Dressler W.W. Education, lifestyle and arterial blood pressure – 1990. P.515-523.
31. Eder K. Plasma thyroxine and cholesterol concentrations of miniature pigs are influenced by thermally oxidized dietary lipids / K.Eder, G.I.Stangl // J. Nutr. – 2000. – J. – 130. – 1. – P. 116-121
32. Fischbach F.T., Dunning M.B. A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests, 8th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 1344 p.
33. Galbusera M. Activation of porcine endothelium in response to xenogeneic serum causes thrombosis independently of platelet activation / M.Galbusera, S.Buelli, S.Gastoldi e.a. // Xenotransplantation. – 2005. - 12(2). – P.110-12
34. Julius M., Harburd E., Cotington E.M., Johnson E.H. Anger-coping types, blood pressure, and all – cause mortality: a follow-up in Tecumseh – 1986. P.220-233

35. Kramann B. Percutaneous embolization therapy in severe cervicofacial hemorrhages / B.Kramann, L.Defreyne, G.Schneider e.a. // *Rofo Fortschr. Geb Rontgenstr. Neuen Bildgeb Verfahr.* – 1997. – 166. – 1. – P. 54-61

36. Karasek R.A. Job decision latitude, and mental strain: Implications for jobs redesign – 1979. P. 285-307.

37. Marongiu F. Apathetic Graves' disease and acquired hemophilia due to factor VIIIc antibody / F.Marongiu, C.Cauli, G.Mameli e.a.// *J. Endocrinol. Invest.* - 2002. – P. 246-249

38. Niessen R.W. Ligand-dependent enhancement of human antithrombin gene expression by retinoid X receptor alpha and thyroid hormone receptor beta / R.W.Niessen, F.Rezaee, P.H. Reitsma e.a. // *Biochem. J.* – 1996. - 15 318 (Pt 1) P. 263-270

39. Niessen R.W. Ligand-dependent enhancement of human antithrombin gene expression by retinoid X receptor alpha and thyroid hormone receptor beta / R.W.Niessen, F.Rezaee, P.H. Reitsma e.a. // *Biochem. J.* – 1996. - 15 318 (Pt 1) P. 263-270.

40. Olson JD, Arkin CF, Brandt JT, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of antico - agulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 1998; 122: 782-98.

41. Surovtseva V.Ju., Bolotnova T.V., Kirsankina E.V., Okonechnicova N.S., Solovyeva S.V. The role of professional factors in the development of the premature aging in the West-siberian industrial complex // 2nd European Congress on Biogerontology. – Berlin, 2000 – P. 84

42. Rodriguez-Pierce M. Propylthiouracil treatment decreases the susceptibility to oxygen radical-induced lung damage in newborn rats exposed to prolonged

hyperoxia / M.Rodriguez-Pierce, I.R.Sosenko, P.Whitney, L.Frank // *Pediatr. Res.* – 1994. – 35. –5. – P. 530

43. Reeve T. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient / T.Reeve, N.W. Thompson // *World J. Surg.* – 2000. – 24. – 8. – P. 971-975

44. Stokes L, Letz R, Gerr F, Kolczak M, McNeill FE, Chettle DR, Kaye WE. Neurotoxicity in young adults 20 years after childhood exposure to lead: the Bunker Hill experience. // *Occup Environ Med.* - 1998. - Aug; 55(8): p. 507-517

45. Suttner J. Effects of malondialdehyde content in low density lipoproteins on platelet adhesion Platelets / J.Suttner, E.Otahalova, J.Cermak, J.E.Dyr // *Free Radic. Res.* - 2006. - 17(2). - P.92-99

46. Turi DC, and Peerschke EI. Sensitivity of Three Activated Partial Thromboplastin Time Reagents to Coagulation Factor Deficiencies. *Am J. Clin. Pathol.* 1986; 85:43-49

47. Thijssen M.A. Fatty acids and atherosclerotic risk / M.A. Thijssen, R.P. Mensink // *Handb. Exp. Pharmacol.* - 2005. - P. 165-194

48. Turner R. Antioxidant and anti-atherogenic activities of olive oil phenolics / R.Turner, N.Etienne, M.G.Alonso e.a. // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* - 2005. - 75(1). - P.61-70.

49. Venditti P. Vitamin E administration attenuates the tri-iodothyronine-induced modification of heart electrical activity in the rat / P.Venditti, De T.Leo, Di S.Meo // *J. Exp Biol.* – 1997. - 200 (Pt 5). – P. 909-14

50. Wilson D. McGraw-Hill Manual of Laboratory and Diagnostic Tests 1st Ed Normal, Illinois, 2007: 352-353 pp.

51. Wu K.K. Novel mechanisms of aspirin pharmacologic actions: a model for studying herbal natural products /K.K.Wu // Thromb. Res. - 2005. - 117(1-2). - P.61-64; discussion 65-67.

52. Wiktorska J.A. Effects of different antioxidants on lipid peroxidation in brain homogenates, induced by L-thyroxine administration in rats / J.A.Wiktorska, A.Lewinski, E.Sewerynek // Neuro Endocrinol. Lett. - 2005. - 26(6). - P. 704-708.

53.<https://www.sysmex.ru/produkty/product-singleview/xt-2000i-1087.html>
Профессиональные болезни [Электронный ресурс] : учебник / Н. А. Мухин [и др.]. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016 - 512 с

54.<https://diseases.medelement.com/disease>(электронный ресурс

55. <https://studfile.net/preview/6065944/page:53>

56 <https://www.sysmex.ru/produkty/product-singleview/xt-2000i-1087.htm>