ДОПОВІДІ
НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ НАУК
УКРАЇНИ

МЕДИЦИНА

doi: https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.05.091
УДК 612.111.3:612.127.208

І.І. Лановенко[1], Г.П. Гащук[1], О.С. Захаренко[1], О.М. Березюк[2]

[1] ДУ"Інститут гематології та трансфузіології НАМН України", Київ
[2] Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
E-mail: igt2@ukr.net

Зміни і взаємодія еритропоетину і кисневотранспортної функції крові при гіпоксії різного генезу

Представлено академіком НАН України О.О. Кришталем

В дослідах на щурах на моделі гострої крововтрати встановлено незначні (компенсовані) порушення кисневотранспортної функції (КТФ) крові (помірна гіпоксемія, зменшення доставки O_2 тканинам) і збільшення активності еритропоетину (ЕРО) в крові в 2–10 разів. При гемічній гіпоксії, спричиненій чадним газом (СО), виявлено декомпенсовані порушення КТФ крові (дефіцит доставки і споживання O_2, ацидоз) і пригнічення утворення ЕРО. Гіпоксичне тренування справляє адаптивний вплив на метаболізм ЕРО. З'ясовано, що навіть незначний гіпоксичний стимул може бути достатнім для активації утворення ЕРО, але лише при відсутності пригнічення енергетичного метаболізму в корі нирок.

Ключові слова: *еритропоетин, кисневотранспортна функція крові, крововтрата, гіпоксія, гіпоксичне тренування.*

Гемопоез має гуморальну природу та контролюється особливими глікопротеїновими гормонами і паракринними пептидами. До них належать еритропоетин, тромбопоетин, три різних мієлоїдних колонієстимулюючих фактора (ГМ-КСФ, Г-КСФ і М-КСФ) у гранулоцитарній—моноцитарній лінії та інтерлейкіни, які не тільки активують лімфоцитарну систему, але й модулюють швидкість проліферації мієлоїдних попередників. Визначені, ізольовані та клоновані деякі з людських генів, які кодують гемопоетичні ростові фактори. Рекомбінантні білки придатні для вивчення їх структури і функції, а також для терапевтичних цілей [1, 2].

Еритропоетин (ЕРО) — головний фактор росту для еритроїдних клітин. Гуморальна природа еритропоезу була доведена в 1950 р., але ЕРО отримано у чистому вигляді лише в 1977 р., а високочутливий метод оцінки його активності розроблено в 1979 р. Отримання декількох міліграмів високоочищеного гормону стало поворотним пунктом у вивченні ЕРО. Ідентифікація послідовності амінокислот у розщеплених трипсином фрагментах ЕРО мала велике значення для успішного клонування гена молекули ЕРО, і гормон був експресо-

© І.І. Лановенко, Г.П. Гащук, О.С. Захаренко, О.М. Березюк, 2018

ваний в біологічно активній формі в клітинах яєчника китайського золотистого хом'ячка. Крім клонування гена ЕРО, важливим кроком у з'ясуванні механізму дії гормону було клонування, експресія і біологічна характеристика мишачого та людського еритропоетивого рецептора (EPO-R) [2—4].

До теперішнього часу визначені механізми утворення ЕРО та його взаємодії з ефекторними елементами еритроїдних клітин; визначено роль у цих процесах фіксованих і розчинних еритропоетинових рецепторів. Створено рекомбінантний чоловічий ЕРО (rhEPO), визначено його можливості ефективно корегувати анемію у пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок [3, 5]. Встановлено також, що препарати рекомбінантного ЕРО виявляють сприятливу фармакологічну дію і при інших формах анемії зі зменшеною продукцією ендогенного гормону [5, 6].

В останні роки з'явилися дані, що ЕРО взаємодіє з іншими системами організму, виявляє поліфункціональну дію, має кардіопротекторні, нейропротекторні, регуляторні та інші властивості. Рецептори до ЕРО знайдено на нервових, ендотеліальних й інших клітинах, на поверхні клітин багатьох пухлин. Не виключена можливість безпосередньої, крім реакцій на гіпоксичний стимул, участі ЕРО в регуляції кисневотранспортної функції (КТФ) крові, в механізмах адаптації теплокровного організму до гіпоксії [3, 5—9].

В плані використання цих результатів для вирішення проблеми анемій вельми плідним підходом, на нашу думку, є вивчення головного ланцюга патогенезу анемій — гіпоксичного синдрому (в клініко-фізіологічному визначенні), або механізмів розвитку і компенсації гемічної гіпоксії як типового патологічного процесу (в патофізіологічному визначенні) [10, 11]. З погляду біологічної медицини, молекулярної фізіології і патології надзвичайну актуальність мають дослідження кисневозалежних механізмів дії найважливіших ендогенних фізіологічно активних речовин із кисневосенсорними та кисневорегуляторними властивостями — білкового фактора, індукованого гіпоксією (HIF), оксиду азоту (NO), глутатіону (GSH) [12—14]. Враховуючи численні поліфункціональні властивості, до них слід також віднести ЕРО [6, 14].

Мета роботи полягає у визначенні кисневозалежної сенситивності та реактивності ЕРО при експериментальних гіпоксичних впливах.

Матеріал і методи дослідження. Для виконання роботи створено алгоритм досліджень, який включає комплекс необхідних методів і показників визначення ЕРО і КТФ крові лабораторних тварин, а також опрацьовані експериментальні моделі для цілеспрямованого впливу на метаболізм ЕРО і стан КТФ крові. Ефекти регуляції метаболізму ЕРО визначали за допомогою активації — шляхом стимуляції (крововтрата — гіпоксичний стимул) та пригнічення (вдихання чадного газу (CO)) його утворення. Як модель функціонального (фізіологічного) впливу насамперед на кисневотранспортну систему (та поєднаного впливу на метаболізм ЕРО та стан КТФ крові) застосовували варіант дії хронічної гіпоксії (адаптації до гіпоксії) — інтервальне гіпоксичне тренування (ІГТ).

Особливість розробленого алгоритму полягає в тому, що нами запропоновані функціональні і метаболічні гіпоксичні впливи помірної інтенсивності (фізіологічні та патофізіологічні — моделі гострої гіпоксії та гіпоксичного тренування), які мобілізують фізіологічні механізми систем ЕРО і КТФ крові, виключають значні (незворотні) пошкодження

цих систем і вторинних метаболічних порушень та дають змогу оцінювати сенситивні і сенсорні властивості ЕРО [1, 4, 7].

Експериментальні дослідження виконані на 50 щурах лінії Вістар масою (195,8 ± 7,3) г. В умовах норми для моделювання гіпоксії за допомогою розробленого алгоритму застосовували методи цілеспрямованого дослідження впливу гіпоксичних стимулів різного походження і сили на метаболізм ЕРО і стан КТФ крові [4, 7, 10]. Інвазивні маніпуляції виконували під тіопенталовим або ефірним знеболенням. Проведено чотири серії дослідів: I серія ($n = 20$) — контроль норми (інтактні тварини); II серія ($n = 10$) — моделювання стимуляції утворення ЕРО шляхом впливу гострої крововтрати (ГК); III серія ($n = 10$) — моделювання пригнічення утворення ЕРО шляхом впливу чадним газом (СО); IV серія ($n = 10$) — моделювання впливу на КТФ крові (і можливого впливу на утворення ЕРО) за допомогою ІГТ.

ГК викликали шляхом ексфузії крові з сонної артерії, одноразово, в обсязі 25 % об'єму циркулюючої крові (ОЦК). Пригнічення утворення ЕРО моделювали шляхом вдихання чадного газу (СО). У посуд, де розміщували тварину, надходив чадний газ, експозиція дихання газовою сумішшю з СО — 20 хв, кожну добу, 5 разів. Вплив СО призводить до утворення карбоксигемоглобіну і пригнічення тканинного дихання (особливо в корі нирок, де утворюється ЕРО). Для моделювання впливу на КТФ крові і на утворення ЕРО за допомогою адаптації до гіпоксії (ІГТ) щурів розміщували в ексикаторі, де утворювалося гіпоксичне середовище; тривалість експозиції — 30 хв, середня концентрація кисню — 10—12 %; щодобово, кількість сеансів — 10. Заключні визначення досліджуваних показників проводили через одну добу після застосування гіпоксичних впливів.

Контролювали гемограму: кількість еритроцитів — Ер, $\times 10^{12}$/л (Т/л); лейкоцитів — Л, $\times 10^{9}$/л (Г/л); тромбоцитів – Тр, $\times 10^{9}$/л (Г/л) і ретикулоцитів — Рет, %; концентрацію гемоглобіну — Hb, г/л та кольоровий показник — КП, відн. од.; пул заліза крові, клітинний склад кісткового мозку.

Для визначення еритропоетину в крові (сироватці) застосовували тестування його біологічної активності методом імуноферментного аналізу — ЕРО, мОд/мл [3, 9].

Ідентифікація і оцінка гіпоксії включала розгорнуту характеристику КТФ крові — вивчення дихальної функції, газового складу та кислотно-основного стану (КОС) крові, системного кровообігу, кисневозв'язуючих властивостей гемоглобіну, кисневого режиму крові, тканинного метаболізму. Визначали такі показники: концентрацію загального гемоглобіну (Hb, г/л) та його дериватів (метгемоглобіну, сульфгемоглобіну, карбоксигемоглобіну та суми дериватів — MtHb, SHb, HbCO, DHb, г/л); кількість еритроцитів — Ер, Т/л; концентрацію в еритроцитах аденозинтрифосфорної кислоти — АТФ, ммоль/л і 2,3-дифосфогліцерату — 2,3-ДФГ, ммоль/л; концентрацію заліза в сироватці крові — ЗС, мкмоль/л; загальну та ненасичену залізозв'язуючу здатність сироватки — ЗЗЗС, НЗЗС, мкмоль/л; насичення трансферину залізом — НТЗ, %; напругу кисню в артеріальній та змішаній венозній крові — P_{aO_2}, P_{vO_2}, мм рт. ст.; кисневу місткість крові — C_{maxO_2}, об. %; вміст кисню в артеріальній та змішаній венозній крові — C_{aO_2}, C_{vO_2}, об. %; артеріо-венозну різницю за киснем — avD_{O_2}, об. %; хвилинний об'єм крові — ХОК, мл/(100 г·хв$^{-1}$); об'ємну швидкість транспорту кисню артеріальною та змішаною венозною кров'ю – V_{aO_2}, V_{vO_2}, мл/(100 г·хв$^{-1}$); споживання кисню тканинами — V_{O_2}, мл/(100 г·хв$^{-1}$); ефективність кисневого режиму ор-

ганізму (КРО) в артеріальній крові, тобто співвідношення транспорту кисню артеріальною кров'ю до його споживання тканинами (доставка/споживання) — V_{aO_2}/V_{O_2} (SCR), відн. од.; напругу вуглекислого газу в артеріальній та змішаній венозній крові — P_{aCO_2}, P_{vCO_2}, мм рт. ст.; концентрацію буферних основ в артеріальній та змішаній венозній крові — BB_a, BB_v, ммоль/л; зсув буферних основ — BE_a, BE_v, ммоль/л; концентрацію бікарбонатів — AB_a, AB_v, ммоль/л; pH артеріальної та змішаної венозної крові — pH_a, pH_v.

Для аналізів використовували артеріальну і змішану венозну кров та матеріал кісткового мозку тварин. Застосовували стандартні методи вимірювань. Показники газового складу і КОС крові, системного кровообігу, транспорту та утилізації кисню визначали з використанням газометричної установки і біологічного мікроаналізатора "Radelkis" (Угорщина). Результати оброблені методами математичної статистики за допомогою комп'ютерних прикладних програм, включаючи кореляційний і регресійний аналіз [2, 10, 11].

Результати дослідження та їх обговорення. В табл. 1, 2 наведені основні результати виявлених в експерименті реакцій еритрону, ЕРО і КТФ крові. Встановлено, що в інтактних тварин показник активності ЕРО в сироватці крові визначався в межах від 7,5 до 31,4 мОд/мл і в середньому становив (19,0 ± 2,28) мОд/мл (CV = 41,66 %). Вміст заліза в сироватці крові становив (24,18 ± 3,52) мкмоль/л, загальна залізозв'язуюча здатність сироватки крові — (85,70 ± 6,02) мкмоль/л. Ці дані, а також показники гемограми і КТФ крові знаходилися в межах фізіологічної норми [10, 15].

Гостра одноразова крововтрата (II серія дослідів) викликала закономірні порушення КТФ крові, притаманні гемічному типу гіпоксії легкого ступеня тяжкості: вміст Hb зменшувався на 10,24 %, Гт — на 14,45 %; визначалися гіпоксемія, зменшення доставки кисню тканинам, розвиток компенсованого метаболічного ацидозу — зниження pH_v до 7,300 ± 0,019 ($P > 0,05$ відносно контролю норми).

Відмічені зсуви КТФ крові гіпоксичного характеру супроводжувалися достовірним підвищенням активності ЕРО в крові.

Оскільки гостра крововтрата перш за все є функціональна (фізіологічна та патофізіологічна) модель для вивчення впливу на стимуляцію утворення ЕРО, слід відзначити, що навіть така незначна ексфузія крові (в кількості 25 % ОЦК) викликала виразні адаптаційні реакції кисневосенсорних регуляторів. Зокрема, відповідь системи ЕРО на розвиток гіпо-

Таблиця 1. **Показники ЕРО і гемограми при експериментальних гіпоксичних впливах ($M \pm m$)**

Показник	Контроль норми (I)	Експериментальний вплив		
		ГК (II)	СО (III)	ІГТ (IV)
ЕРО, мОд/мл	19,0 ± 2,28	74,4 ± 27,18 *	3,0 ± 1,12 ***	27,2 ± 4,38
Hb, г/л	140,6 ± 3,21	126,2 ± 3,75 *	125,6 ± 4,59**	149,7 ± 7,01
Ер, $\times 10^{12}$/л	6,35 ± 0,12	5,63 ± 0,43	4,51 ± 0,25***	7,00 ± 0,38
КП, відн. од.	0,67 ± 0,01	0,67 ± 0,05	0,83 ± 0,03**	0,66 ± 0,04
Л, $\times 10^9$/л	10,02 ± 0,31	7,87 ± 1,04	8,32 ± 1,58	10,97 ± 0,79
Тр, $\times 10^9$/л	485,8 ± 15,3	397,7 ± 28,8 *	386,0 ± 10,7**	433,8 ± 10,9
Гт, %	42,9 ± 0,66	36,7 ± 1,76 *	38,1 ± 1,62 *	42,7 ± 3,40

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ відносно контролю норми.

ксії коливалась від значення норми і досягала 145,8 мОд/мл показника активності ЕРО — 74,4 ± 27,18 ($P < 0,05$ відносно контролю). Достовірний результат визначався, незважаючи на дуже значний коефіцієнт варіації (CV — 109,63 %), внаслідок значних фізіологічних коливань величини ЕРО та досить обмеженої кількості (за технічних та біоетичних обставин) визначень. Однак треба підкреслити встановлений факт, що зменшення концентрації Hb навіть на 10 % є достатнім стимулом для мобілізації молекулярних механізмів підвищення утворення ЕРО.

Для вивчення ефектів недостатності системи ЕРО на стан системи КТФ крові застосовували функціональну, суто патофізіологічну, модель пригнічення утворення ЕРО (III серія дослідів) шляхом впливу чадним газом (CO). Дихання тварин газовою сумішшю із значною концентрацією CO призводить до швидкого короткочасного (на період впливу) утворення в крові карбоксигемоглобіну (класична форма гемічної гіпоксії) і пригнічення тканинного дихання, зокрема, в тубулярному апараті нирок, де синтезується ЕРО.

На моделі утворення пригнічення синтезу ЕРО спостерігалися значні зміни щодо всіх досліджуваних показників — від периферичного еритрону до тканинного метаболізму і ЕРО. В трьох визначеннях ЕРО показники його активності були близькими до 0, тобто гормон у крові був практично відсутній; у середньому ЕРО зменшувався в 6,33 раза відносно контролю норми ($P < 0,001$). Наводимо деякі кількісні характеристики реакцій КТФ крові в порівнянні з контрольними даними. Кількість Ер зменшувалася на 28,98 % ($P < 0,001$), вміст Hb і C_{maxO_2} — на 10,66 % ($P < 0,01$), показник Гт — на 11,19 % ($P < 0,02$), P_{vO_2} —

Таблиця 2. **Показники кисневотранспортної функції крові при експериментальних гіпоксичних впливах ($M \pm m$)**

Показник	Контроль норми (I)	Експериментальний вплив		
		ГК (II)	CO (III)	ІГТ (IV)
Hb, г/л	140,6 ± 3,21	126,2 ± 3,75 *	125,6 ± 4,59**	149,7 ± 7,01
MtHb, г/л	1,38 ± 0,12	1,41 ± 0,10	3,76 ± 0,34**	1,48 ± 0,11
P_{aO_2}, мм рт. ст.	88,07 ± 2,00	87,50 ± 1,43	75,16 ± 2,80**	88,74 ± 2,31
P_{vO_2}, мм рт. ст.	40,90 ± 1,31	39,34 ± 1,20	34,58 ± 1,74**	40,89 ± 1,67
C_{maxO_2}, об. %	19,121 ± 0,443	17,169 ±1,638	17,082 ± 0,624**	20,359±0,953
C_{aO_2}, об. %	17,63 ± 0,44	16,32 ± 1,47	14,77 ± 0,62**	18,99 ± 0,83
C_{vO_2}, об. %	12,87 ± 0,39	11,29 ± 1,39	9,71 ± 0,92 **	14,26 ± 0,99
avD_{O_2}, об. %	4,76 ± 0,19	5,04 ± 0,16	5,076 ± 0,37	4,73 ± 0,24
ХОК, мл/(100 г · хв$^{-1}$)	32,29 ± 2,10	30,03 ± 1,84 *	25,01 ± 1,51**	30,49 ± 2,15
V_{aO_2}, мл/(100 г · хв$^{-1}$)	5,675 ± 0,363	5,030 ± 0,884	3,730±0,363**	5,804 ± 0,514
V_{vO_2}, мл/(100 г · хв$^{-1}$)	4,161 ± 0,307	3,513 ± 0,568	2,478±0,354**	4,364 ± 0,471
V_{O_2}, мл/(100 г · хв$^{-1}$)	1,514 ± 0,069	1,517 ± 0,108	1,252 ± 0,076*	1,440 ± 0,124
SCR, відн. од.	3,74 ± 0,13	3,23 ± 0,28 *	3,01 ± 0,34 *	4,11 ± 0,34
pH_a	7,387 ± 0,015	7,340 ± 0,020	7,306±0,022**	7,390 ± 0,014
pH_v	7,352 ± 0,016	7,300 ± 0,019	7,270±0,024**	7,356 ± 0,016

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ відносно контролю норми.

на 15,45 % ($P < 0,02$), C_{vO_2} — на 25,48 % ($P < 0,01$), ХОК — на 22,54 % ($P < 0,02$), V_{aO_2} — на 34,27 % ($P < 0,01$), V_{vO_2} — на 40,45 % ($P < 0,01$). Виявлено збільшення вмісту MtHb (в 2,72 раза) і DHb (в 3,85 раза) в Ер, що свідчить про зниження кисневозв'язуючих властивостей Hb. Спостерігалося компенсаторне збільшення утилізації кисню з крові, але дуже незначне, тому сумарні ефекти недостатності КТФ призводили до енергодефіциту — споживання кисню тканинами (V_{O_2}) знижувалося на 17,31 % ($P < 0,01$), pH_a знижувався до 7,306 ± 0,022, pH_v — до 7,270 ± 0,024, що є достовірною ознакою порушення тканинного метаболізму з розвитком метаболічного ацидозу. Слід зазначити, що виявлений ступінь зменшення V_{O_2} свідчить про значне порушення КРО в крові в умовах впливу СО, яке викликало розвиток недостатності системи ЕРО і асоційованих реакцій КТФ крові.

Як модель функціонального (фізіологічного) впливу, насамперед, на кисневотранспортну систему застосовували варіант дії хронічної гіпоксії (адаптації до гіпоксії) — інтервального гіпоксичного тренування.

Після ІГТ спостерігалося компенсаторне збільшення показників периферичного еритрону: Ер — на 10,24 %, Hb і C_{maxO_2} — на 6,47 % відносно контролю норми. Сумарні ефекти активації еритропоезу призводили до оптимізації кисневого балансу за рахунок збільшення швидкості транспорту кисню кров'ю, а факт зниження споживання кисню (навіть незначного — через жорсткість детермінованості цього показника) свідчить про перебудову тканинного метаболізму — реалізацію механізмів, переважно, біохімічної адаптації. Водночас необхідно відзначити, що в окремій групі дослідів ($n = 5$) показники транспорту і утилізації кисню перевищували контрольні значення майже в 1,3 раза: V_{aO_2} збільшувався до (6,78 ± 0,65), V_{vO_2} — до (5,03 ± 0,77), V_{O_2} — до (1,750 ± 0,122) мл/(100 г · хв$^{-1}$) — це прояви преформованих механізмів фізіологічної адаптації. Тобто аналіз моделі виявляє поєднання механізмів фізіологічної (негайної) і біохімічної (довготривалої) адаптації до гіпоксії [10, 11, 15]. В моделюючих умовах поряд з адаптаційними зсувами КТФ крові виявлено значне підвищення утворення ЕРО — в 1,43 раза відносно контролю ($P < 0,001$). Таким чином, модель показала можливість *регуляції* метаболізму ЕРО шляхом впливу адаптації до гіпоксії — ІГТ [15].

В мієлограмах кісткового мозку піддослідних тварин на період закінчення експерименту (проведення заключних визначень) виявлялись ознаки стимуляції мієлоїдного паростка кровотворення; в еритроїдному паростку кровотворення після всіх впливів була характерна тенденція до збільшення кількості базофільних нормоцитів. У дослідах із застосуванням СО виявлено достовірне зниження гемоглобізованих форм нормоцитів. Після ІГТ простежується тенденція до стимуляції еритропоезу, що підтверджує реакції периферичного еритрону.

Методами математичної статистики встановлено наявність помірних і сильних прямих кореляційних зв'язків між показниками ЕРО, ХОК і V_{O_2}, а також сильних обернених кореляційних зв'язків між ЕРО і показниками периферичного еритрону (Ер, Hb, HbCO), ЕРО і показниками КТФ крові (C_{aO_2}, C_{vO_2}, pH_v). Особливе значення має виявлення оберненої залежності між ЕРО і Гт, ЕРО і Hb ($r > 0,50$; $P < 0,01$). Опрацьовані математичні регресійні моделі залежностей між показниками КТФ крові і активності ЕРО як в умовах норми, так і при гіпоксичних впливах. Таким чином, виявлені в модельних експериментах фізіологічні закономірності функціональних взаємозв'язків і взаємодії систем ЕРО і КТФ крові підтверджені за допомогою кореляційного і регресійного аналізів.

Сукупність отриманих даних, аналіз кисневозалежних ефектів, реакцій і механізмів дії за участю ЕРО при гіпоксії різного ґенезу і ступеня тяжкості свідчать про можливу наявність прямих сенситивних і сенсорних властивостей ЕРО. Вони в тому числі забезпечують поліфункціональну дію ЕРО завдяки представництву рецепторів до ЕРО не лише в еритроїдних клітинах кісткового мозку, а майже в усіх органах і тканинах, а також високу сенситивність і сенсорність ЕРО, зокрема, не лише за механізмами дії відомих кисневих сенсорів (HIF, NO, GSH), але й за механізмами дії розчинних рецепторів ЕРО.

Результати експериментальних досліджень, їх аналіз і теоретичні узагальнення свідчать, з одного боку, про можливість регуляції кисневотранспортної системи (КТФ крові) за допомогою цілеспрямованого впливу на метаболізм еритропоетину (ЕРО — стимуляція або пригніченя його утворення), а з другого, — про можливість регуляції утворення ЕРО шляхом керованих фізіологічними впливами змін стану КТФ крові, тобто кисневого балансу організму (гостра гіпоксія, інтервальне гіпоксичне тренування).

Слід також підкреслити, що аналіз результатів і теоретичні узагальнення з питань дослідження обґрунтовують можливість *корекції* утворення ЕРО за допомогою фізіологічної регуляції КТФ крові — гіпоксичного тренування.

ІГТ, як варіант адаптації до гіпоксії, мобілізуючи механізми негайної, фізіологічної, і довготривалої, біохімічної, адаптації, впливає на всі системи і функції організму на тканинному, клітинному і молекулярних рівнях [10, 11, 15].

ІГТ усуває гострий пошкоджуючий гіпоксичний стимул, але залишає і стимулює підгострий коригуючий гіпоксичний стимул. Саме тому відбувається досить значне збільшення активності ЕРО. За механізмами дії на КТФ крові відбуваються: активація еритропоезу, компенсаторне збільшення показників периферичного еритрону, оптимізація кисневого балансу за рахунок збільшення швидкості транспорту кисню кров'ю, перебудова тканинного метаболізму — реалізація механізмів біохімічної адаптації. Аналіз системних, клітинних і молекулярних ефектів ІГТ виявляє поєднання механізмів фізіологічної (негайної) і біохімічної (довготривалої) адаптації до гіпоксії [10, 15]. Виявлені закономірності відповідають даним літератури про вплив адаптації до гіпоксії на системи регуляції кисневого балансу організму. Поряд з потужними адаптаційними зсувами КТФ крові, визначається значне підвищення утворення і активація молекулярно-генетичних механізмів дії кисневих сенсорів, месенджерів і регуляторів — білкового гіпоксичного фактора, оксиду азоту і глутатіону [10, 12—15].

Таким чином, у дослідах на щурах на моделі гострої крововтрати встановлені незначні (компенсовані) порушення КТФ крові (помірна гіпоксемія, зменшення доставки O_2 тканинам) і збільшення ЕРО в крові в 2–10 разів порівняно з нормою. При гемічній гіпоксії, викликаній СО, спостерігалися декомпенсовані порушення КТФ крові (значна гіпоксемія, достовірний дефіцит доставки і споживання O_2, метаболічний ацидоз) і пригнічення (в окремих випадках – відсутність) утворення ЕРО.

Показано, що гіпоксичне тренування має адаптивний (модулюючий) вплив на КТФ крові та активність ЕРО.

З'ясовано, що навіть незначний гіпоксичний стимул може бути достатнім для активації утворення ЕРО, але лише в разі відсутності пригнічення енергетичного метаболізму в ниркових канальцях.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Захаров Ю.М. Молекулярные и клеточно-клеточные механизмы регуляции эритропоэза. *Вестн. РАМН*. 2000. № 2. С. 4—9.
2. Руководство по гематологии. Воробьев А.И. (ред.). Москва: Ньюдиамед, 2007. 1275 с.
3. Fisher J.W. Erythropoietin: Physiology and pharmacology update. *Exp. Biol. Med.* 2003. **228**, № 1. P. 1—14.
4. Eckardt K., Kurtz A. Regulation of erythropoietin production. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005. **35**, Suppl. 3. P. 13—19.
5. Elliott S., Pham E., Macdougall I.C. Erythropoietins: a common mechanism of action. *Exp. Hematol.* 2008. **36**, № 12. P. 1573—1584.
6. Березюк О.М., Захаренко О.С., Лановенко І.І. Поліфункціональні властивості еритропоетину. *Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика*. 2010. Вип. 19, кн. 3. С. 37—54.
7. Fliser D., Haller H. Erythropoietin and treatment of non-anemic conditions — cardiovascular protection. *Hematology*. 2007. **44**, № 3. P. 212—317.
8. Noguchi C.T., Asavaritikrai P., Teng R., Jia Y. Role of erythropoietin in the brain. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007. **64**, № 2. P. 159—171.
9. Лановенко І.І., Березюк О.М. Активність еритропоетину як патогенетичний ланцюг анемії при гострій мієлоїдній лейкемії. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2014. № 12. С. 166—174. doi: https://doi.org/10.15407/dopovidi2014.12.166
10. Середенко М.М., Дударев В.П., Лановенко И.И. и др. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии. Киев: Наук. думка, 1987. 200 с.
11. Лановенко И.И. Современные представления о транспорте и утилизации кислорода в организме и кислородных режимах организма. *Новое в гематологии и трансфузиологии*: Междунар. науч.-практ. рецензир. сб. 2007. Вып. 6. С. 26—38.
12. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide. Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Rev*. 1991. **43**, № 2. P. 109—142.
13. Semenza G.L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology*. 2009. **24**, № 2. P. 97—106.
14. Stockmann C., Fandrey G. Hypoxia-induced erythropoietin production: a paradigm for oxygen-regulated gene expression. *Clin. Exp. Physiol. Pharmacol.* 2006. **33**, № 10. P. 968—979.
15. Лановенко І.І., Гащук Г.П. Кисневозалежні адаптаційні ефекти гіпоксичного тренування при гемічній гіпоксії залізодефіцитного ґенезу. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2013. № 12. С. 172—179.

Надійшло до редакції 18.01.2018

REFERENCES

1. Zakharov, Yu. M. (2000). Molecular and cell-cellular mechanisms of erythropoiesis regulation. Vestn. RAMN, No. 2, pp. 4-9 (in Russian).
2. Vorobiev, A. I. (Ed.). (2007). Guide to Hematology. Moscow: Nyudiamed (in Russian).
3. Fisher, J. W. (2003). Erythropoietin: Physiology and pharmacology update. Exp. Biol. Med., 228, No. 1, pp. 1-14.
4. Eckardt, K. & Kurtz, A. (2005). Regulation of erythropoietin production. Eur. J. Clin. Invest., 35, Suppl. 3, pp. 13-19.
5. Elliott, S., Pham, E. & Macdougall, I. C. (2008). Erythropoietins: a common mechanism of action. Exp. Hematol., 36, No. 12, pp. 1573-1584.
6. Berezyuk, O. M., Zacharenko, A. S. & Lanovenko, I. I. (2010). Polifunctional properties of erythropoietin. Zb. nauk. prats spivrob. NMAPO im. P.L. Shupika, Iss. 19, Book 3, pp. 37-54 (in Russian).
7. Fliser, D. & Haller, H. (2007). Erythropoietin and treatment of non-anemic conditions — cardiovascular protection. Hematology, 44, No. 3, pp. 212-317.
8. Noguchi, C. T., Asavaritikrai, P., Teng, R. & Jia, Y. (2007). Role of erythropoietin in the brain. Crit. Rev. Oncol. Hematol., 64, No. 2, pp. 159-171.
9. Lanovenko, I. I. & Berezyuk, O. M. (2014). The activity of erythropoietin as the pathogenetic component of anemia in acute myeloid leukaemia. Dopov. Nac. akad. nauk Ukr., No. 12, pp. 166-174 (in Ukrainian). doi: https://doi.org/10.15407/dopovidi2014.12.166

10. Seredenko, M. M., Dudarev, V. P., Lanovenko, I. I. et al. (1987). Mechanisms of development and compensation of haemic hypoxia. Kiev: Naukova Dumka (in Russian).
11. Lanovenko, I. I. (2007). Modern conception about oxygen transport and utilization in organism and oxygen regimen of organism. Hematology and transfusiology news: The international collection is peer reviewed, Iss. 6, pp. 26-38. (in Russian).
12. Moncada, S., Palmer, R. M. J. & Higgs, E. A. (1991). Nitric oxide. Physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol. Rev., 43, No. 2, pp. 109-142.
13. Semenza, G. L. (2009). Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. Physiology, 24, No. 2, pp. 97-106.
14. Stockmann, C. & Fandrey, G. (2006). Hypoxia-induced erythropoietin production: a paradigm for oxygen-regulated gene expression. Clin. Exp. Physiol. Pharmacol., 33, No. 10, pp. 968-979.
15. Lanovenko, I. I. & Gaschuk, A. P. (2013). The oxygen-dependent adaptational effects of hypoxic training under haemic hypoxia of iron deficiency genesis. Dopov. Nac. akad. nauk Ukr., No. 12, pp. 172-179 (in Ukrainian).

Received 18.01.2018

І.І. Лановенко [1], *А.П. Гащук* [1], *А.С. Захаренко* [1], *О.М. Березюк* [2]

[1] ГУ "Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины", Киев
[2] Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова
E-mail: igt2@ukr.net

ИЗМЕНЕНИЯ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА
И КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ
ПРИ ГИПОКСИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

В опытах на крысах на модели острой кровопотери установлены незначительные (компенсированные) нарушения кислородтранспортной функции (КТФ) крови (умеренная гипоксемия, уменьшение доставки O_2 тканям) и увеличение активности эритропоэтина (ЕРО) в крови в 2–10 раз. При гемической гипоксии, вызванной угарным газом (СО), обнаружены декомпенсированные нарушення КТФ крови (дефицит доставки и потребления O_2, ацидоз) и угнетение образования ЕРО. Гипоксическая тренировка оказывает адаптивное влияние на метаболизм ЕРО. Выяснено, что даже незначительный гипоксический стимул может быть достаточным для активации образования ЕРО, но лишь при отсутствии угнетения энергетического метаболизма в коре почек.

Ключевые слова: *эритропоэтин, кислородтранспортная функция крови, кровопотеря, гипоксия, гипоксическая тренировка.*

I.I. Lanovenko [1], *A.P. Gaschuk* [1], *A.S. Zakcharenko* [1], *O.M. Berezyuk* [2]

[1] Institute of Haematology and Blood Transfusion of the NAMS of Ukraine, Kiev
[2] N.I. Pirogov Vinnitsya National Medical University
E-mail: igt2@ukr.net

CHANGES AND INTERACTION OF ERYTHROPOIETIN
AND OXYGEN BLOOD TRANSPORT FUNCTION
IN HYPOXIA OF DIFFERENT GENESES

In experiment on rats with modeling of acute haemorrhage, the slight (compensated) damage of oxygen blood transport function (OBTF) (moderate hypoxemia, delivery O_2 to tissue decrease) and erythropoietin (EPO) in blood 2–10 times increase was determined. In haemic hypoxia inducted by carbon monoxide (CO), the decompensated damage of OBTF (delivery and use O_2 deficiency, acidosis) and the generation EPO absence are exposed. It is elucidated that a small hypoxic incentive can be sufficient for generation EPO to activation, but for the lack of a depression of energy metabolism in kidneys cortex.

Keywords: *erythropoietin, oxygen transport blood function, haemorrhage, hypoxia, hypoxic training.*