

ОРИГИНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 612.1:616.152.21

М.И. ЛЕВАШОВ, С.Л. САФОНОВ, Е.Г. ЧАКА

ВЛИЯНИЕ ПЕРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ НА ЭРИТРОПОЭТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КОСТНОГО МОЗГА И УСТОЙЧИВОСТЬ К ГИПОКСИИ

В экспериментах на 76 цурах-самцах линии Вистар 3-, 6- и 9-месячного віку досліджували тривалий вплив переривчастої нормобаричної гіпоксії (ПНГ) на еритропоетичну активність кісткового мозку і стійкість цурів до гострої гіпобаричної гіпоксії. У якості критеріїв еритропоетичної активності кісткового мозку використовували показники інтенсивності ретикулоцитоза та вмісту фетального гемоглобіну у периферичній крові до та після тренування ПНГ. Індивідуальну стійкість цурів до гіпоксії визначали за результатами тесту на час появи першого агонального вдиху при підйомі у барокамері на умовну висоту 12000 м н.р.м.[1].

Встановлено, що ПНГ підвищувала стійкість цурів до гострої гіпоксії. Даний ефект мав чітко виражену часову залежність. Максимальне підвищення стійкості до гіпоксії досягалося вже після 2 тижнів впливу ПНГ. Встановлено, що інтенсивність ретикулоцитозу, а отже еритропоетична активність кісткового мозку у стійких до гіпоксії цурів була вірогідно вищою, ніж у нестійких. Вікові відмінності в ступені виразності ретикулоцитозу після ПНГ свідчили про те, що у молодих тварин активація релізінг-факторів фізіологічного ланцюгу гіпоксія - еритропоетин - ретикулоцитоз відбувалася швидше, ніж у дорослих. Ефективність гіпоксичної стимуляції еритропоезу у нестійких до гіпоксії тварин була вірогідно меншою, тобто генетична програма активації фізіологічної регенерації кісткового мозку під впливом гіпоксії у них реалізовувалася із затримкою, або на більш низькому рівні. Факт більшого вмісту HbF у крові стійких до гіпоксії цурів як до, так і після впливу ПНГ дозволяє зробити припущення, що відмінності у стійкості дорослих цурів до гіпоксії можуть бути пов'язані з відмінностями у ступені репресії гена, що кодує біосинтез HbF, а також ефективністю гіпоксичної індукції його експресії.

Ключові слова: переривчаста нормобарична гіпоксія, ретикулоцити, фетальний гемоглобін, стійкість до гіпоксії.

ВСТУПЛЕНИЕ

Гипоксия является одним из ведущих факторов регуляции физиологической регенерации (эритропоэтической активности) костного мозга. Она индуцирует экспрессию генов транскрипционных факторов семейства HIF-1, эритропоэтина, сосудистого эндотелиального фактора роста, гликолитических ферментов, обеспечивает переключение процесса образования различных типов гемоглобина, отличающихся своими кислородотранспортными свойствами.

Низкое напряжение кислорода (PO_2) в крови и тканях является типичным для антенатального периода развития человека и животных, поскольку фетальная кровь оксигенируется в плаценте путем диффузии кислорода из материнской крови. Относительная гипоксемия плода инициирует адаптацию эритрона, в направлении повышения доставки кислорода [2,3]. На основании определения относительного количества ретикулоцитов и средней продолжительности жизни ретикулоцитов в пуповинной крови установлено, что скорость продукции эритроцитов у новорожденного массой 3,5 кг составляет 2,5-3,5% или $4,5 \cdot 10^6$ клеток в сутки. Высокая интенсивность эритропоеза у плода является результатом повышенного освобождения фетального эритропоэтина в ответ на тканевую гипоксию [4,5].

В первые часы после рождения сохраняется высокая интенсивность эритропоеза, что проявляется высоким содержанием ретикулоцитов и ядросодержащих нормобластов в крови новорожденного, а также высоким показателем гематокрита. В течение первой недели постнатальной жизни количество ретикулоцитов быстро снижается до 1%, а ядросодержащие нормобласты исчезают из

периферической крови. К этому времени практически полностью прекращается экстрамедуллярный эритропоэз [6].

В процессе антенатального развития и в ранний постнатальный период изменяются не только место продукции и свойства эритроцитов, но и типы синтезируемых в организме гемоглобинов (Hb). В периоде внутриутробного развития плода процесс образования Hb последовательно переключается с эмбрионального на фетальный (HbF), а затем взрослые типы (HbA). Каждый тип Hb отличается глобиновой частью молекулы. Несмотря на значительные успехи генетики в исследовании глобинового гена, механизмы регуляции его экспрессии остаются не достаточно ясными. HbF обнаруживается на ранних стадиях развития эмбриона и составляет 90-95% общего количества Hb у плода вплоть до 34-36 недель гестации. HbA появляется в крови эмбриона на 9 неделе гестации. В дальнейшем количество HbA в крови плода начинает постепенно возрастать, а содержание HbF - уменьшаться. В крови новорожденного количество HbF варьирует от 53 до 95% от общего количества Hb [2]. В периоде раннего неонатального развития его содержание уменьшается примерно на 3% в неделю и к 5-6 мес. жизни не превышает 2-3%. HbF обладает повышенным сродством к кислороду, что позволяет сравнительно малому объёму крови плода выполнять кислородотранспортную функцию более эффективно.

PO₂ фетальной крови, обеспечивающее 50% насыщение гемоглобина кислородом на 5-9 мм рт. ст. ниже, чем в крови взрослых. Таким образом, кривая диссоциации Hb-O₂ фетальной крови смещена влево по сравнению с кривой диссоциации у взрослых. Это повышает способность плода экстрагировать кислород из материнской крови, циркулирующей в плаценте, и облегчает его освобождение в тканях плода при низком напряжении кислорода. Однако, после рождения, когда гипоксия тканей уменьшается, освобождение кислорода происходит менее эффективно. В первые 3 месяца жизни кривая диссоциации Hb-O₂ постепенно сдвигается вправо, вследствие переключения синтеза HbF на синтез HbA. Это, в свою очередь, облегчает доставку кислорода тканям. Таким образом, во время первых недель жизни относительная полицитемия и сдвиг кривой диссоциации Hb-O₂ вправо обеспечивают адекватное снабжение тканей кислородом, что приводит к уменьшению продукции эритропоэтина и эритроцитов в течение первых 2 месяцев жизни [7,8].

У взрослых ведущую роль в регуляции продукции эритропоэтина отводится PO₂ в тканях почек. Повышение содержания кислорода по принципу обратной связи уменьшает активность перитубулярных фибробластов, синтезирующих эритропоэтин. Наоборот, почечная гипоксия стимулирует его выработку за счет повышения продукции матричной РНК. У людей старше 65-70 лет появляются признаки дефицита эритропоэтина [9,10]. Таким образом, гипоксия является основным триггерным фактором реализации генетической программы повышения активности эритропоэтинпродуцирующих клеток.

Одним из способов оценки степени выраженности генетически детерминированной гипоксической модуляции эритропоэза по состоянию костномозгового кроветворения является исследование скорости и интенсивность продукции молодых форм эритроцитов – ретикулоцитов и фетального гемоглобина. Тот факт, что все безъядерные эритроциты в костном мозге представлены ретикулоцитами, а также относительное постоянство их процентного содержания в периферической крови в норме, дает возможность по степени ретикулоцитоза судить о регенеративной способности или эритропоэтической активности костного мозга.

Цель работы: в условиях эксперимента на животных выяснить влияние прерывистой нормобарической гипоксии на эритропоэтическую активность костного мозга и устойчивость к гипоксии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены на 76 крысах-самцах линии Вистар в возрасте 3, 6 и 9 мес. Все животные находились на стандартном рационе питания со свободным доступом к пище и воде. Контрольные животные на протяжении всех экспериментов находилась в стандартных условиях вивария.

Влияние ПНГ тренировки на устойчивость крыс к острой гипобарической гипоксии исследовали на 6-месячных крысах-самцах линии Вистар (n=40). Подопытные крысы I-ой группы ежедневно на протяжении 14 дней в течение 1 часа дышали гипоксической газовой смесью (ГГС), состоящей из 10% кислорода и 90% азота. Крысы II группы дышали аналогичной ГГС на протяжении 28 суток.

Возрастные различия в эффективности гипоксической стимуляции костномозгового кроветворения исследовали у 36 крыс-самцов линии Вистар в возрасте 3 и 9 месяцев. Воздействие ПНГ проводили на протяжении 28 дней. О степени гипоксической стимуляции костномозгового кроветворения судили по разнице в интенсивности ретикулоцитоза и содержания HbF между контрольными и подопытными животными разного возраста.

Индивидуальную устойчивость крыс к гипоксии определяли по результатам теста на время появления первого агонального вдоха [1] при подъеме в гипобарической барокамере на условную высоту 12 тыс. м н.у.м. (PO₂-30 мм рт.ст.).

Для определения количества ретикулоцитов в периферической крови крыс использовали модифицированную методику окраски ретикулоцитов на сухом мазке [11]. Для этого приготавливали тонкий мазок крови. Высохший мазок фиксировали в течение 20 минут в смеси из равных частей спирта и эфира. После фиксации на мазок наносили насыщенный раствор бриллиантового крезилового синего в абсолютном спирте. Через 5 минут осторожно смывали краску, высушивали мазки на воздухе и проводили подсчет ретикулоцитов на 1000 эритроцитов с использованием иммерсионного объектива. Концентрацию фетального гемоглобина определяли фотометрично по методу Бадика [12].

Крыс выводили из эксперимента путем декапитации в условиях глубокого эфирного наркоза.

Все манипуляции с животными проводили в соответствии с требованиями биоэтики и принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей.

Полученные цифровые данные обрабатывали методом статистического анализа с использованием пакета программного обеспечения “Statistica” 6.0 и программы Microsoft Exel 2000. Достоверность разницы средних величин определяли по t –критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни. Значения P<0,05 считали достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В рандомизированной группе контрольных крыс 6-месячного возраста количество ретикулоцитов в смешанной крови составляло $18 \div 26$ на 1000 эритроцитов при средней величине - $24,1 \pm 1,0\%$. У подопытных животных, устойчивых к гипоксии (УГ), количество ретикулоцитов достигало $36,0 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$), а у неустойчивых (НГ) - оно не превышало - $30,9 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$) (рис.1).

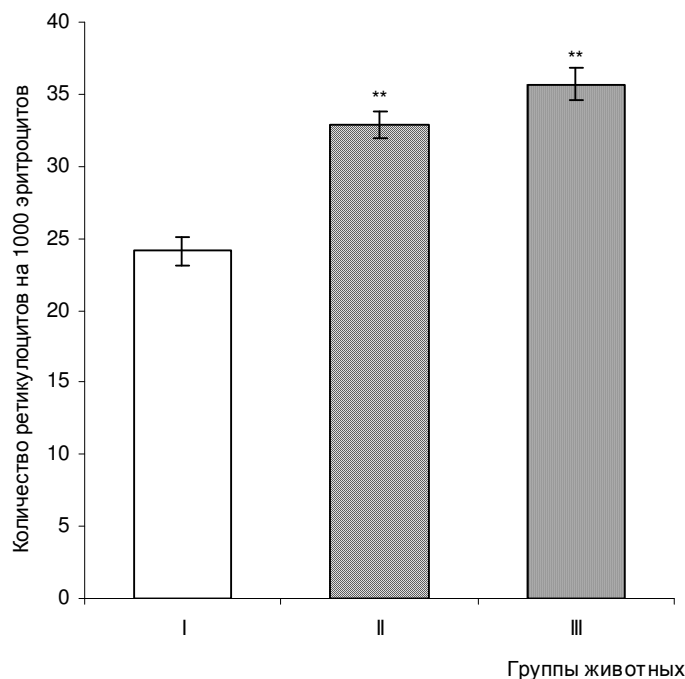


Рис.1. Количество ретикулоцитов в крови крыс (I-контроль, II – неустойчивые в гипоксии, III – устойчивые к гипоксии).

Примечание: ** - $p < 0.01$ – достоверность различий относительно контроля.

Повышение количества ретикулоцитов в периферической крови как устойчивых, так и неустойчивых к гипоксии крыс (соответственно на 36,5% и 48,1% относительно контроля) свидетельствовало о том, что даже однократное воздействие жесткой гипобарической гипоксии при проведении теста на устойчивость к гипоксии приводило к активации эритропоэза.

Тот факт, что интенсивность ретикулоцитоза у УГ крыс была на 11,6% выше, чем у НГ давал основание говорить о том, что эритропоэтическая активность костного мозга у УГ крыс была достоверно выше, чем у НГ. С другой стороны, меньшая интенсивность ретикулоцитоза у НГ животных указывала на то, что генетическая программа активации физиологической регенерации костного мозга под влиянием гипоксии у них реализовалась с опозданием и на более низком уровне.

Подтверждением тому служили и результаты исследования содержания фетального гемоглобина в крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии (рис.2). У НГ крыс его содержание не отличалось от контрольной группы животных, а у УГ животных оно было достоверно выше, чем у контрольных и неустойчивых к гипоксии крыс (соответственно на 38% и 63%).

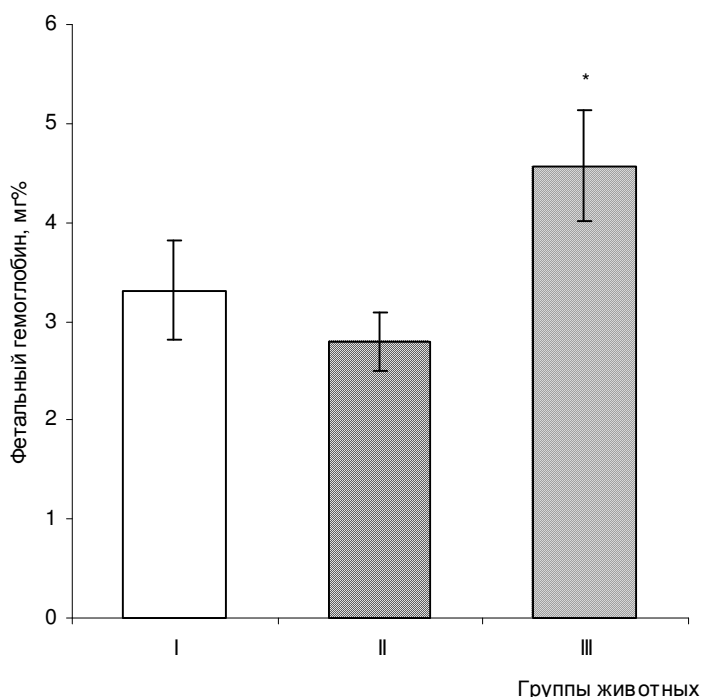


Рис.2. Содержание фетального гемоглобина в крови крыс (I-контроль, II – неустойчивые в гипоксии, III – устойчивые к гипоксии).

Примечание: * - $p < 0.05$ – достоверность различий относительно контроля.

Исследования влияния ПНГ на устойчивость крыс к острой гипобарической гипоксии показали, что предельное время пребывания подопытных животных на высоте 12000 м н.у.м. через 14 дней достоверно возрастало на 76,7% . При продолжении воздействия ПНГ до 28 суток показатели устойчивости к гипоксии существенно не изменялись. Полученные результаты свидетельствуют о том, что тренировка ПНГ повышает устойчивость крыс к острой гипобарической гипоксии уже в течение первых 2 недель тренировки.

Таблица 1. Время пребывания крыс на условной высоте 12000 м н.у.м. при определении устойчивости к гипоксии

Группы животных	Условия эксперимента	Начало эксперимента, Т, с	Конец эксперимента, Т, с	Δ , %
I	Контроль 14 дней	23,63±1,44	26,38±0,82	+11,6
II	ПНГ 14 дней	24,33±1,17	43,00±1,90**	+76,7
III	Контроль 28 дней	22,88±1,03	24,88±1,08	+8,7

IV	ПНГ 28 дней	25,33±1,36	43,33±0,61**	+71,7
----	-------------	------------	--------------	-------

Примечание: ** - $p < 0.01$ – достоверность различий относительно контроля.

Известно, что генетически детерминированная реакция организма человека и животного на гипоксию имеет выраженные индивидуальные, в том числе, возрастные различия [1,13]. Дети и молодые животные отличаются более высокой резистентностью к снижению PO_2 во вдыхаемом воздухе, чем пожилые люди и старые животные. При воздействии гипоксии «обратное переключение» с синтеза HbA на синтез гемоглобина HbF у молодых животных происходит быстрее, что свидетельствует о разной скорости реализации программы "генетической памяти" у молодых и взрослых животных.

Исследование содержания фетального гемоглобина в периферической крови у крыс разного возраста показало, что у новорожденных крысят оно достигало 43,88 мг%, к возрасту 3 мес. оно снижалось до 4,84 мг%, а к 9-месячному возрасту достигало 1,86 мг%.

Полученные данные соответствуют известным представлениям о том, что после рождения происходит переключение синтеза HbF на HbA, который обладает большим сродством к кислороду и обеспечивает более высокую эффективность кислородотранспортной функции крови.

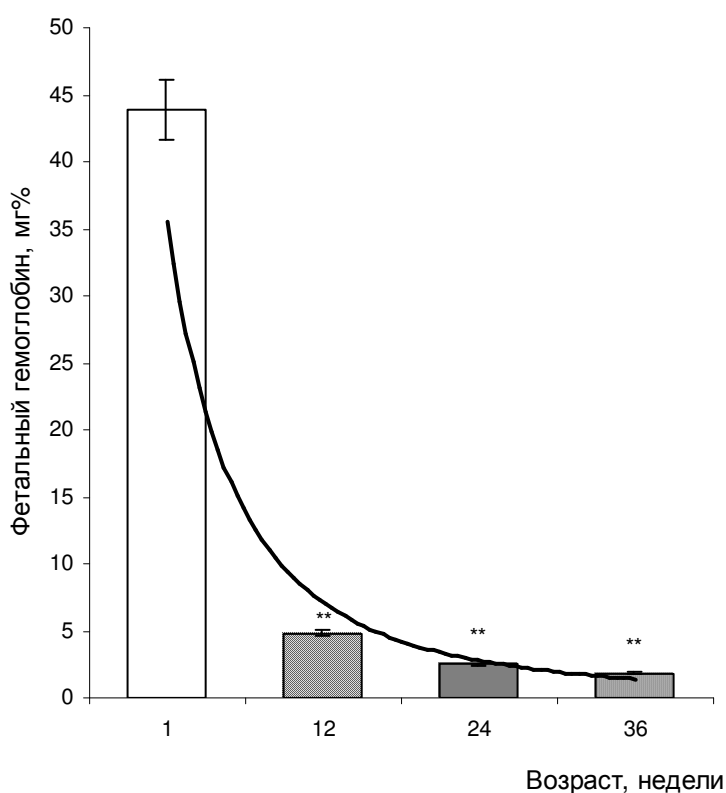


Рис.3. Возрастная динамика содержания фетального гемоглобина в крови крыс.

Нами исследованы возрастные различия в генетически детерминированном ответе эритрона на воздействие ПНГ в группе молодых (3 мес.) и взрослых (9 мес.) крыс-самцов линии Вистар. ПНГ тренировку проводили ежедневно на протяжении 28 дней. Животные в течение 4 часов дышали попеременно 10% гипоксической газовой смесью (10 минут) и атмосферным воздухом (10 минут). Общая продолжительность дыхания гипоксической газовой сесью составляла 120 минут. О степени гипоксической стимуляции костномозгового кроветворения судили по разнице в интенсивности ретикулоцитоза и содержании HbF между контрольными и подопытными крысами, а также подопытными животными разных возрастных групп.

Установлено, что у молодых крыс содержание ретикулоцитов в крови до начала курса тренировок ПНГ было достоверно выше, чем у взрослых (соответственно $24,8 \pm 2,3\%$ и $18,9 \pm 2,3\%$), что свидетельствовало о наличии у них более высокого исходного уровня активности костномозгового кроветворения (рис.4).

После ПНГ тренировки интенсивность ретикулоцитоза возрастала в обеих группах подопытных животных. Количество ретикулоцитов в периферической крови молодых животных увеличивалось до $32,5 \pm 4,0\%$, а у взрослых - до $23,5 \pm 3,2\%$. Однако, если у 3-месячных крыс интенсивность ретикулоцитоза после курса воздействия ПНГ возрастала на 31,0%, то у 9-месячных - только на 24,3%.

Содержание фетального гемоглобина в крови молодых и взрослых крыс после курса воздействий ПНГ также возрастало (рис.5). Однако, если у молодых животных, имевших более высокий исходный уровень HbF, его прирост не превышал 39% , то у взрослых крыс, с более низким исходным уровнем HbF, его содержание в крови возросло на 98%.

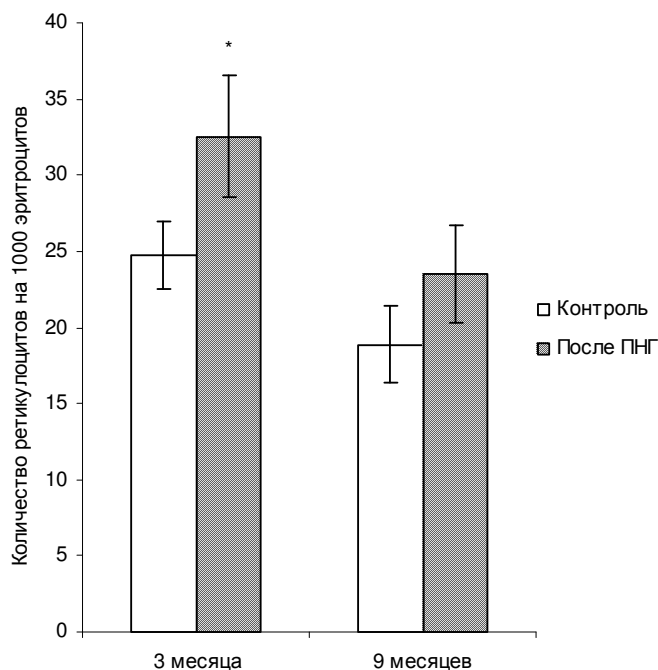


Рис. 4. Количество ретикулоцитов в крови молодых и взрослых крыс в контроле и после ПНГ тренировки.

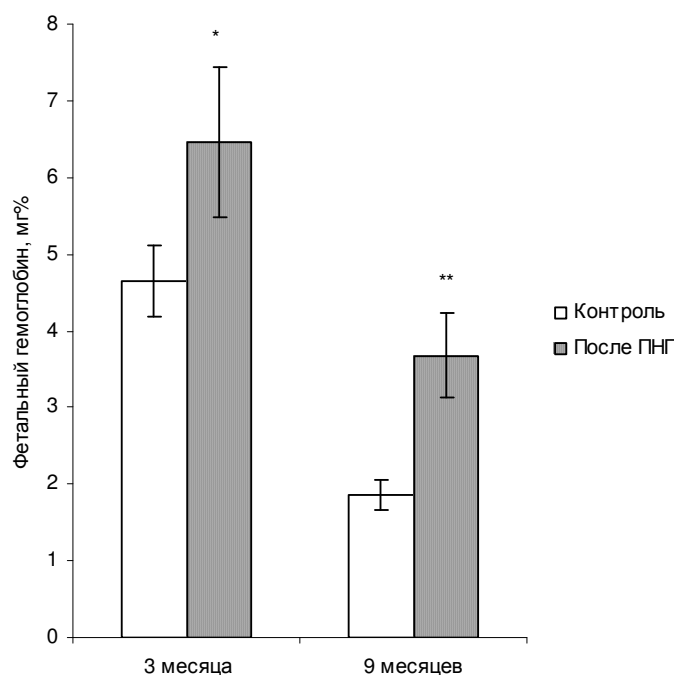


Рис.5. Содержание фетального гемоглобина в крови молодых и взрослых крыс в контроле и после ПНГ тренировки.

Полученные результаты свидетельствуют о большей выраженности стимулирующего эффекта ПНГ тренировки на эритропоэтическую активность костного мозга у молодых животных, чем у взрослых. Это подтверждает ранее высказанные положения о том, что генетически обусловленная программа гипоксической стимуляции эритропоэза у молодых животных реализуется более активно.

Уже первые исследования влияния горного климата на организм человека и животных показали, что воздействие высотной гипоксии приводит к изменению практически всех показателей, характеризующих состояние красной крови. В дальнейшем была всесторонне обоснована физиологическая значимость феномена увеличения кислородной емкости крови за счет усиления эритропоэза и биосинтеза гемоглобина в общей картине приспособительных сдвигов, наблюдающихся в организме при адаптации к высокогорью [14,15]. Установлено, что подобные изменения в картине „красной” крови происходят при тренировках в условиях барокамеры и периодическом дыхании нормобарическими гипоксическими газовыми смесями [16-19].

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что дыхание ГГС на первом этапе воздействия не вызывает существенных изменений гемограммы. Однако в последующем происходит включение циркуляторных и гемических механизмов адаптации к гипоксии. Это приводит к поступлению в циркуляторное русло дополнительного количества эритроцитов, увеличению содержания гемоглобина, усилению трансудации жидкости из капилляров в ткани, повышению гематокрита и, в конечном итоге, увеличению кислородотранспортных свойств крови. Подобные адаптивные реакции могут носить и экстренный характер, то есть включаться непосредственно во время гипоксического воздействия. Очевидно, что увеличение количества ретикулоцитов и эритроцитов в периферической крови при периодическом воздействии гипоксии происходит не только за счет их дополнительного поступления из физиологических депо или уменьшения объема циркулирующей крови. Установлено, что причиной ретикулоцитоза, возникающего в крови под влиянием низкого PO_2 , является активация эритропоэтической активности костного мозга вследствие увеличения продукции HIF-1 α и эритропоэтина. Стимуляция эритропоэза обеспечивает поступление в циркулирующую кровь молодых форм эритроцитов, отличающихся по своим морфофункциональным свойствам от зрелых клеток, а также увеличение содержания в эритроцитах фетального гемоглобина. Данный эффект наиболее отчетливо проявляется после полной адаптации организма к гипоксии.

Одной из важнейших характеристик состояния эритропоэза является качественный состав гемоглобина. Установлено, что под влиянием гипоксии у взрослых особей может происходить переключение синтеза HbA на HbF. Функциональные особенности HbF (более высокое сродство к кислороду по сравнению с гемоглобином взрослого человека, меньшая чувствительность к комплексообразованию с фосфатами и изменениям температуры, меньшая выраженность эффекта Бора) также могут влиять на кислородтранспортную функцию крови. Физиологическое значение увеличения в процессе адаптации к гипоксии концентрации HbF заключается в облегчении сатурации гемоглобина кислородом в капиллярах легких.

Результаты наших исследований показали, что эритропоэтическая активность костного мозга у устойчивых к гипоксии крыс была достоверно выше, чем у неустойчивых. Уже после однократного воздействия острой гипобарической гипоксии содержание ретикулоцитов у УГ было на 11,6% выше, чем у НГ. После курса тренировок ПНГ содержание фетального гемоглобина в крови 3-месячных крыс возросло на 39%, а в крови 9-месячных крыс почти в 2 раза. Возможно, что возрастные различия в эффективности использования гипоксии, как индуктора транскрипции гена HbF у взрослых животных, обусловлены разной степенью репрессии гена, регулирующего синтез HbF у молодых и взрослых животных. Подтверждением тому может служить более высокий уровень HbF у молодых крыс до начала курса тренировок ПНГ. Как показали наши исследования, предельное время пребывания подопытных крыс на высоте 12000 м н.у.м. через 14 дней тренировок ПНГ достоверно возросло на 76,7%.

Полагают, что разная устойчивость организмов к гипоксии, может быть обусловлена различиями в генетически детерминированной способности клеток использовать при дефиците кислорода внемитохондриальные механизмы поддержания энергетического гомеостаза [19]. Повышение устойчивости животных к острой гипоксии после курса тренировок ПНГ также может быть связано с увеличением содержания в крови фетального гемоглобина. Известно, что он имеет более высокое сродство к кислороду, чем HbA [20-22], что позволяет увеличить доставку кислорода из легких к жизненно важным органам.

Как уже отмечалось выше, HbF доминирует в крови плода и новорожденного в раннем неонатальном периоде. В процессе постнатального развития вместо HbF начинает синтезироваться HbA. Однако возникающая в определенных условиях гипоксия (высокогорье, барокамера) способна индуцировать экспрессию гена – регулятора синтеза фетального гемоглобина у взрослых особей [23-25]. В исследованиях ряда авторов показано, что после 10-дневных барокамерных тренировок содержание HbF в крови экспериментальных животных возрастало до 160% от исходного уровня [20]. Отмечено также увеличение концентрации фетального гемоглобина с 0,2% у интактных крыс до 2% после пребывания в гипоксических условиях [21].

Наши исследования показали, что в крови устойчивых к гипоксии крыс содержания HbF было на 63% больше, чем у неустойчивых, что согласуется с ранее полученными данными [26]. Данный факт позволяет говорить о том, что различия в степени устойчивости взрослых крыс к гипоксии могут быть связаны с различиями в степени репрессии гена, регулирующего синтез HbF, и эффективности гипоксической индукции его экспрессии.

Таким образом, продолжительное воздействие ПНГ приводит к адаптивным изменениям показателей красной крови, отражающих активизацию гемических механизмов, направленных на улучшение кислородотранспортной функции крови и повышение резистентности организма к гипоксии. Выраженность гемических сдвигов при ПНГ в значительной степени зависит от исходного уровня эритропоэтической активности костного мозга и индивидуальной устойчивости к гипоксии.

ВЫВОДЫ

1. Длительное воздействие ПНГ повышает устойчивость крыс к острой гипоксии. Данный эффект имеет четко выраженную временную зависимость. Максимальная устойчивость к гипоксии достигается уже в течение первых 2 недель воздействия ПНГ. При продолжении воздействия ПНГ до 28 суток показатели устойчивости к гипоксии существенно не изменяются.

2. Возрастные различия в генетически детерминированном ответе эритрона на воздействие гипоксии, которые проявляются различиями в степени выраженности ретикулоцитоза, свидетельствуют о том, что у молодых животных активация релизинг-факторов реакции гипоксия-эритропоэтин-ретикулоцитоз происходит с большей скоростью.

3. Большая интенсивность ретикулоцитоза у УГ крыс указывает на то, что эритропоэтическая активность костного мозга у них достоверно выше, чем у НГ. Меньшая эффективность гипоксической стимуляции эритропоэза у НГ животных свидетельствует о том, что генетическая программа активации физиологической регенерации костного мозга под влиянием гипоксии у них реализуется с задержкой или на более низком уровне.

4. Большее содержание HbF в крови устойчивых к гипоксии крыс как до, так и после воздействия гипоксии позволяет говорить о том, что различия в степени устойчивости взрослых крыс к гипоксии могут быть связаны с различиями в степени репрессии гена, регулирующего синтез HbF, а также эффективности гипоксической индукции его экспрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березовский В.А. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности. - К: Наук. думка, 1978. -215 с.
2. Schwartz E., Gill F.M. Hematology / Eds. W.J. Williams, E. Beutler et al. - New York, 1983. -P. 37-47.
3. Морщакова Е.Ф., А.Д. Павлов, А.Г. Румянцев А.Г. Эритропоэз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1999, N3. - С.12-16.
4. Maier R.F., Günther A., Vogel M., Dudenhausen J.W., Obladen M. Umbilical venous erythropoietin and umbilical arterial pH in relation to morphologic placental abnormalities // Obstet. Gynecol. - 1994. - V.84, N1. -P.81-87.
5. Thomas R.M., Canning C.E., Cotes P.M., Linch D.C., Rodeck C.H., Rossiter C.E., Huehns E.R. Erythropoietin and cord blood haemoglobin in the regulation of human fetal erythropoiesis // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 1983. - V.90, N9. -P.795-800.
6. Finne P.H., Halvorsen S. Regulation of erythropoiesis in the fetus and newborn. Arch. Dis. Child. - 1972. -V.47, N255. -P.683-687.
7. Bracci R, Perrone S, Buonocore G. Red blood cell involvement in fetal/neonatal hypoxia // Biol. Neonate. - 2001. -V.79, N3-4. -P.210-212.
8. Black V.D., Lubchenko L.O. Neonatal polycythemia and hyperviscosity // Pediatr. Clin. North. Am. - 1982. -V.29, N5. -P.1137-1148
9. Eckardt K.U., Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies// Nephrol. Dial. Transplant. - 2003. - V.18, N 5. - P. 865-869.
10. Schieppfti A., Perico N., Remuzzi G. Preventing end-stage renal disease: the potential impact of screening and intervention in developing countries// Nephrol. Dial. Transplant. - 2003. - V 18, N 5. - P. 858-859.
11. Кост Е.А. Справочник по клиническим и лабораторным методам исследования. - М:Мед., 1975. - 383 с.
12. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. - Минск, 1982. - 366 с.
13. Березовский В.А. Реактивность и резистентность при гипоксии //Реактивность и резистентность организма в условиях гор. - Киев: Наук. думка, 1986. - С.10-22.
14. Сиротинин Н.Н. Жизнь на высотах и болезнь высоты. - Киев: Изд-во АН УССР, 1939. - 226 с.
15. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия / Пер. с англ. - М.:Мед., 1967. - 368 с.

16. Новиков В.С., Лустин С.И. Гипобарическая гипоксия как метод коррекции функционального состояния // Авиакосмическая и экологическая медицина. -1994. - Т.28, N 1.- С. 40–44.
17. Меерсон Ф.З. Общий механизм адаптации и профилактики.- М.: Медицина, 1973. - 360 с.
18. Иванов К.П. Современные проблемы дыхательной функции крови и газообмена в легких // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. - 1992. - Т. 78, N 11. - С. 11–23.
19. Березовский В.А., Дейнега В.Г. Физиологические механизмы саногенных эффектов горного климата. – К.: Наукова думка, 1988. – 222с.
20. Барбашова З.И., Персианова В.Р. Изменение содержания фетального гемоглобина в крови белых крыс в процессе адаптации к гипоксии // Журн. эвол. биох. и физиол. -1969. -Т.5, № 6. - С.589-591.
21. Антоненко В.А., Борисенко Н.Ф., Чашевая А.А., Антоненко Л.И. Роль фетального гемоглобина в адаптации животных и человека к гипоксии / Матер. II-ой Всесоюз. конф. "Современные проблемы биохимии дыхания и клиника". - Иваново. - 1972. - С.425-426.
22. Антоненко В.А. Фетальный гемоглобин и адаптация к гипоксии. Применение препаратов фетального гемоглобина в лечении гипоксических состояний / Сб. научных тр.: Молекулярные аспекты адаптации к гипоксии. - К.: Наукова думка. -1979. -С.31-36.
23. Сидорова В.Ф. Постнатальный рост и восстановление внутренних органов у позвоночных. – М: Наука, 1969. - 187 с.
24. Пивторак П.П. Фракции гемоглобинов человека, баранов и крыс при адаптации к гипоксии / В сб.: Регуляция дыхания в норме и патологии. – Куйбышев, 1968.- С. 244-245.
25. Филев Л.В., Мазуров В.И., Енохин С.Ф. и др. Особенности кислородтранспортной функции эритроцитов при острой высотной гипоксии (ОВГ) // Воен. мед. журн. - 1979. - N 10. -С. 39-42.
26. Березовский В.Я., Чака О.Г., Лахін П.В., Безчасна В.О. Вплив нормобаричної гіпоксії на стан кісткової тканини лабораторних щурів різного віку за умов гіпокінезії //Проблеми остеології. - 2003. -Т.6, № 1-2. -С.55-56.

M.I. LEVASHOV, S.L. SAFONOV, E.G. CHAKA

EFFECT OF INTERMITTENT NORMOBARIC HYPOXIC TRAINING ON ERYTHROPOIETIC BONE MARROW ACTIVITY AND RESISTANCE TO HYPOXIA

It was studied the influence of intermittent normobaric hypoxia (INH) on the erythropoietic bone marrow activity and resistance to acute hypoxia in 76 male Wistar rats aged 3, 6 and 9 months. As a criteria of the erythropoietic bone marrow activity was used the indicators of the reticulocytosis intensity and the fetal hemoglobin content in peripheral blood before and after INH training. Individual rats resistance to hypoxia was determined by the time of first appearance of agonal breath when climbing in the pressure chamber on conditional height of 12000 m above sea level. It was found that INH training raised of rats resistance to acute hypoxia. This effect was clearly pronounced time dependence. The resistance to hypoxia increase the maximally after 2 weeks of exposure INH. The intensity of reticulocytosis and erythropoietic bone marrow activity in resistant to hypoxia rats was significantly higher than in nonresistant to hypoxia rats. Age-related differences in the level of reticulocytosis after INH training showed that activation of releasing factors of the physiological circuit: hypoxia - erythropoietin – reticulocytosis, occurred faster in young rats than in adult animals. The effectiveness of hypoxic stimulation of erythropoiesis in nonresistant to hypoxia animals was significantly less. This meant that their genetic program of physiological activation of the bone marrow regeneration under the influence of hypoxia has been implemented with a delay or at a lower level. The greatest amount of HbF was obtained in the blood of resistance to hypoxia rats both before and after exposure to INH training. This fact suggested that level of resistance to hypoxia in adult rats may be related to differences in degree of repression of the gene encoding the biosynthesis of HbF and the effectiveness of hypoxic induction its expression.

Keywords: intermittent normobaric hypoxia, reticulocytes, fetal hemoglobin, resistance to hypoxia.

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины

Дата поступления 10.01.2012