



УДК 616-092:616.155.194.7

І. І. Лановенко, Г. П. Гащук

Кисневозалежні адаптаційні ефекти гіпоксичного тренування при гемічній гіпоксії залізодефіцитного генезу

(Представлено академіком НАН України О. О. Мойбенком)

У дослідях на щурах на моделі гемічної гіпоксії залізодефіцитного генезу встановлено порушення кисневотransпортної функції (КТФ) крові (зменшення доставки і споживання O_2 , метаболічний ацидоз) і значне зниження вмісту (у 2,7–3,4 рази) в еритроцитах і плазмі крові стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) — нітриту і нітрату аніона (NO_2^- , NO_3^-). Інтервальне гіпоксичне тренування (ІГТ) обмежує залізодефіцит, усуває недостатність КТФ крові та відновлює продукцію NO; більш сприятливий нормалізуючий ефект надає ІГТ у превентивному режимі. Обґрунтована можливість корекції гемічної гіпоксії при залізодефіцитній анемії за допомогою застосування гіпоксичного тренування.

Гіпоксія є ключовим ланцюгом патогенезу багатьох форм первинної та вторинної патології, що обумовлює не лише загальномедичне, але й загальнобіологічне значення проблеми. Вона має пошкоджуючу дію та одночасно мобілізує всі компенсаторно-приспосувальні реакції і механізми організму. Тому адаптація організму до гіпоксії визначає його спроможність до виживання та одужання [1, 2]. Сучасна теорія узагальнює закономірності і механізми негайної та довготривалої адаптації теплокровного організму до гіпоксії, включаючи визначення ролі нервової та гуморальної регуляції. При гострій гіпоксії мобілізуються реакції негайної, фізіологічної, адаптації, при хронічній гіпоксії — довготривалої, біохімічної, адаптації. В механізмах негайної адаптації до гіпоксії провідну роль віддають активації симпато-адреналової системи, мобілізації преформованих резервів кисневотransпортної системи (КТС), гіпоксичної стимуляції кровотворення. В механізмах довготривалої адаптації до гіпоксії значну роль відіграє виникаючий енергодефіцит і зміни потенціалу фосфорилування, який є сигналом для впливу на геном і мобілізації біохімічних механізмів адаптації [3–5]. Молекулярні механізми негайної та довготривалої адаптації до гіпоксії реалізуються за участю фізіологічно активних речовин — так званих кисневих сенсорів та кисневих передавачів:

© І. І. Лановенко, Г. П. Гащук, 2013

білкового фактору, індукованого гіпоксією (HIF); головного фактору росту для еритроїдних клітин еритропоетину (EPO), універсального месенджера клітинних функцій оксиду азоту (NO), регулятора кисневого гомеостазу глутатіону (GSH) [6–10]. Встановлено, що у відповідь на гіпоксичний стимул в тканинах утворюється HIF-1 — кисневий сенсор, який за участю NO здійснює сигнальну трансдукцію для регулювання продукції EPO [6, 11, 12]. Стратегія довготривалої адаптації до гіпоксії полягає в усуненні гіперфункції КТС, збільшенні потужності системи мітохондрій та перебудові енергетичного метаболізму на більш економічний шлях. Ці адаптаційні зсуви відіграють істотну роль в механізмах “неспецифічної резистентності”, “перехресної резистентності”, “перехресної адаптації”. Суть перехресної адаптації полягає в тому, що одночасно з адаптацією до одного фактору середовища розвивається адаптація до інших факторів. Відповідно, попередня адаптація до гіпоксії підвищує резистентність організму до отрут, іонізуючого опромінення, крововтрати, до будь-яких захворювань [3, 5, 13].

З погляду адаптації до гіпоксії нами досліджено гіпоксичний синдром при анеміях. Встановлено реактивність КТС та механізми дії NO, EPO і GSH при гемічній гіпоксії різного генезу. Застосування явища перехресної адаптації для регуляції та корекції реактивності КТС, на нашу думку, є доцільним у випадках хронічної анемії, наявності імунних ускладнень, неефективності стимуляції кровотворення. Можуть бути застосовані різні варіанти та методи довготривалої адаптації до гіпоксії: ступінчаста високогірська акліматизація, інструментальна оротерапія; підйоми на “висоти” в барокамері, дихання гіпоксичними сумішами — інтервальне гіпоксичне тренування [4, 5, 13].

Фундаментальне дослідження генезу гемічної гіпоксії з позицій оцінки функціонального стану КТС, визначення кисневорегуляторної дії EPO, NO, GSH та поліпротекторної дії гіпоксичного тренування є перспективним підходом до вирішення проблем гіпоксії та анемії.

У даному повідомленні наведено результати вивчення впливу інтервального гіпоксичного тренування на перебіг гемічної гіпоксії (ГГ) залізодефіцитного генезу.

Дослідження виконано в експерименті на 70 лабораторних щурах лінії Вістар масою ($221,7 \pm 6,4$) г при моделюванні ГГ залізодефіцитного генезу. Проведено чотири серії дослідів: I ($n = 10$) — контроль (норма — інтактні тварини); II ($n = 40$) — контроль утворення моделі залізодефіцитної анемії (ЗДА) та наступного відновлення; III ($n = 10$) — застосування інтервального гіпоксичного тренування до моделювання ЗДА (ІГТ-1); IV ($n = 10$) — застосування інтервального гіпоксичного тренування після утворення моделі ЗДА, під час спонтанного відновлення анемії (ІГТ-2).

ЗДА моделювали шляхом послідовного застосування крововтрати (ексфузія крові в кількості 25% об'єму циркулюючої крові), гемолізу еритроцитів за допомогою хімічного гемолітику фенілгідазину (2,5 мг/100 г маси тварини, 1% водний розчин; внутрішньоочеревино, через 3 доби, 3–4 рази) і виведення заліза з організму за допомогою десфералу (25 мг/100 г маси, 4% водний розчин; внутрішньоочеревино, щодобово, 6–8 разів).

Сеанси гіпоксичного тренування застосовували для визначення впливу адаптації до гіпоксії на перебіг ЗДА та, відповідно, ГГ. Для проведення ІГТ тварин поміщали в герметичний резервуар (типу ексикатора), де внаслідок дихання в замкненому просторі створювалося гіпоксичне середовище і тварини дихали гіпоксичною сумішшю. Для поглинання вуглекислоти застосовували натронний луг. Параметри гіпоксичного тренування: тривалість експозиції — 30 хв; середня концентрація кисню в гіпоксичній газовій суміші — 10–12%; кількість сеансів — 10; щодобово. Проведено два варіанти дослідів із застосуванням ІГТ: сеанси ІГТ-1, що виконані до моделювання ЗДА, ми визначали як превентивний режим;

сеанси ІГТ-2, що виконані після утворення ЗДА, під час відновлення анемії, ми визначали як коригуючий режим.

Для аналізів застосовували артеріальну та змішану венозну кров, яку забирали за допомогою силіконових катетерів, і матеріал кісткового мозку тварин. Визначення показників проводили через 1–5 діб після останнього застосування експериментального впливу. Всі інвазивні маніпуляції здійснювали під ефірним або тіопенталовим наркозом.

Для характеристики анемії проводили загальне гематологічне обстеження тварин. Визначали показники периферичної крові: кількість еритроцитів — Ер, Т/л; лейкоцитів — Л, Г/л; тромбоцитів — Тр, Г/л і ретикулоцитів — Рет, %; вміст гемоглобіну — Нб, г/л; середній вміст Нб в еритроциті — СВГ, пг; кольоровий показник — КП, відн. од.; гематокритну величину — Гт, %; підраховували лейкоцитарну формулу; визначали показники метаболізму заліза, клітинний склад кісткового мозку (мієлограму і еритробластограму).

Стан системи оксиду азоту визначали за показниками вмісту в плазмі (пл.) та еритроцитах (ер.) крові стабільних кінцевих метаболітів NO — нітриту аніона (NO_2^-) і нітрату аніона (NO_3^-): NO_2^- пл., NO_2^- ер., NO_3^- пл., NO_3^- ер.; NO пл. (NO_2^- пл. + NO_3^- пл.), NO ер. (NO_2^- ер. + NO_3^- ер.), мкг/мл [14, 15].

Оцінка гемічної гіпоксії включала розгорнуту характеристику кисневотранспортної функції (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 показники: концентрацію загального гемоглобіну та похідних гемоглобіну (метгемоглобіну, сульфгемоглобіну та загальної суми дериватів — Нб, МтНб, SHб, ДНб, г/л); кількість еритроцитів — Ер, Т/л; кольоровий показник — КП, відн. од.; середній вміст гемоглобіну в еритроциті — СВГ, пг; гематокритну величину Нт, %; концентрацію в еритроцитах 2,3-дифосфогліцерату — 2,3-ДФГ, ммоль/л; концентрацію заліза в сироватці крові — ЗС, мкмоль/л; загальну та ненасичену залізовв'язуючу здатність сироватки крові — 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 — $C_{\text{max}O_2}$, 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.%; хвилиний 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 організму (КРО) в артеріальній крові — E_a , тобто співвідношення доставка/споживання кисню — 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; актуальну реакцію крові (pH_a , pH_v).

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 досліджень оброблені методами математичної статистики за допомогою комп'ютерних прикладних програм [4, 15].

Отримані результати наведено в табл. 1 і 2. У інтактних тварин значення контрольних показників норми гемограми, обміну заліза, КТФ і NO крові та мієлограми відповідали фізіологічним величинам для щурів [4, 15].

Після втручань, спрямованих на редукцію периферичного еритрону і вилучення заліза з організму, у тварин утворювалась модель ЗДА середнього ступеня тяжкості. Визначено зменшення Ер і Нв в крові майже в два рази порівняно з нормою і майже повну відсутність заліза в сироватці крові, а також анізоцитоз і пойкилоцитоз еритроцитів. За морфофунк-

Таблиця 1. Показники гемограми, обміну заліза і оксиду азоту в умовах застосування гіпоксичного тренування при гемічній гіпоксії залізодефіцитного генезу ($M \pm m$)

Показник	Контроль норми (серія I)	Експериментальний вплив (серія дослідів)		
		ГГ-К (II)	ГТ-1 (III)	ГТ-2 (IV)
Ер, Т/л	5,78 ± 0,18	4,31 ± 0,36*	5,59 ± 0,44 [#]	5,17 ± 0,30* [#]
Нв, г/л	143,1 ± 5,17	95,24 ± 4,02*	125,1 ± 5,09* [#]	117,6 ± 4,53* [#]
КП, відн. од.	0,75 ± 0,03	0,65 ± 0,04	0,69 ± 0,04	0,69 ± 0,03
СВГ, пг	25,0 ± 1,07	21,8 ± 1,44	23,1 ± 1,22	23,1 ± 1,04
Л, Г/л	8,86 ± 0,90	7,97 ± 1,02	9,06 ± 0,90	9,90 ± 1,04
Тр, Г/л	509,1 ± 53,8	510,7 ± 45,6	532,2 ± 53,0	508,9 ± 42,4
Гт, %	40,7 ± 1,92	33,8 ± 1,15*	40,4 ± 1,99 [#]	37,3 ± 3,04*
ЗС, мкмоль/л	17,6 ± 2,30	3,5 ± 0,98*	10,7 ± 1,82* [#]	8,3 ± 1,46* [#]
ЗЗЗС, мкмоль/л	54,7 ± 3,32	58,1 ± 4,62	57,2 ± 3,49*	70,8 ± 4,90* [#]
НЗЗС, мкмоль/л	37,1 ± 2,49	54,6 ± 4,27*	46,5 ± 3,17*	62,5 ± 3,19*
НТЗ, %	32,18 ± 1,63	6,82 ± 0,85*	18,71 ± 1,94* [#]	11,72 ± 0,83*
NO ₂ ⁻ пл., мкг/мл	0,274 ± 0,028	0,091 ± 0,013*	0,197 ± 0,025* [#]	0,186 ± 0,030* [#]
NO ₂ ⁻ ер., мкг/мл	0,169 ± 0,018	0,045 ± 0,008*	0,151 ± 0,021 [#]	0,145 ± 0,029 [#]
NO ₃ ⁻ пл., мкг/мл	4,542 ± 0,355	1,669 ± 0,293*	4,252 ± 0,463 [#]	4,112 ± 0,572 [#]
NO ₃ ⁻ ер., мкг/мл	2,730 ± 0,262	0,808 ± 0,173*	3,243 ± 0,473 [#]	3,169 ± 0,562 [#]
NO пл., мкг/мл	4,816 ± 0,368	1,760 ± 0,306*	4,449 ± 0,487 [#]	4,298 ± 0,601 [#]
NO ер., мкг/мл	2,899 ± 0,272	0,853 ± 0,181*	3,394 ± 0,135 [#]	3,314 ± 0,591 [#]

* $P < 0,05$ відносно контролю норми.

[#] $P < 0,05$ відносно значень при ГГ (ЗДА).

Таблиця 2. Показники КТФ крові в умовах застосування гіпоксичного тренування при гемічній гіпоксії залізодефіцитного генезу ($M \pm m$)

Показник	Контроль норми (серія I)	Експериментальний вплив (серія дослідів)		
		ГГ-К (II)	ГТ-1 (III)	ГТ-2 (IV)
Нв, г/л	143,1 ± 5,17	95,2 ± 4,02*	125,1 ± 5,09* [#]	117,6 ± 4,53* [#]
MtНв, г/л	1,39 ± 0,14	4,83 ± 0,29*	1,64 ± 0,28 [#]	1,90 ± 0,25 [#]
2,3-ДФГ, ммоль/л	5,21 ± 0,32	7,48 ± 0,36*	5,78 ± 0,43 [#]	6,19 ± 0,35* [#]
P_{aO_2} , мм рт. ст.	93,52 ± 2,28	76,81 ± 2,29*	82,70 ± 2,43*	85,30 ± 2,30* [#]
P_{vO_2} , мм рт. ст.	41,14 ± 1,53	34,66 ± 1,67*	38,16 ± 1,65	39,81 ± 1,71 [#]
$C_{max O_2}$, об. %	19,458 ± 0,703	12,960 ± 0,547*	17,025 ± 0,688* [#]	15,995 ± 0,616* [#]
C_{aO_2} , об. %	18,71 ± 0,601	11,89 ± 0,472*	16,44 ± 0,669* [#]	15,61 ± 0,593* [#]
C_{vO_2} , об. %	13,86 ± 0,720	6,47 ± 0,596*	11,32 ± 0,757* [#]	10,45 ± 0,730* [#]
avD_{O_2} , об. %	4,853 ± 0,189	5,418 ± 0,177*	5,120 ± 0,178	5,157 ± 0,150
ХОК, мл/(100 г · хв ⁻¹)	36,841 ± 3,611	26,992 ± 1,402*	32,460 ± 1,496 [#]	31,175 ± 3,379 [#]
V_{aO_2} , мл/(100 г · хв ⁻¹)	6,974 ± 0,871	3,268 ± 0,257*	5,374 ± 0,390 [#]	5,095 ± 0,732 [#]
V_{vO_2} , мл/(100 г · хв ⁻¹)	5,208 ± 0,749	1,828 ± 0,235*	3,702 ± 0,350 [#]	3,486 ± 0,597 [#]
V_{O_2} , мл/(100 г · хв ⁻¹)	1,774 ± 0,165	1,440 ± 0,068*	1,660 ± 0,088 [#]	1,609 ± 0,144 [#]
SCR, відн. од.	3,928 ± 0,250	2,270 ± 0,149*	3,261 ± 0,190* [#]	3,077 ± 0,201* [#]
pH _a	7,384 ± 0,010	7,243 ± 0,017*	7,332 ± 0,021 [#]	7,328 ± 0,024* [#]
pH _v	7,353 ± 0,009	7,220 ± 0,016*	7,306 ± 0,018* [#]	7,302 ± 0,025 [#]

* $P < 0,05$ відносно контролю норми.

[#] $P < 0,05$ відносно значень при ГГ (ЗДА).

ціональними показниками кровотворення анемія характеризувалась як гіпохромна, мікроцитарна, гіпорегенераторна. На цьому фоні тваринам (IV серія дослідів) застосовували додаткові експериментальні впливи за допомогою сеансів ІГТ з наступною реєстрацією досліджуваних показників. Контролем стану ЗДА у III і IV серіях дослідів слугували тварини з утвореною моделлю ЗДА (серія II), які знаходились в умовах спонтанного відновлення, тобто без додаткових втручань і застосування будь-яких експериментальних лікувальних заходів.

На період проведення заключних вимірювань у контрольних (на ЗДА → ГГ) тварин спостерігалось лише незначне відновлення периферичного еритроциту, тобто створена модель показала необхідну адекватність та експериментальну працездатність. Так, кількість Ер залишалась зниженою на 25,43% порівняно з нормою, вміст Нб був меншим на 33,45%, показник Гт — на 16,95% ($P < 0,001$). В еритроцитах більше ніж у два рази підвищувався вміст дериватів Нб і 2,3-ДФГ. Зміни в кістковому мозку полягали у зниженні кількості зрілих нейтрофілів і зростанні — лімфоцитів ($P < 0,01$), у тенденції до зниження кількості нормоцитів із збереженням кістково-мозкових індексів та Л : Е співвідношення.

Викликана залізодефіцитом анемія ускладнювалася значними порушеннями газового складу і КОС крові, а також системної гемодинаміки. Так, визначено зменшення показників P_{aO_2} (на 17,87%), P_{vO_2} (на 17,75%), C_{maxO_2} (на 33,40%), C_{aO_2} (на 36,46%), C_{vO_2} (на 53,31%), ХОК (на 26,73%) — $P < 0,001$. Встановлено зменшення удвічі швидкості транспорту кисню артеріальною (V_{aO_2}) і майже утричі — венозною (V_{vO_2}) кров'ю, що має високу інформативність. Відбувалася мобілізація механізму підвищеної утилізації кисню з крові (збільшення avD_{O_2} на 11,64%), але через значний дефіцит доставки кисню (за рахунок гемічного і гемодинамічного компонентів) тканинам достовірно зменшувалося споживання кисню. Внаслідок недостатності термінального окиснення розвивалися енергетичний дефіцит та декомпенсовані зсуви респіраторного і метаболічного компонентів КОС крові зі зниженням pH_v до $7,220 \pm 0,016$, $P < 0,001$. Виявлені зміни свідчать про пошкодження всіх ланок КТФ крові.

У патофізіологічному визначенні сукупність порушень еритроциту і КТС за умов утвореної моделі ЗДА в цілому відповідає спочатку гемічній гіпоксії, а в разі розвитку метаболічних ускладнень і енергодефіциту — гіпоксії змішаного типу [4].

Для встановлення ролі системи NO в генезі ГГ при анеміях особливе значення надається реакції цієї системи на утворення залізодефіциту. Виявлено, що на період закінчення дослідів вміст NO_2^- пл. зменшувався в 3,01 рази порівняно з нормою, NO_2^- ер. — в 3,76 рази; NO_3^- пл. — в 2,72 рази, NO_3^- ер. — в 3,38 рази; NO пл. — в 2,74 рази, NO ер. — в 3,40 рази ($P < 0,001$). На підставі цих даних можна стверджувати, що значний залізодефіцит призводить до зменшення продукції та активності системи NO. Цей факт має важливе значення, оскільки вважається, що будь-яка гостра гіпоксія підвищує активність NO.

За допомогою цілеспрямованих впливів, використовуючи один з методів гіпоксичного тренування, вивчали ефекти регуляції адаптації до гіпоксії. ІГТ насамперед впливає на всі ланки КТС, зокрема, стимулюючи еритропоез у разі його недостатності.

Встановлено, що на період заключних визначень у разі застосування превентивного режиму ІГТ кількість Ер у анемічних тварин збільшувалася на 29,70%, вміст Нб — на 31,35%, Гт — на 19,53% ($P < 0,05$), порівняно з даними контролю при ГГ (ЗДА). При застосуванні коригуючого режиму ІГТ (серія дослідів ІГТ-2) відповідні показники збільшувалися: Ер — на 19,95%; Нб — на 23,48% ($P < 0,05$); Гт — на 10,36%. У кістковому мозку, при відсутності змін мієлоїдного паростку (порівняно з контролем — ГГ), виявлена активація еритропоезу.

Але відновлення периферичного еритроноу до норми не відбувалося навіть у тварин, адаптованих до гіпоксії.

Особливий інтерес становлять дані щодо реакції системи NO. Всі показники метаболізму NO, які визначались, достовірно збільшувалися відносно значень при ГГ (ЗДА) і кількісно майже відповідали значенням норми. Зокрема, за ефектами превентивного ІГТ, щодо показників при ГГ, вміст NO_2^- у плазмі збільшувався в 2,16 раза; NO_2^- ер. — в 3,36; NO_3^- пл. — в 2,55; NO_3^- ер. — в 4,01; NO пл. — в 2,53; NO ер. — в 3,98 раза ($P < 0,001$). Ці факти є прямим доказом участі оксидзалежних механізмів регуляції клітинних функцій у реалізації і модифікації процесів та механізмів довготривалої адаптації до гіпоксії [8, 9].

Реакція КТФ крові, асоційована з еритроном, на сеанси ІГТ полягала у збільшенні $C_{\text{max O}_2}$ і поліпшенні кисневозв'язуючих властивостей гемоглобіну — за рахунок усунення надлишкового утворення дериватів Hb та зменшення в Ер вмісту 2,3-ДФГ. Зміни власне кисневих параметрів крові свідчили про відносну нормалізацію газового складу крові, транспорту і утилізації кисню, зменшення порушень енергетичного метаболізму. Наводимо деякі інформативні показники ефектів превентивного режиму ІГТ: P_{aO_2} збільшувався (відносно значення при ГГ) на 7,67%; P_{vO_2} — на 10,10%; C_{aO_2} — на 38,33%; C_{vO_2} — на 75,04%; ХОК — на 20,25%; V_{aO_2} — на 64,24%; V_{vO_2} — на 102,52%; V_{O_2} — на 15,28%; SCR — на 43,55%. Найбільш важливим із встановлених фактів є відновлення майже до норми споживання кисню тканинами і співвідношення доставка/споживання кисню. V_{O_2} і SCR — це інтегративні показники не тільки КТФ крові, але й взагалі КТС. В цілому динаміка змін КТФ крові у відповідь на ІГТ свідчить про відносну нормалізацію кисневого режиму крові. Більш сприятливі ефекти гіпоксичного тренування спостерігаються в разі застосування превентивного режиму, що пов'язано з реалізацією механізмів довготривалої адаптації до гіпоксії [3].

Таким чином, ІГТ, як варіант адаптації до гіпоксії, впливає на всі системи і функції організму, перш за все на всі ланки КТС. ІГТ усуває гострий пошкоджуючий гіпоксичний стимул, але залишає і стимулює підгострий коригуючий гіпоксичний стимул. Саме цей фактор є найпотужнішим регулятором та модифікатором реактивності КТС і механізмів її регуляції. Тому поряд з потужними адаптаційними зсувами КТФ крові визначається значне підвищення утворення NO та активності ЕРО. За механізмами дії на КТФ крові відбуваються: активація еритропоезу, компенсаторне збільшення показників периферичного еритроноу, оптимізація кисневого балансу за рахунок збільшення швидкості транспорту кисню кров'ю, перебудова тканинного метаболізму — реалізація механізмів довготривалої, переважно біохімічної, адаптації. Аналіз системних, клітинних і молекулярних ефектів ІГТ виявляє поєднання механізмів негайної, фізіологічної, та довготривалої, біохімічної, адаптації до гіпоксії [4, 5, 12, 13].

З представленого аналізу можна зробити висновок, що шляхом гіпоксичного тренування мобілізуються системні, клітинні і молекулярні кисневозалежні механізми регуляції життєво важливих функцій організму, в тому числі завдяки обмеженню порушень та відновленню функціонального стану NO і ЕРО та їх взаємодії з КТС. Застосування ІГТ при залізодефіцитній анемії приводить до зменшення ступеня проявів або усунення порушень КТФ крові, відповідно — обмеження гемічної гіпоксії. Результати досліджень є цілеспрямованим фундаментальним обґрунтуванням застосування гіпоксичного тренування для корекції ЗДА в клінічній практиці.

1. Сиротинин Н. Н. Гипоксия и ее значение в патологии // Гипоксия: Тр. конф. по проблеме кислородной недостаточности организма. – Киев: Изд-во АН УССР, 1949. – С. 11–18.

2. *Гіпоксія: деструктивна та конструктивна дія* // Матер. Міжнар. конф. та Приельбрус. бесід (Київ, 10–12 червня; Терскол, 6–12 серпня 1998). – Київ, 1998. – 238 с.
3. *Колчинская А. З. Белошицкий П. В. Н. Н. Сиротинин и его школа.* – Нальчик, 1998. – 74 с.
4. *Середенко М. М., Дударев В. П., Лановенко И. И. и др.* Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии. – Киев: Наук. думка, 1987. – 200 с.
5. *Березовский В. А.* Природная и инструментальная оротерапия (очерки о горах и их влиянии на организм человека). – Донецк: “ИД “Заславский”, 2012. – 304 с.
6. *Fisher J. W.* Erythropoietin: physiology and pharmacology update // *Exp. Biol. and Med.* – 2003. – **228**, No 1. – P. 1–14.
7. *Semenza G. L.* Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 // *Physiology.* – 2009. – **24**, No 2. – P. 97–106.
8. *Furchgott R. F., Zawadzki J. V.* The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* – 1980. – **288**, No 5789. – P. 373–376.
9. *Moncada S. R., Palmer M. J., Higgs E. A.* Nitric oxide. Physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – **43**, No 2. – P. 109–142.
10. *Forman H. J., Zhang H. H., Rinna A.* Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis // *Mol. Aspects Med.* – 2009. – **30**, No 1–2. – P. 1–12.
11. *Beleslin-Cokic B. B., Cokic V. P., Yu X. et al.* Erythropoietin and hypoxia stimulate erythropoietin receptor and nitric oxide production by endothelial cells // *Blood.* – 2004. – **104**, No 7. – P. 2073–2080.
12. *Stockmann C., Fandrey J.* Hypoxia-induced erythropoietin production: a paradigm for oxygen-regulated gene expression // *Clin. and exp. physiol. and pharmacol.* – 2006. – **33**, No 10. – P. 968–979.
13. *Интервальная гипоксическая тренировка. Эффективность, механизмы действия: Докл. на междунар. раб. совещ. по интервальной гипоксической тренировке* (Киев, 7–10 июня 1992 г.). – Киев, 1992. – 159 с.
14. *Green L. C., David A. V., Glogowski J. et al.* Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids // *Ann. Biochem.* – 1982. – **126**, No 1. – P. 131–138.
15. *Лановенко И. И., Коцюруба А. В.* Алгоритм исследования взаимодействия оксида азота и кислород-транспортной функции крови в экспериментальных условиях // *Новое в гематологии и трансфузиологии: Междунар. науч.-практ. рецензир. сб.* – 2007. – Вып. 7. – С. 101–109.

ДУ “Інститут гематології та трансфузіології
НАМН України”, Київ

Надійшло до редакції 01.07.2013

И. И. Лановенко, А. П. Гащук

Кислородзависимые адаптационные эффекты гипоксической тренировки при гемической гипоксии железодефицитного генеза

В опытах на крысах на модели гемической гипоксии железодефицитного генеза установлены нарушения кислородтранспортной функции (КТФ) крови (уменьшение доставки и потребления O₂, метаболический ацидоз) и значительное снижение содержания (в 2,7–3,4 раза) в эритроцитах и плазме крови стабильных метаболитов оксида азота (NO) — нитрита и нитрата аниона (NO₂⁻, NO₃⁻). Интервальная гипоксическая тренировка (ИГТ) ограничивает железодефицит, устраняет недостаточность КТФ крови и восстанавливает продукцию NO; более благоприятный нормализующий эффект оказывает ИГТ в превентивном режиме. Обоснована возможность коррекции гемической гипоксии при железодефицитной анемии с помощью применения гипоксической тренировки.

I. I. Lanovenko, A. P. Gaschuk

The oxygen-dependent adaptational effects of hypoxic training under haemic hypoxia of iron deficiency genesis

In experiment on rats with modeling haemic hypoxia of iron deficiency genesis, the damage of oxygen transport function (OTF) of blood (delivery and use O₂ decrease, metabolic acidosis) and a decrease in the content (by 2.7–3.4 times) of stable metabolites NO (NO₂⁻, NO₃⁻) in erythrocytes and plasma of blood are determined. The interval hypoxic training (IHT) limits the iron deficiency and eliminates the insufficiency of OTF of blood and restores blood products NO; more favorable IHT has a normalizing effect in the preventive mode. The possibility of a haemic hypoxia correction under iron deficiency anemia by means of the use of hypoxic training is grounded.