

І. І. Лановенко, Г. П. Гащук

Реактивність кисневотранспортної системи та генез гіпоксії при гіпоплазії кровотворення

(Представлено академіком НАН України О. О. Мойбенком)

В модельних експериментах на щурах досліджено генез гіпоксії при апластичній анемії (АА). Встановлено, що при неускладненій формі АА, незалежно від ступеня анемії, розвивається первинна гемічна гіпоксія і гіперфункція кисневотранспортної системи, в механізмах якої провідну роль відіграє гіпердинамічний режим кровообігу (фаза компенсації). При тяжкій АА розвивається гіпоксія змішаного типу і недостатність кисневотранспортної системи (фаза декомпенсації).

Значне зростання вроджених та набутих захворювань анеміями та недостатня ефективність їх лікування є величезною медичною і соціальною проблемою. З питань етіології, клініки, гематологічних ланцюгів патогенезу та етіопатогенетичного лікування анемії проведено досить багато досліджень, але вивченню головного ланцюга патогенезу — гіпоксичного синдрому — достатньої уваги не приділялося. У літературі відсутні систематизовані дані про системні, тканинні, клітинні, мембранні та молекулярні механізми розвитку гіпоксичного синдрому при анеміях різноманітного генезу, тому не розроблені відповідні методи його корекції. Особливо це стосується анемії апластичного генезу, які відрізняються надто тяжким перебігом і складністю лікування [1].

Класична теорія гіпоксії узагальнює закономірності і механізми негайної та довгострокової адаптації організму до гіпоксії, включаючи визначення ролі нервової та гуморальної регуляції [2, 3]. У механізмах негайної адаптації до гіпоксії провідна роль належить активації симпатно-адреналової системи, мобілізації резервів кисневотранспортної системи, гіпоксичної стимуляції кровотворення — еритропоетину (ЕРО) — головному фактору росту для еритроїдних клітин. У механізмах довгострокової адаптації до гіпоксії значну роль відіграє виникаючий енергодефіцит, який є сигналом для впливу на геном і мобілізації біохімічних механізмів адаптації [2–8]. Молекулярні механізми негайної та довгострокової адаптації до гіпоксії реалізуються за участю фізіологічно активних речовин — кисневих сенсорів та кисневих передавачів: ЕРО, універсального месенджера клітинних функцій оксиду азоту (NO), білкового фактору, індукованого гіпоксією (HIF) [6, 9–12]. Встановлено, що у відповідь на гіпоксичний стимул в тканинах утворюється HIF-1, який за участю NO здійснює сигнальну трансдукцію для регулювання продукції ЕРО [6, 9, 13]. Гіпоксичний синдром при анеміях (гемічна гіпоксія — за патофізіологічним визначенням) формується не лише за рахунок зниження кисневої місткості крові (внаслідок ураження кровотворення, гемолізу еритроцитів чи інших причин), а також за рахунок порушення кисневозв'язуючих властивостей гемоглобіну, процесів транспорту кисню кров'ю і утилізації кисню тканинами, тобто на шляху кисню від зовнішнього дихання до мітохондрій клітин [4, 14]. Тому для визначення генезу гемічної гіпоксії надзвичайно важливим є комплексне вивчення закономірностей і механізмів адаптації до гіпоксії саме в поєднанні з вивченням ролі та

молекулярних механізмів дії HIF, NO і EPO та інших біологічно активних речовин. Методологія оцінки функціонального стану кисневотransпортної системи з позицій вивчення транспорту та утилізації кисню і кисневих режимів організму (КРО), на наш погляд, є дуже плодотворною для дослідження і висвітлення патогенетичних системних, тканинних, клітинних і молекулярних механізмів розвитку гіпоксичного синдрому при анеміях взагалі і при апластичних анеміях зокрема [4].

У даному повідомленні наведено результати вивчення генезу гіпоксії з позицій оцінки функціонального стану кисневотransпортної системи при анемії, яка розвивається внаслідок гіпоплазії кровотворення.

Дослідження виконано в експерименті на 80 білих лабораторних щурах лінії Вістар масою ($218,5 \pm 7,9$) г при моделюванні апластичної анемії (АА) токсичного і комбінованого генезу. Проведено чотири серії дослідів: I ($n = 30$) — контроль (норма — інтактні тварини); II ($n = 10$) — моделювання експериментальної АА токсичного генезу шляхом хронічної бензольної інтоксикації; III ($n = 20$) — моделювання експериментальної АА комбінованого генезу шляхом бензольної інтоксикації з наступним застосуванням крововтрати і гемолізу еритроцитів; IV ($n = 20$) — експериментальна терапія АА (комбінованої форми — III серія).

Токсичний агент бензол вводили підшкірно в дозі 0,2 мл/100 г маси тварин через добу впродовж одного місяця (12 ін'єкцій); крововтрату здійснювали із розрахунку 25% об'єму циркулюючої крові через добу після застосування бензолу; гемолітик фенілгідрозин вводили в дозі 5 мг/100 г маси внутрішньоочеревинно через добу після застосування крововтрати. Експериментальну терапію (IV серія дослідів) застосовували після утворення моделі комбінованого ураження гемопоєзу (III серія дослідів): усунення пошкоджуючого агента, вітаміни груп В, D і А, антилімфоцитарний бичачий імуноглобулін; тривалість лікування — чотири тижні.

Для аналізів використовували артеріальну і змішану венозну кров, яку забирали за допомогою силіконових катетерів, і матеріал кісткового мозку тварин. Визначення показників проводили через одну-п'ять 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, Г/л, лейкоцитів — Л, Г/л, тромбоцитів — Тр, Г/л і ретикулоцитів — Рет, %; вміст гемоглобіну — Нб, г/л; кольоровий показник — КП, відн. од.; середній вміст Нб в еритроциті — СВГ, пг; гематокритну величину — Нт, %. Для аналізу морфофункціональних показників гемопоєзу визначали клітинний склад кісткового мозку, індекс дозрівання нейтрофілів (ІДН) і еритробластів (ІДЕ); підраховували мієлограму і еритробластограму.

Оцінка функціонального стану кисневотransпортної системи включала вивчення зовнішнього дихання і газообміну в легенях, системного кровообігу, дихальної функції, газового складу та кислотно-основного стану крові, кисневозв'язуючих властивостей гемоглобіну, кисневих режимів організму і тканинного метаболізму. Визначали такі показники: концентрацію загального гемоглобіну та похідних гемоглобіну (метгемоглобіну та сульфгемоглобіну) — Нб, МтНб, SHb, г/л; концентрацію в еритроцитах аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) та 2,3-дифосфогліцерату (2,3-ДФГ), ммоль/л; тривалість вдиху, видиху та дихального циклу — T_i , T_e , T_t , мс; частину вдиху та видиху в дихальному циклі — T_i/T_t , T_e/T_t , %; частоту дихання — F_T , хв⁻¹; дихальний об'єм — V_t , мл/100 г; хвилинний об'єм дихання — V_e , мл/(100 г · хв⁻¹); максимальну та середню швидкість інспіраторного потоку — $W_{i\max}$, $W_{i\text{mean}}$, мл/с; максимальну та середню швидкість експіраторного потоку — $W_{e\max}$, $W_{e\text{mean}}$,

мл/с; початкове та максимальне прискорення інспіраторного потоку — D_{i0} , D_{imax} , мл/с²; прискорення інспіраторного потоку в кінці вдиху — D_{iend} , мл/с²; максимальне прискорення експіраторного потоку — D_{emax} , мл/с²; альвеолярну вентиляцію — V_A , мл/(100 г · хв⁻¹); відношення альвеолярної вентиляції до хвилинного об'єму дихання — V_A/V_e , %; альвеолярну фракцію дихального об'єму — V_D , мл/100 г; споживання кисню впродовж одного дихального циклу (кисневий ефект дихального циклу) — W_{O_2} , мкл/100 г; загальний (фізіологічний) легеневий шунт — Q_{sh}/Q , %; ефективність оксигенації крові в легенях — E_L , %; дифузійну властивість легенів — D_{LO_2} , мл/(100 г · хв⁻¹ · мм рт. ст.); парціальну напругу кисню в альвеолярному повітрі — P_{AO_2} , мм рт. ст.; напругу кисню в артеріальній та в змішаній венозній крові — P_{aO_2} , P_{vO_2} , мм рт. ст.; альвеоло-артеріальну різницю за киснем — $AaDO_2$, мм рт. ст.; кисневу місткість крові — C_{maxO_2} , об. %; вміст кисню в артеріальній та в змішаній венозній крові — C_{aO_2} , C_{vO_2} , об. %; артеріо-венозну різницю за киснем — $avDO_2$, об. %; хвилинний об'єм крові (ХОК) — Q , мл/(100 г · хв⁻¹); швидкість доставки кисню в легені та в альвеоли — V_{iO_2} , V_{AO_2} , 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); швидкість виділення вуглекислого газу — V_{CO_2} , мл/(100 г · хв⁻¹); дихальний коефіцієнт — RQ , відн. од.; ефективність КРО в легенях (співвідношення V_{iO_2}/V_{O_2}) — E_i , відн. од.; ефективність КРО в альвеолах (співвідношення V_{AO_2}/V_{O_2}) — E_A , відн. од.; ефективність КРО в артеріальній крові (співвідношення V_{aO_2}/V_{O_2} — доставка/споживання O_2) — E_a (SCR), відн. од.; ефективність КРО в змішаній венозній крові (співвідношення V_{vO_2}/V_{O_2}) — E_v , відн. од.; економічність КРО в легенях — вентиляційний еквівалент — V_E (V_e/V_{O_2}), відн. од.; економічність КРО крові — гемодинамічний еквівалент — H_E (Q/V_{O_2}), відн. од.; напругу вуглекислого газу в артеріальній та в змішаній венозній крові — P_{aCO_2} , P_{vCO_2} , мм рт. ст.; концентрацію буферних основ — BB , ммоль/л; зсув буферних основ — BE , ммоль/л; концентрацію бікарбонатів — AB , ммоль/л; рН артеріальної та змішаної венозної крові — pH_a , pH_v ; концентрацію молочної кислоти в крові — C_L , ммоль/л; концентрацію продуктів пероксидного окиснення ліпідів в крові — C_{LP} , мкмоль/л. На 100 г маси тіла позначали, як це прийнято, показники легеневої вентиляції, транспорту і утилізації кисню тварин.

Загальні гематологічні показники, біохімічні показники крові і тканинного метаболізму, клітинний склад кісткового мозку вивчали стандартними методами [1]. Показники газового складу і кислотно-основного стану крові, транспорту та утилізації кисню визначали за допомогою автоматизованої установки, біологічного мікроаналізатора “Radelkis” (Угорщина) та застосування спеціального математичного апарату щодо визначення кисневих режимів організму [4, 14]. Результати досліджень оброблені з використанням статистичних методів за допомогою комп'ютерних прикладних програм.

Ураження кістковомозкового кровотворення гіпо- чи апластичного характеру є головною, патогмонічною ланкою АА. Встановлено, що в експерименті за допомогою хімічного агента бензолу відтворено модель АА токсичного генезу легкого ступеня тяжкості у фазі подразнення і гіпоплазії кістковомозкового кровотворення. За допомогою поєднання інтоксикації бензолом з наступним застосуванням кровотрати і гемолізу еритроцитів відтворено модель АА токсичного (комбінованого) генезу середнього ступеня тяжкості у фазах від подразнення до гіпоплазії з елементами аплазії (спустошення) кістковомозкового кровотворення. Визначено зниження кількості промієлоцитів і юних нейтрофілів, накопичення зрілих нейтрофільних форм та двократне зниження ІДН. За даними гемограми також виявлено зростання типових для АА порушень в разі більш значного ураження кісткового

мозку (табл. 1). Так, у тварин III серії дослідів визначено зменшення в порівнянні з нормою показника Hb (в 1,91 раза), Ер (в 1,87), Ht (в 1,45), Л (в 1,68), Тр (в 1,70 раза), тобто відбувалась притаманна АА значна трицитопенія. Встановлено порушення на клітинному та молекулярному рівнях: гіпохромію, анізо- та пойкилоцитоз еритроцитів; зростання вмісту в еритроцитах МtHb (в 4,76 раза), SHb (в 2,71 раза), 2,3-ДФГ (в 1,38 раза) та зниження вмісту АТФ (в 1,48 раза).

Результати дослідження процесів транспорту та утилізації кисню в організмі тварин в моделюючих умовах за показниками функціонального стану кисневотранспортної системи зведено в табл. 2.

Як відомо, зниження кисневої місткості крові є основним кисневозалежним компонентом патогенезу будь-яких, у тому числі апластичних, анемій. В моделюючих умовах при АА токсичного генезу легкого ступеня тяжкості (II серія дослідів) кисневі параметри артеріальної крові мали такі зміни: $C_{\max O_2}$ зменшувалась на 26,08%, C_{aO_2} — на 28,13%, P_{aO_2} — на 10,78%; змішаної венозної крові: P_{vO_2} зменшувалась на 10,20%, C_{vO_2} — на 39,69%; параметри легеневого газообміну: P_{AO_2} збільшувалась на 14,06%, $AaDO_2$ — в 2,64 раза, а $avDO_2$ практично не змінювався — в порівнянні з контрольними величинами. Можна констатувати, що ступінь первинного пошкодження (гіпоксемія) був досить значним, але відбувалось істотне компенсаторне посилення легеневої оксигенації (збільшення $AaDO_2$) та достатня ефективність тканинної оксигенації ($avDO_2$), тому порушення кисневого каскаду носило компенсований характер.

При визначенні показників патерну дихання виявлено зменшення T_i (на 3,05%), збільшення T_e (на 24,72%) і T_t (на 15,89%), при цьому частина вдиху в дихальному циклі зменшувалась на 16,32%, а частина видиху збільшувалась на 7,60%. Зменшення частоти дихання поєднувалося зі збільшенням V_t (на 11,83%) і зменшенням V_e (на 3,46%). Виявлено також незначне збільшення майже всіх показників швидкості та прискорення газового потоку, крім W_{emean} , який зменшувався в порівнянні з контролем на 55,41%. Наведені дані свідчать про те, що значного порушення структури дихального циклу не відбувалось, а збільшення тривалості дихального циклу мало позитивне значення для газообміну в легенях. Можна вважати, що в цих умовах зберігається висока центральна інспіраторна активність і відносно нормальний опір потоку газу в повітряних шляхах.

Таблиця 1. Показники гемограми та периферичного еритроциту при експериментальній апластичній анемії ($M \pm m$)

Показник	Серія дослідів			
	I ($n = 30$)	II ($n = 10$)	III ($n = 20$)	IV ($n = 20$)
Hb, г/л	133,9 ± 0,51	99,0 ± 2,21*#	70,0 ± 0,66*	91,0 ± 2,43*#
Ер, Т/л	6,38 ± 0,29	4,37 ± 0,25*#	3,42 ± 0,02*	3,96 ± 0,03*
КП	0,63 ± 0,01	0,68 ± 0,04	0,61 ± 0,04	0,69 ± 0,03#
СВГ, пг	21,0 ± 0,84	22,7 ± 1,34	20,5 ± 1,32	23,0 ± 0,99#
Ht, %	41,4 ± 1,72	32,8 ± 1,72*#	28,6 ± 1,35*	31,9 ± 1,61*
MtHb, г/л	0,37 ± 0,02	0,35 ± 0,08#	1,76 ± 0,37*	0,69 ± 0,16*#
SHb, г/л	0,96 ± 0,08	1,84 ± 0,17*#	2,60 ± 0,22*	1,27 ± 0,25*#
АТФ, ммоль/л	0,95 ± 0,11	1,26 ± 0,24#	0,64 ± 0,09*	0,95 ± 0,19
2,3-ДФГ, ммоль/л	4,49 ± 0,24	3,95 ± 0,23#	6,18 ± 0,40*	4,52 ± 0,31#
Л, Г/л	10,82 ± 0,37	9,74 ± 0,57#	6,43 ± 0,42*	8,15 ± 0,36*#
Тр, Г/л	478,7 ± 12,8	359,8 ± 18,7*#	281,5 ± 8,4*	438,6 ± 14,5#

* $P < 0,05$ — у порівнянні з нормою (серія I). # $P < 0,05$ — у порівнянні з серією III.

Таблиця 2. Показники функціонального стану кисневотранспортної системи та тканинного метаболізму при експериментальній апластичній анемії ($M \pm m$)

Показник	Серія дослідів			
	I (n = 30)	II (n = 10)	III (n = 20)	IV (n = 20)
1	2	3	4	5
Hb, г/л	133,9 ± 0,51	99,0 ± 2,21*#	70,0 ± 0,66*	91,0 ± 2,43*#
$C_{\max O_2}$, об. %	18,21 ± 0,070	13,46 ± 0,32*#	9,52 ± 0,09*	12,38 ± 0,33*#
C_{aO_2} , об. %	17,88 ± 0,090	12,85 ± 0,64*#	6,91 ± 0,34*	11,47 ± 0,64*#
C_{vO_2} , об. %	12,80 ± 0,090	7,72 ± 0,44*#	1,83 ± 0,07*	5,66 ± 0,43*#
P_{aO_2} , мм рт. ст.	86,70 ± 3,200	77,35 ± 4,16*#	52,49 ± 0,82*	74,35 ± 4,16*#
P_{vO_2} , мм рт. ст.	39,70 ± 0,400	35,65 ± 1,92*#	18,15 ± 0,21*	27,10 ± 1,92*#
P_{AO_2} , мм рт. ст.	101,0 ± 1,400	115,2 ± 1,1*	107,0 ± 4,1*	99,0 ± 1,1#
$AaDO_2$, мм рт. ст.	14,30 ± 0,658	37,81 ± 4,06*#	54,50 ± 1,44*	24,70 ± 4,06*#
$avDO_2$, об. %	5,080 ± 0,429	5,123 ± 0,298*	5,075 ± 0,189	5,811 ± 0,298#
T_i , мс	262,0 ± 13,00	254,0 ± 25,2#	418,7 ± 9,60*	452,0 ± 25,2*
T_e , мс	549,0 ± 38,00	684,7 ± 74,9	681,4 ± 28,6*	557,0 ± 74,9
T_t , мс	810,0 ± 49,00	938,7 ± 76,2	1100,0 ± 53,2*	1009,0 ± 76,2*
T_i/T_t , %	32,35 ± 0,796	27,07 ± 2,92#	38,06 ± 0,02*	44,67 ± 2,93*#
T_e/T_t , %	67,78 ± 5,171	72,93 ± 2,92#	61,94 ± 2,89	55,33 ± 2,94*#
F_r , хв ⁻¹	74,10 ± 1,600	65,92 ± 3,68#	54,54 ± 1,85*	59,85 ± 3,68*
V_i , мл/100 г	0,710 ± 0,030	0,794 ± 0,157*	0,681 ± 0,013	0,553 ± 0,157*#
V_e , мл/(100 г · хв ⁻¹)	52,60 ± 2,200	50,78 ± 6,26#	37,14 ± 1,00*	32,81 ± 6,26*
$W_{i\max}$, мл/с	7,883 ± 0,389	9,239 ± 2,365#	4,908 ± 0,127*	5,534 ± 1,258*
W_{imean} , мл/с	4,927 ± 0,536	5,921 ± 0,825#	3,075 ± 0,079*	2,605 ± 0,825*
$W_{e\max}$, мл/с	6,257 ± 0,194	9,091 ± 1,440*#	2,441 ± 0,099*	5,719 ± 1,440#
W_{emean} , мл/с	4,927 ± 0,212	2,197 ± 0,501*	1,889 ± 0,079*	2,105 ± 0,501*
D_{i0} , мл/с ²	102,2 ± 4,093	127,30 ± 8,27*#	39,92 ± 1,29*	31,79 ± 8,27*
$D_{i\max}$, мл/с ²	79,03 ± 1,946	98,41 ± 6,39*#	30,86 ± 0,40*	24,58 ± 6,39*
D_{iend} , мл/с ²	75,22 ± 3,707	93,65 ± 6,08*#	29,37 ± 0,12*	23,39 ± 6,09*
$D_{e\max}$, мл/с ²	24,97 ± 0,067	31,09 ± 2,02*#	9,75 ± 0,43*	7,76 ± 2,01*
V_A , мл/(100 г · хв ⁻¹)	35,50 ± 2,624	35,34 ± 5,21	28,28 ± 0,99*	23,46 ± 5,12*
V_D , мл/100 г	0,230 ± 0,009	0,358 ± 0,130*#	0,163 ± 0,001*	0,393 ± 0,130#
V_A/V_e , %	67,54 ± 0,539	70,22 ± 1,73#	76,13 ± 1,09*	71,62 ± 1,63*#
Q_{sh}/Q , %	6,210 ± 0,040	15,270 ± 4,761*#	32,460 ± 0,934*	14,540 ± 4,762*#
E_L , %	93,86 ± 0,636	84,40 ± 4,76*#	67,52 ± 2,91*	85,46 ± 4,75*#
D_{LO_2} , мл/(100 г · хв ⁻¹ · мм рт. ст.)	1,040 ± 0,003	0,782 ± 0,119*#	1,097 ± 0,039	0,745 ± 0,119*#
V_{iO_2} , мл/(100 г · хв ⁻¹)	8,920 ± 0,380	9,861 ± 1,123*#	4,676 ± 0,026*	5,889 ± 1,125*
V_{AO_2} , мл/(100 г · хв ⁻¹)	6,020 ± 0,430	6,863 ± 0,936#	3,560 ± 0,057*	4,211 ± 0,928
Q (ХОК), мл/(100 г · хв ⁻¹)	33,70 ± 2,000	37,91 ± 2,49#	24,83 ± 0,39*	29,76 ± 3,48#
V_{aO_2} , мл/(100 г · хв ⁻¹)	6,020 ± 0,030	4,871 ± 0,281*#	1,715 ± 0,003*	3,347 ± 0,281*#
V_{vO_2} , мл/(100 г · хв ⁻¹)	4,310 ± 0,030	2,927 ± 0,126*#	0,455 ± 0,008*	2,090 ± 0,442*#
V_{O_2} , мл/(100 г · хв ⁻¹)	1,710 ± 0,080	1,942 ± 0,173#	1,260 ± 0,028*	1,357 ± 0,076*
V_{CO_2} , мл/(100 г · хв ⁻¹)	1,400 ± 0,080	1,744 ± 0,192*#	0,983 ± 0,017*	1,521 ± 0,190#
W_{O_2} , мкл/100 г	23,11 ± 0,714	29,46 ± 4,63	23,10 ± 0,21	22,67 ± 2,61
E_i , відн. од.	5,216 ± 0,339	5,077 ± 1,104	3,711 ± 0,023*	4,340 ± 0,603
E_A , відн. од.	3,520 ± 0,301	3,534 ± 0,852	2,825 ± 0,099*	3,103 ± 0,871
E_a (SCR), відн. од.	3,520 ± 0,021	2,508 ± 0,083*#	1,361 ± 0,013*	2,465 ± 0,080*#
E_v , відн. од.	2,520 ± 0,119	1,507 ± 0,231*#	0,361 ± 0,010*	1,538 ± 0,420*#
V_E , відн. од.	30,76 ± 1,93	26,14 ± 6,15	29,48 ± 1,03	24,15 ± 3,14
H_E , відн. од.	19,71 ± 1,49	19,52 ± 3,99	19,70 ± 0,54	21,93 ± 4,28
RQ , відн. од.	0,820 ± 0,030	0,898 ± 0,063	0,780 ± 0,011	1,121 ± 0,061*#
P_{aCO_2} , мм рт. ст.	33,70 ± 0,876	38,51 ± 2,42	33,25 ± 1,65	41,92 ± 1,38*#

Таблиця 2. Продовження

1	2	3	4	5
V_B , ммоль/л	$43,20 \pm 1,400$	$45,94 \pm 1,34^{*\#}$	$36,71 \pm 0,21^*$	$47,57 \pm 1,39^{*\#}$
V_E , ммоль/л	$-3,90 \pm 0,397$	$-4,30 \pm 1,32^\#$	$-7,93 \pm 0,08^*$	$-2,05 \pm 1,26^\#$
A_B , ммоль/л	$20,50 \pm 0,900$	$18,75 \pm 1,21$	$16,60 \pm 0,75^*$	$27,49 \pm 1,28^{*\#}$
pH_a	$7,400 \pm 0,001$	$7,367 \pm 0,016$	$7,295 \pm 0,004^*$	$7,324 \pm 0,016^{*\#}$
pH_v	$7,360 \pm 0,001$	$7,347 \pm 0,016$	$7,286 \pm 0,008^*$	$7,315 \pm 0,016^\#$
C_L , ммоль/л	$2,449 \pm 0,005$	$3,231 \pm 0,016^{*\#}$	$4,185 \pm 0,015^*$	$4,090 \pm 0,016^*$
C_{LP} , мкмоль/л	$1,141 \pm 0,127$	$1,580 \pm 0,147^\#$	$3,171 \pm 0,134^*$	$1,740 \pm 0,147^{*\#}$

* $P < 0,05$ — у порівнянні з нормою (серія I). $^\# P < 0,05$ — у порівнянні з серією III.

Завдяки ефективності біомеханіки дихання, показники легеневої вентиляції — V_A і V_D , а також V_A/V_E — не відрізнялись від нормальних значень. Однак звертало на себе увагу достовірне зменшення E_L (на 10,08%), D_{LO_2} (на 24,81%) і значне збільшення Q_{sh}/Q (в 2,47 раза). Аналіз цих результатів вказує на зниження ефективності легеневого газообміну внаслідок шунтування кровотоку, порушення дифузійної та вентиляційної функцій легенів [14].

При аналізі змін показників транспорту кисню треба відзначити, що значне падіння вмісту кисню в крові супроводжувалось незначним збільшенням хвилинного об'єму дихання, а хвилинний об'єм крові достовірно збільшувався відносно контрольного рівня. Це свідчить про наявність виразних компенсаторних реакцій дихання та кровообігу в моделюючих умовах.

Наслідком визначених реакцій було те, що V_{IO_2} збільшувалась на 10,55%, V_{AO_2} — на 14,00%, V_{aO_2} зменшувалась на 19,09%, а V_{vO_2} — на 32,09%. Утилізація кисню тканинами зростала, що забезпечило компенсацію дефіциту транспорту кисню артеріальною кров'ю. Виявлені достатньо високі показники економічності та ефективності КРО на всіх етапах транспорту кисню: в легенях, в альвеолах, артеріальною та змішаною венозною кров'ю (W_{O_2} , E_i , E_A , E_v , V_E , H_E). Особливо інформативним у цьому відношенні є незначне, в межах коливань норми, зменшення інтегрального показника відношення доставка/споживання кисню — до $(2,508 \pm 0,083)$ од. Результуючим ефектом цих процесів було збільшення споживання кисню організмом. Як видно з табл. 2, величина V_{O_2} збільшувалась незначно, на 13,57%, однак треба мати на увазі, що показник споживання кисню є одним з найбільш стабільних і надійно регулюючих фізіологічних параметрів організму, тому навіть невелике його зменшення визначає тяжкий ступінь порушень КРО. А збільшення V_{O_2} у плані оцінки гіпоксії свідчить про відсутність поєднання гемічної та тканинної форм гіпоксії, про відсутність розвитку змішаної гіпоксії, тобто про компенсований ступінь гіпоксичного процесу [4, 14].

Відсутність розвитку в моделюючих умовах вторинної тканинної гіпоксії підтверджують і дані про зміни власне метаболічних процесів. При визначенні показників кислотно-основного стану крові, поряд зі зменшенням гемоглобінового буфера, було виявлено збільшення V_B на 6,34%, P_{aCO_2} на 14,27%, концентрації молочної кислоти в 1,32 раза в порівнянні з контролем. Тобто відбувалось незначне накопичення кислих валентностей за рахунок як метаболічного, так і респіраторного компонента КОС. Але в цілому ацидотичні зсуви і накопичення продуктів пероксидного окиснення ліпідів і, взагалі, порушення тканинного метаболізму були незначними і повністю компенсованими. Про це, зокрема, свідчать головні інтегральні показники метаболізму: RQ , pH_a і pH_v залишались у межах норми.

В умовах більш складної моделі АА токсичного генезу, яка утворювалася додатковим застосуванням крововтрати і введенням фенілгідрозину (ІІІ серія дослідів), порушення кисневих параметрів крові набували якісних змін: $C_{\max O_2}$ була нижче вихідної в 1,91 раза, C_{aO_2} — в 2,59 раза, C_{vO_2} — в 6,99 раза; спостерігались достовірні відмінності цих показників від значень серії ІІ. Разом з тим значно зростає ступінь пошкодження інших ланцюгів кисневого каскаду. Так, достовірно зменшувалась альвеолярна вентиляція (на 20,34% в порівнянні з контролем) і хвилинний об'єм крові (на 26,32%). Внаслідок цього, на відміну від даних серії ІІ, відбувалося достовірне падіння швидкості доставки кисню в легені і в альвеоли та об'ємної швидкості транспорту кисню артеріальною і змішаною венозною кров'ю (V_{iO_2} — на 47,52%; V_{AO_2} — на 40,06%; V_{aO_2} — на 71,51%; V_{vO_2} — на 89,44% в порівнянні з контролем). Значно порушувалась ефективність і економічність КРО, крові і тканин організму. Внаслідок різкого падіння доставки кисню розвивався дефіцит його споживання: V_{O_2} знижувалось на 26,32%, що є вельми несприятливою ознакою. Порушувалась енергетичний метаболізм (накопичення в крові органічних кислот, різке збільшення дефіциту основ, зниження рН — декомпенсований ацидоз змішаного генезу), посилювались процеси вільнорадикального окиснення — концентрація продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові (C_{LP}) перевищувала контрольний рівень в 2,78 раза.

Таким чином, при формі експериментальної АА (ІІІ серія дослідів), яка, крім трицитопенії, характеризувалась загальнотоксичними ускладненнями, виявлені якісні зміни функціонування кисневотранспортної системи. Поряд з пригніченням процесів доставки кисню (легенева вентиляція, системний кровоток, кров — перш за все, дихальна функція) розвиваються порушення на етапі утилізації кисню тканинами, що супроводжується і ускладнюється недостатністю антиоксидантного захисту організму, падінням споживання кисню, розвитком енергодефіциту.

Необхідно відзначити, що при експериментальній АА такої тяжкості спонтанного відновлення поведінкової активності і фізіологічних функцій тварин, як правило, не відбувається протягом двох місяців.

Експериментальна терапія за стандартною схемою (ІV серія дослідів) запобігала загибелі тварин і супроводжувалась відносним відновленням патерну дихання, легеневої вентиляції, хвилинного об'єму крові, доставки і споживання кисню і тканинного метаболізму (у порівнянні з даними серії ІІІ). Однак за рядом ключових параметрів повного відновлення кисневотранспортної системи у цих тварин не відбувалось. Так, відносно контролю у пролікованих тварин були більш низькими показники ХОК, швидкості транспорту кисню артеріальною і змішаною венозною кров'ю, споживання кисню; не відновлювався до норми енергетичний метаболізм (збільшення RQ свідчить про значне утворення в організмі вуглекислоти, а підвищення в крові C_L вказує на посилення анаеробного гліколізу).

Таким чином, ураження кістковомозкового кровотворення при АА супроводжується трицитопенією, гемодилуцією, зниженням кисневої місткості крові, артеріальною та венозною гіпоксемією і, відповідно, розвитком первинної гемічної гіпоксії. Виявлено, що первинна гемічна гіпоксія компенсується гіперфункцією кисневотранспортної системи за рахунок переважно гіперфункції серцево-судинної системи, а саме — гіпердинамічного режиму кровообігу, що забезпечує відносне підвищення транспорту кисню кров'ю і споживання кисню тканинами. Основний механізм гіперциркуляції полягає в мобілізації ритмоінотропного механізму серця. Установлена залежність пошкоджень кисневотранспортної системи від ступеня тяжкості АА. При тяжкій формі АА, внаслідок загальнотоксичних чи органних (соматичних) ускладнень, зменшується споживання кисню тканинами, порушується еконо-

мічність та ефективність КРО, пошкоджуються всі ланцюги і механізми (системні, тканинні, клітинні, молекулярні) регуляції кисневотransпортної системи, розвивається вторинна гіпоксія змішаного типу.

Значну роль в процесах компенсації та декомпенсації кисневотransпортної системи при АА мають поєднання порушень первинного гемостазу (тромбоцитопенія) і компенсаторних реакцій гемореології (гемодилуція).

Точною та інформативною інтегральною характеристикою тяжкого пошкодження кисневотransпортної системи при АА, може бути факт зниження співвідношення доставка/споживання кисню. Зменшення SCR до 2,5 од. є чітким критерієм розвитку вторинної тканинної гіпоксії, а нижче 1,5 — декомпенсації процесу [4]. Комплексна оцінка показників кислотно-основного стану крові вказує на розвиток ацидозу змішаного типу. Первинна гемічна гіпоксія ускладнюється вторинною тканинною і розвивається змішана форма гіпоксії. Як відомо, змішані форми ацидозів і гіпоксії є найтяжчими і свідчать про дисоціацію у функціонуванні окремих ланцюгів кисневотransпортної системи, тобто про тяжку загальну патологію [4, 14].

Закономірності і механізми порушень процесів транспорту та утилізації кисню в разі розвитку первинної гемічної гіпоксії при АА нами визначені як фаза гіперфункції кисневотransпортної системи (фаза компенсації). Закономірності і механізми порушень кисневозалежних процесів у разі розвитку гіпоксії змішаного типу при АА нами визначені як фаза декомпенсації кисневотransпортної системи.

В умовах запропонованої моделі АА (як і в умовах клініки) відмічена недостатня ефективність патогенетичної терапії, тому для підвищення ефективності лікування необхідна цілеспрямована корекція уразливих ланцюгів та інтимних механізмів функціонування кисневотransпортної системи. На підставі отриманих експериментальних даних і теоретичних узагальнень вважаємо обґрунтованим застосування біологічно активних речовин (гемопоеитинів, антиоксидантів, пептидів) та інтервального гіпоксичного тренування для корекції гіпоксичного синдрому при лікуванні хворих на АА.

1. *Алексеев Н. А.* Анемия: Практическое руководство. – Санкт-Петербург: Гиппократ, 2004. – 511 с.
2. *Колчинская А. З., Белошицкий П. В.* Н. Н. Сиротинин и его школа. – Нальчик, 1998. – 74 с.
3. *Гіпоксія: деструктивна та конструктивна дія //* Матеріали Міжнар. конф. та Приельбурських бесід (Київ, 10–12 червня; Терскол, 6–12 серпня 1998 р.). – Київ, 1998. – 238 с.
4. *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.
5. *Lanovenko I. I., Nagnibeda N. N.* Heart adrenoactivity during acute haemic hypoxia // *Cor et Vasa.* – 1992. – **34**, No 2. – P. 170–181.
6. *Fisher J. W.* Erythropoietin: Physiology and Pharmacology Update // *Exp. Biol. and Med.* – 2003. – **228**, No 1. – P. 1–14.
7. *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. 968–79.
8. *Essop M. F.* Cardiac metabolic adaptations in response to chronic hypoxia // *Physiol.* – 2007. – **584**, Pt. 3. – P. 715–726.
9. *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.
10. *Acker T., Acker H.* Cellular oxygen sensing in CNS function: physiological and pathological implications // *J. Exp. Biol.* – 2004. – **207**. – P. 3171–3188.
11. *Kumar P.* Sensing hypoxia in the carotid body: from stimulus to response // *Essays Biochem.* – 2007. – **43**. – P. 43–60.

12. Semenza G. L. Regulation of Oxygen Homeostasis by Hypoxia-Inducible Factor 1 // *Physiology*. – 2009. – **24**, No 2. – P. 97–106.
13. Hrinchenko B. W., Alayash A. I., Wink D. A. et al. Effect of nitric oxide and nitric oxide donors on red blood cell oxygen transport // *Br. J. Haematol.* – 2000. – **110**, No 3. – P. 412–419.
14. Середенко М. М., Дударев В. П., Лановенко И. И. и др. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии. – Киев: Наук. думка, 1987. – 200 с.

Державна установа “Інститут гематології
та трансфузіології НАМН України”, Київ

Надійшло до редакції 11.07.2011

I. I. Lanovenko, A. P. Gaschuk

Oxygen transport system reactivity and hypoxia genesis in hypoplasia of hemopoiesis

The genesis of hypoxia under aplastic anaemia (AA) in model experiments on rats is investigated. It is established that, under uncomplicated form AA irrespective of the anaemia degree, the primary haemic hypoxia and the hyperfunction of oxygen transport system are developed. In mechanisms of this system, the leading role is played by the hyperdynamic circulation mode (the phase of compensation). Under severe AA, hypoxia of mixed type and the oxygen transport system insufficiency are developed (the phase of decompensation).