

МЕДИЦИНА

РЕГУЛЯЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ

© Ю.М. ЗАХАРОВ, И.Ю. МЕЛЬНИКОВ, А.Г. РАССОХИН

Южно-Уральский государственный медицинский университет (г. Челябинск)
zaharovum@chelsma.ru, nositel@mail.ru, zaharovum@chelsma.ru

УДК 612.5

О ПРИРОДЕ ТОРМОЖЕНИЯ ЭРИТРОПОЭЗА ПРИ ТЕПЛОВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ ADAPTATIONAL CHARACTERISTICS OF ERYTHRON SYSTEM DURING HEAT EXPOSURE

АННОТАЦИЯ. Изложены механизмы торможения эритропоэза у животных, подвергнутых длительным тепловым воздействиям. Представлены результаты экспериментальных исследований длительных тепловых воздействий на метаболизм и связанный с ними кислородный запрос тканей, периферический отдел эритрона, межклеточные и межмолекулярные взаимоотношения в кроветворной ткани — в эритробластических островках костного мозга — морфофункциональных единицах эритрона.

Установлено, что продолжительное влияние тепла ведет к снижению эритропоэза, обусловленного приведением количества эритроцитов, к уменьшению потребления кислорода тканями. Последний реализуется различными механизмами повышения депонирования эритроцитов в селезенке; ускоренной элиминацией эритроцитов, мало устойчивых к гемолизу; снижением эритропоэтических свойств крови; снижением продукции гормонов щитовидной железы; воспроизводством в эритробластических островках эритроцитов, адаптированных к изменениям гомеостаза.

SUMMARY. The results of experimental investigations of long thermal effects on metabolism and associated tissue oxygen inquiry, peripheral part of the erythron, intercellular and intermolecular relationships in hematopoietic tissue — in erythroblastic islets in the bone — marrow morphofunctional erythron units.

Prolonged exposure to heat leads to a decrease of erythropoiesis, bringing the number of erythrocytes due to a decrease in oxygen consumption of tissues. The last is realized by various mechanisms of increase the deposit of erythrocytes in the spleen; accelerated elimination of erythrocytes, low stability to hemolysis; reduction of erythropoietic properties of blood; decreased production of thyroid hormones; reproduction in erythroblastic of erythrocytes islets adapted to changes in homeostasis.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА. Эритропоэз, регуляция эритропоэза, тепловые воздействия, эритробластический островок.

KEY WORDS. Erythropoiesis, erythropoiesis regulation, heat exposure, erythroblastic island.

Потребность тканей в кислороде, формирование адекватной интенсивности их метаболизма кислородной емкости крови обеспечивается разными уровнями регуляции эритропоэза — дальнедистантными (эритропоэтин, секретируемый почками, сигналы нервной и эндокринной систем), короткодистантными (функциональными межклеточными взаимодействиями в эритробластических островках), внутриклеточными, усиливающими сигнализацию к геному клетки [1], а также контурами управления эритропоэзом на основе механизмов положительных и отрицательных обратных связей [2]. При этом понимание взаимозависимости и соподчиненности данных уровней регуляции функций специализированной ткани остается нерешенной проблемой физиологии [3].

Снижение потребности тканей организма в кислороде сопровождается торможением эритропоэза, уменьшающим продукцию эритроцитов, до их уровня в крови, удовлетворяющего ткани в количестве данных переносчиках O_2 . Так, длительные тепловые воздействия, снижающие потребность тканей в O_2 , формируют у жителей аридной зоны [4], влажных жарких тропиков [5] уровни эритроцитов и ретикулоцитов в литре крови отчетливо меньшие, чем у жителей средних и высоких широт, имеющих, по сравнению с жителями жарких стран, более высокие уровни основного обмена и, следовательно, большие запросы тканей в O_2 . Такие же различия в показателях периферического отдела эритрона имеют место у рабочих горячих цехов металлургических заводов, по сравнению с работниками производств, не испытывающих действия микроклимата горячих цехов [6], у подвергающихся тепловым воздействиям животных.

Накопленные в нашей лаборатории за 30-летний период (с 80-х гг. прошлого века) результаты исследований длительных тепловых воздействий на метаболизм и связанный с ним кислородный запрос тканей, периферический отдел эритрона крыс и кроликов [7], [8], межклеточные и молекулярные взаимоотношения в кроветворной ткани — в эритробластических островках костного мозга [9-13] — морфофункциональных единицах эритрона, в которых у человека и животных протекает эритропоэз [14-19], на гуморальную регуляцию эритропоэза, порфириновый обмен [20], [8-10], важнейшей функцией которого является формирование протогема (комплекса протопорфирина IX и Fe^{++}), необходимого для воспроизводства гемсодержащих молекул — переносчиков кислорода — гемоглобина, миоглобина, цитохромов электронтранспортной цепи митохондрий — а, b, c, и o (цитохромоксидазы), обеспечивающих реакции биологического окисления и образования энергии в организме [20], позволили лучше понять особенности ответа разных уровней регуляции эритрона на длительные тепловые воздействия, контролируемые ими механизмы торможения эритропоэза при данных состояниях.

Изменения периферической крови при тепловых воздействиях. Длительные тепловые воздействия на организм кроликов и крыс производились в нашей лаборатории в тепловой камере (объем $9m^3$, регулируемая температура воздуха — $35 \pm 0,5^\circ C$, влажность воздуха 20-40%), в течение 100-120 дней (по 3 часа ежедневно) и вызывали в конце 3-часовых тепловых воздействий рост температуры у крыс в толстом кишечнике до 90 дня наблюдения (ее снижение ниже значений динамического контроля отмечалось лишь к 120 дню опыта). Сосудистый компонент теплоотдачи (о ней судили по температуре кожи стопы задней конечности) на 90-120 дни наблюдения более чем на $2-3^\circ C$ превышал

значения контроля. Потребление кислорода у части крыс уже к 10 дню опыта снижалось по сравнению и с исходным уровнем, и с динамическим контролем, достоверно же у всей группы животных — к 30 дню ($p < 0,05$), но наиболее низкие значения потребления O_2 отмечались на 90-120 дни опыта. Снижение количества эритроцитов у крыс отмечалось к 40 дню экспозиций (от $7,61 \pm 0,11 \cdot 10^{12}$ /л исходных значений до $6,43 \pm 0,16 \cdot 10^{12}$ /л) и носило истинный характер, так как подтверждалось снижением объема циркулирующих эритроцитов — с $3,68 \pm 0,11$ мл/100 г. массы тела исходного уровня до $2,98 \pm 0,23$ мл/100 г. массы тела, начиная с 30 дня опыта ($p < 0,02$) и сохранялось на этом уровне до его окончания (при $p < 0,01-0,001$). Уменьшение объема циркулирующей плазмы крови (с $6,04 \pm 0,17$ в исходе до $5,48 \pm 0,12-5,18 \pm 0,18$ мл/100 г. массы тела ($p < 0,05$) отмечено с 40 до 100 дня опыта). Значения гематокрита с 3 по 47 дни наблюдения колебались от $43,9 \pm 0,9$ до $46,2 \pm 0,5 \cdot 10^{-2}$ л/л и были ниже ($p < 0,05-p < 0,001$) исходных значений, равных $49,1 \pm 0,5 \cdot 10^{-2}$ л/л, а с 51 дня достоверно не отличались от них. Эти данные позволяют полагать, что соотношения объемов плазмы и эритроцитов в циркулирующей крови «гретых» крыс не приводили к увеличению вязкости их крови. Снижение уровня эритроцитов сопровождалось появлением характерных морфофункциональных особенностей формирующейся популяции эритроцитов. Увеличивалась их гемоглобинизация (в фемтомолях гемоглобина/эритроцит), объем и средний диаметр (сдвиг на кривых Прайс-Джонса с 10-20 дней опыта происходил за счет уменьшения доли микроцитов и увеличения макроцитов), росла тепловая устойчивость (с 30 дня опыта повышалось время гемолиза эритроцитов в кювете ФЭКа при температуре $58,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$), повышалась стойкость мембран эритроцитов к гемолитикам — кислотному и сапонину [8], [21]. Последнее указывает на сохранение прочности связей в липопротеидных комплексах мембран эритроцитов. Взаимосвязь между изменениями липидного обмена у подвергавшихся гипертермии крыс и повышением стабилизации клеточных мембран лимфоцитов связывают также с повышенным поступлением в кровоток глюкокортикоидов [21]. У адаптировавшихся к тепловым воздействиям животных росла электрофоретическая подвижность эритроцитов (ЭФП), т.е. увеличивался электроотрицательный заряд их мембран [3], [16], что способствует росту дезагрегационного эффекта, улучшает реологические свойства крови. Вместе с тем оказалось, что повышенная ЭФП эритроцитов на 40-100 дни опыта была связана с адсорбцией на их мембранах среднемолекулярных пептидов плазмы, характеризовавшихся большим количеством биурет-положительных и сниженным (против нормы) содержанием фолин-положительных веществ с меньшей долей в них ароматических и гетероциклических аминокислот. Роль адсорбции данных соединений в увеличении ЭФП эритроцитов «гретых» крыс доказывается тем, что 3-кратная отмывка эритроцитов в фосфатном буфере уменьшала их ЭФП до уровня эритроцитов интактных крыс. Рост ЭФП эритроцитов мог быть связан и с воздействием метаболита циклооксигеназного пути превращений арахидоновой кислоты, рост содержания которой отмечается в крови крыс при перегревании (7) — простагландином-Е2 или метаболита липоксигенного пути — липоксина-бета.

Особенности порфиринового обмена и эритропоэза в эритробластических островках у животных при тепловых воздействиях. У подопытных крыс регистрировалось снижение уровня активности ключевых, регу-

лирующих синтез гема ферментов в печени: гемсинтетазы — с 10 дня, синтетазы δ -аминолевулиновой кислоты — с 90 дня опыта [8], а также активности дыхательных ферментов митохондрий—сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы (7). В костном мозге, напротив, активность синтетазы δ -аминолевулиновой кислоты на 10 день опыта увеличивалась — почти в 2 раза против контроля, рост активности гемсинтетазы отмечался до 40 дня наблюдения. Одновременно на 20-40 дни опыта имело место и выраженное снижение экскреции дельта-аминолевулиновой кислоты и копропорфиринов с мочой, выведения с калом копро- и протопорфиринов из организма крыс [8, 10]. Данные изменения порфиринового обмена до 40 дня тепловой экспозиции объясняются нами усиленной утилизацией его метаболитов для синтеза гемоглобина эритроидными клетками костного мозга, что подтверждается регистрируемым нами ростом среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, производимых костным мозгом. Увеличение активности синтетазы дельта-аминолевулиновой кислоты является характерным для КОЕ эритроцитарных, начинающих дифференцироваться в проэритробласты [22], наибольший же из всех ядросодержащих эритроидных клеток уровень активности синтетазы дельта-аминолевулиновой кислоты и синтеза протогема регистрируется у полихроматофильных и ортохромных нормобластов. В наших опытах абсолютное содержание ядросодержащих эритроидных клеток в 1 мм^3 костного мозга «гретых» крыс к 10 дню опыта повышалось до $274,0 \pm 29,0$ против $203,2 \pm 15,3$ тыс./100 гр. массы тела у контрольных животных, за счет увеличения доли базофильных ($p < 0,05$), ранних ($p < 0,05$) и средних ($p < 0,05$) полихроматофильных нормобластов. К 30 дню в парциальных эритрограммах опытных крыс достоверное против контроля увеличение доли ранних, средних и поздних полихроматофильных нормобластов сохранялось ($p < 0,05$), а абсолютное содержание эритробластических островков в костном мозге крыс выросло до $602,6 \pm 78,2 \cdot 10^3$ против $475,5 \pm 46,5 \cdot 10^3$ /бедренная кость. Основой формирования эритробластических островков в кроветворной ткани является экспрессия на макрофагах адгезивных молекул (VCAM-1, альфа v компонента интегринов ICAM-4, эритробластного макрофагального белка, сиалоадгезина (CD169), CD 163) и их «противорецепторов» на мембране КОЕэ и проэритробластов (VLA-4, ICAM-4, гликопротеинов и др.). Взаимодействие данных молекул и обеспечивает образование ассоциации — центральный макрофаг — эритроидная корона эритробластического островка (12). В данной ассоциации, благодаря межклеточному взаимодействию адгезивных молекул, рекрутируются пути сигнальной передачи к ядру эритроидных клеток, резко усиливающие активирующее действие эритропоэтина на пролиферацию и созревание последних (14). Согласно нашей классификации (23) эритробластические островки (ЭО) подразделены на основе происходящего удвоения в их короне эритроидных клеток, начиная с дифференцирующейся КОЕ эритроцитарной (КОЕэ) в проэритробласт. ЭО 1 класса — результат волн удвоений 1:2:3, формирующих в короне ЭО до 8 эритробластов. Корона ЭО 2 класса — результат удвоений, формирующих до 16 эритробластов в островке. ЭО 3 класса — результат удвоения, дающий до 32 клеток в короне ЭО. 4 класс — ЭО инволюцирующие — представлены неделяющимися полихроматофильными, ортохромными нормобластами и ретикулоцитами. Класс ЭО 5 — ЭО реконструирующийся. Рост абсолютного числа ЭО до 30 дня тепловых воздействий про-

исходил за счет достоверного новообразования островков *de novo* (комплексация КОЕэ с резидуальными моноцитами-макрофагами, формирующая ЭО 1 класса зрелости) и *de repeto* (формирование ЭО, реконструирующихся на основе комплексации КОЕэ с макрофагами ЭО инволюцирующих, с созревающей в ретикулоциты эритроидной короной) [23]. Таким образом, отмеченная нами возросшая интенсивность порфиринового обмена хорошо совпадает с ростом интенсивности эритропоэза в первые недели теплового воздействия на животных. В клетках органов, участвующих в синтезе гема (костный мозг, печень, почки) высока скорость обмена и содержания псевдоуридинсодержащих т-РНК. Исследованная в нашей лаборатории экскреция с мочой псевдоуридина, отражающая выраженность метаболизма данных РНК, указывает на сочетанный рост интенсивности метаболизма псевдоуридинсодержащих т-РНК и порфиринового обмена у опытных крыс к 40 дню тепловых воздействий [20], [6].

Активация эритропоэза в первые дни тепловых воздействий может объясняться повышенным кроворазрушением, регистрируемым в этот период (время теплового гемолиза эритроцитов-228,6±6,9 сек. до опыта, 174,5±5,6 сек. (10-й день ($p < 0,05$), 146,5±3,2 сек (20-й день опыта ($p < 0,05$), оно синхронно смещению кислотных эритрограмм влево, также указывающему о нарастании в крови низкостойких к кислотному гемолитику эритроцитов (21). Взаимосвязь между активацией эритропоэза и продуктами распада эритроцитов хорошо известна. С формированием же популяции эритроцитов, устойчивых к гипертермии, признаки усиленного кроворазрушения, стимулирующего эритропоэз, нами не регистрировались.

Активность синтетазы дельта-аминолевулиновой кислоты и гемсинтетазы в костном мозге, как и в печени «гретых» крыс, снижалась с 40-90 дней опыта ниже значений динамического контроля [7-10]. Продолжающаяся гемоглобинизация эритроцитов у гретых животных в эти и дальнейшие сроки, вплоть до конца опыта, протекала на фоне сниженной активности энзимов, регулирующих синтез гема, объясняется нами (на основе анализа миелограмм и процентного распределения эритробластических островков в костном мозге этих животных) уменьшением новообразования эритробластических островков в костном мозге; торможением дифференциации в них КОЕэ в морфологически распознаваемые эритроидные клетки — проэритроблаты, амплификации и созревания формирующихся из них базофильных эритробластов, полихроматофильных ранних и средних эритробластов, замедлением созревания поздних полихроматофильных и оксифильных нормобластов, а также ретикулоцитов, приводящим к образованию эритроцитов с большим содержанием гемоглобина, чем у динамического контроля. К 120 дню наблюдения у гретых крыс вовлечение новых КОЕэ в формирование эритробластических островков 1 класса, то есть *de novo*, на основе комплексации резидуальных макрофагов костного мозга и КОЕэ, снижается до 1,41±0,23% против 2,17±0,24% в контроле ($p < 0,05$). Формирование островков 2 и 3 классов зрелости замедлено (соответственно 3,77±1,89% и 0,77±0,97% к 120 дню опыта у гретых крыс, при 8,76±3,66% ($p < 0,05$) и 2,81±1,84% ($p < 0,05$) таковых у контрольных животных). Доля ЭО инволюцирующих, с короной из созревающих в ретикулоциты нормобластов, напротив, возрастала до 53,35±5,79% (n=42) против динамического контроля-47,1±7,8% (n=17; $p < 0,05$), отражая замедление перехода ЭО 3 класса зрелости в инволю-

цирующие ЭО (9,13). Рассмотрим возможные основные причины торможения эритропоэза у подвергавшихся тепловым воздействиям животных.

Особенности гуморальной регуляции эритропоэза у подвергающихся тепловым воздействиям животных. Снижение метаболизма, величин энергетического и основного обмена у подвергающихся длительному тепловому воздействию крыс, обезьян взаимосвязано с уменьшением функциональной активности щитовидной железы, уменьшением в их крови тироксина Т4 и триодтиронина Т3 [2]. Вместе с тем тиреоидные гормоны способны оказывать и некалоригенный эффект на продукцию эритроцитов, увеличивая поступление почечного эритропоэтина в кровь, стимулируя продукцию эритропоэтина в изолированных, перфузируемых почках крысы и в культуре клеток гепатомы, секретирующих эритропоэтин. Рецепция триодтиронина (Т3) высокоаффинными ядерными рецепторами, взаимосвязанными со специфическими ДНК-последовательностями в регуляторном регионе генов-мишеней, определяет влияние Т3 на специфические гены. Молекулярной основой индуцируемой гипоксией транскрипции нуклеотидных последовательностей энхансера гена эритропоэтина человека являются участки связывания гипоксией индуцируемого фактора-1, стероидных гормонов и гормонов щитовидной железы, что объясняет участие гормонов щитовидной железы в активации продукции эритропоэтина почками и ее снижение при уменьшенном их воспроизводстве. Тиреоидные гормоны Т3 и Т4, а также некалоригенный гТ3, внесенные в культуру с эритроидными клетками-предшественницами, усиливают формирование эритроидных колоний, потенцируя эффекты эритропоэтина, бурстподдерживающих активаторов, а также бета2-адренэргических рецепторов на эритроидных клетках-предшественницах и клеточных компонентах эритробластических островков [14]. Известно [25], что повышенный уровень тиреоидных гормонов в крови Т4 и Т3 приводит к росту осмотической хрупкости и уровня перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитах, поэтому нельзя исключить и некоторую связь между повышенной стойкостью мембран эритроцитов у «гретых» крыс в наших опытах и снижающейся секрецией в кровь гормонов щитовидной железы у адаптированных к гипертермии животных. В связи со сказанным можно допустить, что снижение потребления кислорода, возникшее в ходе тепловых воздействий у крыс в наших экспериментах, было взаимосвязано и со снижением секреции тиреоидных гормонов, уменьшавшей интенсивность метаболизма в кроветворной ткани, продукцию эритропоэтина, и в целом — интенсивность эритропоэза.

С целью оценки воспроизводства гуморальных регуляторов эритропоэза у «гретых» животных мы исследовали эритропоэтические свойства гомогенатов коркового и мозгового вещества почечной ткани, а также селезенки. Их приготовление проводили в холодной комнате, при температуре 2-4 °С, с гомогенизацией ткани в изотническом фосфатно-буферном растворе (рН 7,4); супернатант получали с использованием рефрижераторной центрифуги при 6000 оборотов в 1 мин. Супернатанты гомогенатов данных тканей интактных кроликов (контроль) стимулировали эритропоэз у реципиентов-мышей [16], что совпадает с наблюдениями других исследователей. Супернатанты же гомогенатов коркового и мозгового вещества почек гретых кроликов, исследованные на 15-100 дни тепловых экспозиций, введенные мышам-реципиентам, не влияли на уровень

ретикулоцитов в их крови. Выраженный угнетающий эффект на эритропоэз мышей-реципиентов оказали супернатанты гомогенатов ткани селезенки «гретых» кроликов. Гомогенаты ткани печени ни интактных кроликов, не подвергавшихся тепловым воздействиям, какого-либо эффекта на эритропоэз мышей-реципиентов не оказывали. Иной, стимулирующий эритропоэз эффект у реципиентов-мышей оказали безбелковые экстракты гомогенатов коркового вещества почек гретых животных, полученные при их кипячении в течение 15 мин при pH 5,5 в присутствии соляной кислоты (pH фильтрата, вводимого мышам, был доведен до 7,4). Заметим, что термостабильные свойства молекул эритропоэтина установлены разными группами исследователей. Данные наблюдения позволяют предполагать присутствие в гомогенатах тканей почек гретых животных термолабильных соединений, способных подавлять активность присутствующих в гомогенатах эритропоэтических термостабильных соединений, обнаруживаемых лишь после термальной обработки данных гомогенатов, устранявшей присутствие в них термолабильного компонента. Об ингибиторах эритропоэтина в почечной ткани ранее сообщали разные авторы. Был обнаружен ингибитор эритропоэза в экстрактах почек уремичных больных. Показано наличие в почечных гомогенатах нормальных кроликов ингибитора эритропоэза липидной природы, способного подавлять синтез эритропоэтина в почках, инактивировать его при соинкубации с почечным гомогенатом нормальных животных. Однако, если в инкубационную среду к гомогенатам почки и эритропоэтина добавляли нормальную плазму, то данная добавка значительно уменьшала способность гомогенатов инактивировать эритропоэтин. Авторы заключили, что нормальная плазма содержит вещество, защищающее эритропоэтин от действия данного ингибитора. Отмечена связь ингибитора эритропоэза с липидной фракцией сыворотки крови.

Безбелковые экстракты плазмы крови подвергнутых тепловым воздействиям кроликов (полученные на 15-100 дни наших опытов), снижали уровень ретикулоцитов в крови у интактных мышей-реципиентов, то есть обладали ингибирующим эритропоэз эффектом, в то время как экстракты плазмы интактных кроликов демонстрировали или отсутствие влияния на эритропоэз реципиентов или нерезко выраженный эритропоэтический эффект, что совпадает с наблюдениями многих авторов. На основании данных опытов можно полагать, что обнаруженное у подвергающихся гипертермии животных снижение интенсивности эритропоэза обуславливалось изменяющимся соотношением в крови стимулирующих и угнетающих эритропоэз соединений, в сторону усиления эффектов последних на кроветворную ткань. В норме у человека и животных (крыс, кроликов, мышей) это соотношение характеризуется небольшим количественным преобладанием в плазме крови эритропоэтина над ингибирующими эритропоэз соединениями [24]. Опыты с термической обработкой гомогенатов почечной ткани позволяют допустить, что акклиматизация животных к тепловым воздействиям приводит к формированию в почечной ткани термолабильного, тормозящего эритропоэз соединения, снижающего эффект продуцируемого почкой эритропоэтина.

Установлено, что в условиях гипоксии, при снижении содержания кислорода в цитоплазме перитубулярных и тубулярных клеток почек в ней увеличивается содержание Гипоксией индуцируемого фактора — 1α (ГИФ- 1α) (живущее

го около 1 мин в условиях нормальной оксигенации клеток), возрастает его поступление в ядро клетки, где он взаимодействует с субъединицей Гипоксией индуцируемого фактора-1 β (арилгидрокарбонатным ядерным транслокатором). В результате объединения обеих субъединиц на нуклеотидных последовательностях энхансера гена эритропоэтина формируется транскрипционный фактор-«Гипоксией индуцируемого фактора-1» (ГИФ-1), индуцирующий экспрессию эритропоэтиновых генов и синтез иРНК эритропоэтина в производящих его клетках. Напротив, при избыточном поступлении кислорода в цитоплазму синтезирующих эритропоэтин клеток (например, при смене 1% концентрации кислорода в атмосфере инкубатора на 20% первоначально возросшая активность ГИФ-1 в производящих эритропоэтин клетках уже через 5 мин. резко снижается, а через 20 мин вообще не регистрируется, синхронно подавляется и синтез эритропоэтина [25].

Учитывая сниженное потребление кислорода клетками тканей «гретых» животных, можно предположить, что ставшая избыточной доставка кислорода к клеткам почек, снизившим метаболический запрос, уменьшает уровень продукции эритропоэтина в почках. Однако интенсивность метаболизма в почках определяется и величиной их кровоснабжения. Симпатическое возбуждение, возникающее при тепловых воздействиях на организм, вызывает сужение альфа-адренореактивных артериальных сосудов почек, влекущее уменьшение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и диуреза. Снижение кровотока в почках активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, которая в свою очередь усиливает вазоконстрикцию сосудов почек и чревной области, дополняя эффект симпатического возбуждения на кровоток в почках. Тепловые воздействия на находящегося в покое человека или животное уменьшают долю почечного регионального кровотока на 10-35%, в среднем на 25%, а долю спланхического кровотока у человека — на 40-50%. Снижение у крысы кровотока в почке после лигирования (сужения) питающей ее почечной артерии (экспериментальная модель «эндокринной почки» по Селье), вызывает уменьшение кровотока в почке, что более чем в 2 раза увеличивает секрецию ею эритропоэтина в плазму крови. Гипоксические воздействия на крыс с «эндокринной» почкой еще больше увеличивают секрецию почкой эритропоэтина в кровь. Гипероксическое же воздействие на крыс с «эндокринной» почкой уменьшает секрецию эритропоэтина ниже уровня, регистрируемого после сужения почечной артерии, сохраняя ее, однако, на уровне продукции эритропоэтина у интактных крыс. Приведенные данные позволяют полагать, что снижение кровотока в почечной ткани и у гретых животных может сохранять на нормальном уровне способность к продукции эритропоэтина, маскируемой в гомогенате подавляющими его активность термолабильными соединениями.

Источником ингибитора эритропоэза, обнаруженного в безбелковых экстрактах плазмы крови гретых животных, могли быть селезенка, раздраженная большим объемом депонированных в ней эритроцитов, и система фагоцитирующих мононуклеаров-макрофагов. На первую возможность косвенно указывает увеличение на $\frac{1}{3}$ весового индекса селезенки (масса органа/масса тела в граммах) у гретых крыс против контроля на 15 день эксперимента, и в 2 раза — к 100 дню наблюдения ($p < 0,05$). Подобное увеличение массы селезенки при воспроизведении экспериментальной застойной спленомегалии у крыс,

достигавшейся затруднением оттока крови по селезеночным венам, приводит к выраженному торможению эритропоэза в эритробластических островках, их формированию *de novo* в костном мозге животных, а их плазма ингибирует эритропоэз у мышей-реципиентов [42]. Нормальное содержание свободных моноцитов — макрофагов в костном мозге активно поддерживает эритропоэз, значительное же увеличение числа свободных макрофагов в костном мозге, напротив, его угнетает, благодаря усилению ими продукции ингибирующих эритропоэз соединений [14], [15]. Установлено, что тепловые экспозиции активируют систему фагоцитирующих мононуклеаров, цитотоксическую функцию макрофагов, проявляющуюся также в интенсивной продукции тормозящих эритропоэз цитокинов [15]. В миелограммах крыс, начиная с 40 дня нашего эксперимента, отмечалось почти в 3-5 раз большее процентное содержание свободных макрофагов-гистиоцитов, чем в костном мозге крыс динамического контроля [8]. Это делает возможным предположение о тормозящих эффектах на эритропоэз возросшей массы макрофагов, активированных также тепловым воздействием, приводящим к продукции ими угнетающих эритропоэз соединений (ФНО- α , интерлейкина-1 α) [24]. На КОЕэ имеется наибольшее, по сравнению с другими эритроидными клетками-предшественницами (КОЕгммэ и БОЕэ) представительство рецепторов эритропоэтина и угнетающих эритропоэз соединений, что делает КОЕэ высокочувствительными к данным регуляторным сигналам. Ныне доказана способность центральных макрофагов ЭО к синтезу и секреции эндогенных (т.е. воспроизводимых в костном мозге) эритропоэтина и фактора некроза опухоли-альфа. Эритропоэтическая или ингибирующая эритропоэз направленность баланса данных соединений островками формируется в соответствии с количественным преобладанием эритропоэтина или ингибиторов эритропоэза в плазме крови, то есть подчиняется и усиливает данные дальнедистантные регуляционные сигналы (14,1). Например, у нормальных крыс содержание эритропоэтина в мл плазмы крови составляет 6,2мЕ, фактора некроза опухоли-альфа-7,6пг, то есть соотношение этих соединений равно 1,2. У полицитемичных же крыс в мл плазмы крови эритропоэтина содержится 1,2мЕ, фактора некроза опухоли-альфа — 22,2 пг, а их соотношение составляет 1:18,5, что отражает количественное преобладание фактора некроза опухоли-альфа. Данное количественное преобладание фактора некроза опухоли-альфа над эритропоэтином в плазме крови при посттрансфузионной полицитемии угнетает способность островков полицитемичных крыс секретировать эндогенный эритропоэтин, но одновременно активизируется экспрессия синтеза и секреция фактора некроза опухоли- α центральными макрофагами островков. В костном мозге угнетается формирование ЭО *de novo* и *de repeto* [11], а в короне ЭО — эритропоэз [12], снижается чувствительность клеточных компонентов ЭО к эритропоэтину [25]. Уменьшение вовлечения КОЕэ в формирование эритробластических островков в костном мозге, торможение в них эритропоэза, возникающие при длительном тепловом воздействии, на наш взгляд, в значительной мере отражает новые соотношения угнетающих и активирующих эритропоэз соединений в крови и в костном мозге адаптированных к тепловым воздействиям животных. По данным В.С. Соловьева (1987), депрессия кроветворения при гипертермических воздействиях на организм может проявляться уже на уровне КОЕ селезеночных (КОЕ гранулоцитарно-мегакариоцитарно-эритроцитарно-моноцитарных).

Таким образом, при длительных тепловых воздействиях снижение эритропоэза обусловлено приведением уровня эритроцитов в соответствие со сниженным кислородным запросом тканей, реализуемым включением разных механизмов: повышенным депонированием в селезенке эритроцитов и ускоренной элиминацией их форм, низкоустойчивых к гемолизу; снижением эритропоэтических свойств крови, обусловленным изменением соотношения стимулирующих и тормозящих эритропоэз соединений в сторону последних; снижением продукции гомонов щитовидной железы, перестройкой функционирования морфофункциональных единиц эритропоэза — эритробластических островков, связанной с большим вовлечением в формирование островков *de novo*, чем *de novo*, с замедлением созревания их эритроидной короны. Результатом данных сочетанных воздействий является воспроизводство в эритробластических островках эритроцитов, адаптированных к возникающим изменениям во внутренней среде организма, в количестве, удовлетворяющем сниженный кислородный запрос тканей в данных переносчиках O_2 .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Захаров Ю.М. Дальнедистантные, межклеточные и внутриклеточные механизмы регуляции эритропоэза // Вестник Уральского медицинский академической науки. 2013. № 2(44). С. 103-106.
2. Захаров Ю.М. Роль обратных связей в регуляции эритропоэза // Российский физиологический журнал им И.М. Сеченова. 2006. № 92(9). С. 1033-1045.
3. Наточин Ю.В. Физиология в XXI веке: естествознание и медицина // Российский физиологический журнал им И.М. Сеченова. 2010. № 96(9). С. 906-923.
4. Калугина В.И. Гемопоз и регенерация крови в условиях жаркого климата. Ташкент, 1968.
5. Васильев Н.В., Ю.М. Захаров, Т.И. Коляда. Система крови и неспецифическая резистентность в экстремальных климатических условиях. Новосибирск: Наука, 1992. 286 с.
6. Авилов О.В. Особенности функционального состояния красной крови у рабочих горячих профессий металлургического производства: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1983. 24 с.
7. Варыпаева Л.П., Захаров Ю.М. Об особенностях порфиринового обмена и показателей красной крови при тепловом воздействии // Физиологический журнал СССР им И.М. Сеченова. 1983. № 19(10). С. 1365-1368.
8. Варыпаева Л.П., Захаров Ю.М. О взаимосвязи морфофункциональных характеристик эритрона и активности гемсинтезирующих ферментов при тепловом воздействии // Физиологический журнал СССР им И.М. Сеченова. 1985. Т. 71(5). С. 625-630.
9. Ворогова Л.В., Захаров Ю.М. Об изменении эритробластических островков костного мозга у животных при сочетании тепловых и мышечных нагрузок // Физиологический журнал СССР им И.М. Сеченова. 1990. Т. 76(2). С. 200-206.
10. Ворогова Л.В., Захаров Ю.М. Об особенностях порфиринового обмена и показателей эритрона в условиях сочетанного воздействия тепловой и физической нагрузок на организм крыс // Физиологический журнал СССР им И.М. Сеченова. 1989. Т. 75(12). С. 1772-1777.
11. Захаров Ю.М., Фекличева И.В. О чувствительности к эритропоэтину культуры эритробластических островков костного мозга полицитемичных крыс // Российский физиологический журнал им И.М. Сеченова. 2009. № 95(11). С. 1198-1206.
12. Захаров Ю.М., Фекличева И.В. О влиянии эритропоэтина на пролиферативную активность эритроидных клеток в культуре эритробластических островков костного

мозга крыс при посттрансфузионной полицитемии // Российский физиологический журнал им И.М. Сеченова. 2009. № 95(9). № 995-960.

13. Мельников И.Ю. Исследование эритробластических островков костного мозга при различных функциональных состояниях эритропоэза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1987. 24 с.

14. Захаров Ю.М. Регуляция эритропоэза в эритробластических островках костного мозга // Российский физиологический журнал им И.М. Сеченова. 2011. № 97(9). С. 980-994.

15. Захаров Ю.М., Мельников И.Ю. О роли межклеточных взаимодействий в регуляции эритропоэза // Успехи современной биологии. 1984. Т. 88(4). С. 60-72.

16. Захаров Ю.М., Рассохин А.Г. Эритробластический островок. М.: Медицина, 2002.

17. Захаров Ю.М., Мельников И.Ю. Эритробластический островок — функционально-анатомическая единица эритропоэза // Гематология и трансфузиология. 1984. № 10. С. 51-56.

18. Захаров Ю.М., Тишевская Н.В. Об особенностях ассоциации клеток моноцитарной, эритроидной и гранулоцитарной линии в кроветворной ткани // Медицинский академический журнал. 2003. № 3(2). С. 11-18.

19. Захаров Ю.М., Теста Н., Аллен Т., Декстер Т.М., Лаутит Дж. Морфофункциональные особенности кроветворной системы у SI-мутантов // Вестник Уральской медицинской академии науки. 2010. № 4(32). С. 73-77.

20. Варыпаева Л.П. Косвенная оценка напряженности нуклеинового обмена при длительном тепловом воздействии // Вестник Уральской медицинской академии науки. 2009. № 2(25). С. 132-133.

21. Гурин В.Н. Обмен липидов при гипотермии, гипертермии и лихорадке. Минск, 1986. 192 с.

22. Захаров Ю.М. Прогресс в изучении эритропоэза in vitro // Гематология и трансфузиология. 1988. № 12. С. 25-33.

23. Захаров Ю.М., Мельников И.Ю., Рассохин А.Г. Классификация эритробластических островков костного мозга с учетом изменения их клеточного состава // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1990. № 98(5). С. 38-42.

24. Захаров Ю.М. О роли нервной системы и ингибиторов кроветворения в его регуляции // Российский физиологический журнал им И.М. Сеченова. 2004. № 90(8). С. 987-1000.

25. Венцковская Е.А., Шилов А.В., Семенченко А.Ю., Бабийчук Г.А. Влияние холодных воздействий на тиреоидную активность и спектр полипептидов средней массы у крыс // Проблемы криобиологии. 2012. № 22(1). С. 3-13.

REFERENCES

1. Zakharov, Iu.M. Dalnedistantnye, intercellular and intracellular mechanisms of regulation of erythropoiesis. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki — Bulletin of Ural Medical Academic Science*. 2013. № 2 (44). Pp. 103-106. (in Russian).

2. Zakharov, Iu.M. The role of feedback in the regulation of erythropoiesis. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im I.M. Sechenova — Russian physiological Journal*. 2006. № 92 (9). Pp. 1033-1045. (in Russian).

3. Natochin, Iu.V. Physiology in the XXI Century: estestvoznaniye and medicine. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im I.M. Sechenova — Russian physiological Journal*. 2010. № 96 (9). Pp. 906-923. (in Russian).

4. Kalugina, V.I. *Gemopoez i regeneratsiia krovi v usloviiakh zharkogo klimata* [Hematopoiesis and regeneration of blood in hot climates]. Tashkent, 1968. (in Russian).

5. Vasil'ev, N.V., Zakharov, Iu.M., Koliada, T.I. *Sistema krovi i nespetsificheskaya rezistentnost' v ekstremal'nykh klimaticheskikh usloviiakh* [Blood system and nonspecific resistance to extreme climatic conditions]. Novosibirsk: Nauka, 1992. 286 p. (in Russian).

6. Avilov, O.V. *Osobennosti funktsional'nogo sostoianiia krasnoi krovi u rabochikh goriachikh professii metallurgicheskogo proizvodstva* (Avtoref. diss. kand.) [Features of the functional state of red blood professions working hot metal production (Extended Abstract of Cand. Sci. Diss.). Novosibirsk, 1983. 24 p. (in Russian).
7. Varypaeva, L.P., Zakharov, Iu.M. On peculiarities of porphyrin metabolism and red blood indices during thermal exposure. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im I.M. Sechenova — Physiological Journal of the USSR*. 1983. № 19 (10). Pp. 1365-1368. (in Russian).
8. Varypaeva, L.P., Zakharov, Iu.M. On the relationship between morphological and functional characteristics and activity erythron gemsinteziruyuschih enzymes during thermal exposure. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im I.M. Sechenova — Physiological Journal of the USSR*. 1985. V. 71(5). Pp. 625-630. (in Russian).
9. Vorogova, L.V., Zakharov, Iu.M. On the change in bone marrow erythroblastic islets in animals with a combination of heat and muscular loads. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im I.M. Sechenova — Physiological Journal of the USSR*. V. 76 (2). Pp. 200-206. 1990. (in Russian).
10. Vorogova, L.V., Zakharov, Iu.M. On peculiarities of porphyrin metabolism t indicators erythron under combined effects of heat and physical stress on the body of rats. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im I.M. Sechenova — Physiological Journal of the USSR*. 1989. V. 75 (12). Pp. 1772-1777. (in Russian).
11. Zakharov, Iu.M., Feklicheva, I.V. About sensitivity to erythropoietin culture erythroblastic islands of rat bone marrow politsitemichnyh. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im I.M. Sechenova — Russian physiological Journal*. 2009. № 95(11). Pp. 1198-1206. (in Russian).
12. Zakharov, Iu.M., Feklicheva, I.V. On the effect of erythropoietin on the proliferative activity of erythroid cells in culture erythroblastic islands in the bone marrow of rats post-transfusion polycythemia. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im I.M. Sechenova — Russian physiological Journal*. 2009. № 95 (9). Pp. 995-960. (in Russian).
13. Mel'nikov, I.Iu. *Issledovanie eritroblasticheskikh ostrovkov kostnogo mozga pri razlichnykh funktsional'nykh sostoianiiakh eritropoeza* (Avtoref. diss. kand.) [Investigation of bone marrow erythroblastic islets in different functional states of erythropoiesis (Extended Abstract of Cand. Sci. Diss.). Chelyabinsk, 1987. 24 p. (in Russian).
14. Zakharov, Iu.M. regulation of erythropoiesis in the bone marrow erythroblastic islands. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im I.M. Sechenova — Russian physiological Journal*. 2011. № 97(9). Pp. 980-994. (in Russian).
15. Zakharov, Iu.M., Mel'nikov, I.Iu. On the role of cell-cell interactions in the regulation of erythropoiesis. *Uspekhi sovremennoi biologii — Advances of modern biology*. 1984. V. 88(4). Pp. 60-72. (in Russian).
16. Zakharov, Iu.M., Rassokhin, A.G. *Eritroblasticheskii ostrovok* [Erythroblastic island]. Moscow, 2002. (in Russian).
17. Zakharov, Iu.M., Mel'nikov, I.Iu. Erythroblastic islet-functional-anatomic unit erythropoiesis. *Gematologiya i transfuziologiya — Hematology and Transfusiology*. 1984. № 10. Pp. 51-56. (in Russian).
18. Zakharov, Iu.M., Tishevskaya, N.V. About the features of monocytic cell association, erythroid and granulocytic line in the hematopoietic tissue. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal — Medical academic journal*. 2003. № 3(2). Pp. 11-18. (in Russian).
19. Zakharov, Iu.M., Testa, N., Alen, T., Dekster, T.M., Lautit, Dzh. Morphological and functional features of the hematopoietic system in the SI-mutants. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki — Bulletin of Ural Medical Academic Science*. 2010. № 4(32). Pp. 73-77. (in Russian).
20. Varypaeva, L.P. Indirect evaluation of tension nucleic acid metabolism during prolonged exposure to heat. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki — Bulletin of Ural Medical Academic Science*. 2009. № 2(25). Pp. 132-133. (in Russian).
21. Gurin, V.N. *Obmen lipidov pri gipotermii, gipertermii i likhoradke* [Lipid metabolism during hypothermia, hyperthermia and fever]. Minsk, 1986. 192 p. (in Russian).
22. Zakharov, Iu.M. Progress in the study of erythropoiesis in vitro. *Gematologiya i transfuziologiya — Hematology and Transfusiology*. 1988. № 12. Pp. 25-33. (in Russian).

23. Zakharov, Iu.M., Mel'nikov, I.Iu., Rassokhin, A.G. Classification erythroblastic islets bone marrow reflect changes in their cellular composition. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii — Archives of Anatomy, Histology and Embryology*. 1990. № 98(5). Pp. 38-42. (in Russian).

24. Zakharov, Iu.M. About RLI nervous system and inhibitors of hematopoiesis in its regulation. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im I.M. Sechenova — Russian physiological Journal*. 2004. № 90(8). Pp. 987-1000. (in Russian).

25. Ventskovskaia, E.A., Shilov, A.V., Semenchenko, A.Iu., Babiichuk, G.A. Freezing effects on thyroid activity and range of polypeptides average weight in rats. *Problemy kriobiologii — Problems of Cryobiology*. 2012. № 22(1). Pp. 3-13. (in Russian).

Авторы публикации

Захаров Юрий Михайлович — академик РАН, зав. кафедрой нормальной физиологии Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск), доктор медицинских наук

Мельников Игорь Юрьевич — доцент кафедры нормальной физиологии Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск), кандидат медицинских наук

Рассохин Александр Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор

Authors of the publication

Yuri M. Zaharov — Dr. Sci. (Med.), Academician (Russian Academy of Sciences), Head of Normal Physiology Department, South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Igor Yu. Melnikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Normal physiology Department, South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Alexander G. Rassokhin — Doct. Sci. (Med.), Professor