

І.І. Лановенко, Г.П. Гашук

Експериментальне обґрунтування застосування гіпоксичного тренування для корекції порушень киснетранспортної системи при апластичній анемії

На експериментальній моделі апластической анемії (АА) токсико-радіаційного генеза (крысы; бензол с последующим γ -облучением) изучали возможность коррекции нарушений кислородтранспортной системы с помощью стандартной экспериментальной терапии (ЭТ) и гипоксической тренировки (ГТ) в трех сериях опытов: I серия – ГТ применяли превентивно, до создания модели АА; II – применение ГТ в период моделирования АА; III серия – ГТ в период проведения ЭТ. Полученные результаты свидетельствуют о позитивном влиянии ГТ в режимах превентивного применения и применения в период ЭТ на восстановление кислородтранспортной системы при АА.

ВСТУП

Широка розповсюдженість анемії та анемічних станів, зокрема апластичного генезу, недостатня ефективність їх лікування являють собою медичну та соціальну проблеми [1, 20]. З питань етіології, клініки, гематологічних ланцюгів патогенезу та етіопатогенетичного лікування апластичних анемії досить багато досліджень, але вивченню головного ланцюга патогенезу – гемічній гіпоксії – достатньої уваги не приділяється [11, 15, 21]. На нашу думку, дослідження патогенезу апластичних анемії (АА) з позицій оцінки функціонального стану киснетранспортної системи, транспорту й утилізації кисню, розвитку та компенсації гемічної гіпоксії дозволить виявити невідомі закономірності та механізми, сформулювати необхідні теоретичні уявлення, обґрунтувати і розробити нові шляхи та методи корекції виявлених пошкоджень з метою оптимізації лікувальних і реабілітаційних програм [4, 9, 17, 18]. Дані фундаментальних досліджень школи Сиротиніна дозволили обґрунтувати засто-

сування адаптації до гірського клімату для лікування різноманітних захворювань з суттєвими проявами кисневого голодування [5, 10]. У сучасній фізіології і медицині з метою підвищення резистентності та працездатності людини, профілактики і лікування хвороб застосовують різноманітні варіанти і методи адаптації до гіпоксії: ступінчаста високогірська акліматизація, сеанси в камері гірського клімату; барокамерне тренування, дихання гіпоксичними сумішами. Іноді їх узагальнюють під назвою гіпоксичне тренування (ГТ) [2, 4, 5, 7]. З позицій біофізичної медицини цей науковий напрям отримав плідний розвиток як розділ оротерапії [3]. Дослідження, спрямовані на наукове обґрунтування застосування оротерапії для корекції порушень транспорту та утилізації кисню при АА, мають велике значення.

Мета роботи полягає в експериментальному обґрунтуванні застосування ГТ для корекції порушень киснетранспортної системи при АА за умов патогенетичної терапії.

© І.І. Лановенко, Г.П. Гашук, А.І. Коваль, В.І. Федоров

МЕТОДИКА

Дослідження виконано на 70 білих щурах обох статей лінії Вістар масою (207,3±5,2) г. Для створення моделі АА поєднували інтоксикації бензолом із зовнішнім γ -опроміненням [6]. Застосовували п'ять введень бензолу (підшкірно, в дозі 0,2 мл/100 г, через одну добу), після чого – γ -опромінення у дозі 5 Гр (джерело опромінення апарат “Рокус-1” – ^{60}Co); потужність дози – $2,35 \cdot 10^{-4}$ А/кг, відстань джерело – шкіра тварини – 75 см.

Після створення моделі АА дослідним тваринам застосовували стандартну патогенетичну експериментальну терапію (ЕТ): усунення пошкоджувального агента, вітаміни груп В, D і А, антилімфоцитарний бичачий імуноглобулін. Усі вітамінні комплекси та препарати додавали до харчового раціону, імуноглобулін вводили внутрішньом'язово, одноразово, у відповідних для щурів дозах; тривалість лікування – чотири тижні. За умов ЕТ вивчали можливість корекції порушень киснетранспортної системи за допомогою дозованого ГТ. При проведенні останнього застосовували принцип респірації (спосіб поверненого дихання): щурів розміщували в ексикатор, де внаслідок дихання тварин у замкненому просторі утворювалося гіпоксичне середовище. Для поглинання вуглекислоти застосовували натронний луг [3]. Показники ГТ: тривалість експозиції – 30 хв; середня концентрація кисню у гіпоксичній газовій суміші – 12–14 %; кількість сеансів – 10; інтервал між сеансами – одна доба. Залежно від строків застосування ГТ проведено три серії дослідів: I – сеанси застосовували превентивно, перед моделюванням АА; II – сеанси під час моделювання АА; III – ГТ проводили після введень бензолу та опромінення, під час проведення стандартної ЕТ (ЕТ+ГТ). Досліди без застосування ГТ були контролем.

У щурів у вихідному стані, кожні два тижні в динаміці моделювання, перед по-

чатком експериментальної терапії і відразу після її завершення визначали показники периферичної крові: кількість (у 1 л) еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, число ретикулоцитів (у відсотках); вміст гемоглобіну (у грамах на 1 л); гематокритну величину (у відсотках); підраховували лейкоцитарну формулу.

Для вивчення киснезв'язувальних властивостей гемоглобіну визначали вміст його дериватів – метгемоглобіну та сульфогемоглобіну (у грамах на 1 л); в еритроцитах визначали концентрацію (у мікромолях на 1 мл) аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ); 2,3-дифосфогліцерофосфату (2,3-ДФГ) і неорганічного фосфату – (P_n). Для оцінки стану киснетранспортної системи застосовували інтегральний показник – споживання кисню тканинами (VO_2 у мілілітрах на 100 г за 1 хв). Гемостатичні та реологічні властивості крові контролювали за допомогою коагулограми і паракоагуляційних тестів. Морфологічні дослідження кісткового мозку здійснювали на матеріалі, що одержували зі стегнової кістки тварин після їх декапітації під ефірним наркозом. Вивчали гістологічну картину, клітинний склад кісткового мозку, співвідношення числа лейкоцитів та еритроцитів, індекс дозрівання нейтрофілів і еритробластів; підраховували мієлограму і еритробластограму.

Тести і показники визначали стандартними методами [8]. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми «Statgraf».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що при поєднанні інтоксикації бензолом з наступним зовнішнім γ -опроміненням відтворювалася модель гіпопластичної анемії середнього ступеня важкості в стадіях від подразнення до гіпоплазії кісткового мозку. В умовах моделювання АА (контроль – модель АА) найбільш виразні зміни спостерігалися з боку лейкоцитарного пулу клітин – зниження на 70,3 %

у порівнянні з нормою, що є характерною рисою розвитку АА радіаційного генезу [11, 20]. При зниженні концентрації гемоглобіну на 21,7 % вірогідно збільшувався вміст неактивних його дериватів: метгемоглобіну – з $(0,17 \pm 0,02)$ до $(0,68 \pm 0,26)$ г/л та сульфогемоглобіну – з $(0,64 \pm 0,03)$ до $(1,09 \pm 0,24)$ г/л. Концентрація 2,3-ДФГ і АТФ у еритроцитах істотно не змінювалася, незважаючи на те, що ці сполуки відіграють значну роль у процесах алостеричного впливу на здатність оксигемоглобіну до дисоціації. Після створення АА у тварин також вірогідно зменшувалося споживання кисню тканинами, що може свідчити як про розвиток порушень дихальних процесів, так і про активацію гліколізу у тканинах [4, 13, 16]. Після курсу стандартної ЕТ відмічено тенденцію до відновлення або неповну нормалізацію основних показників киснетранспортної системи, включаючи кістково-мозкове кровотворення (контроль – ЕТ).

У I серії дослідів встановлено, що застосування сеансів ГТ у інтактних тварин призводило до незначного підвищення кількості еритроцитів (на 0,1 г/л) і вірогідного збільшення кількості ретикулоцитів – до $(2,55 \pm 0,31)$ %. Концентрація гемоглобіну в крові у цих тварин практично не змінювалась, але вміст метгемоглобіну в еритроцитах знижувався вдвічі ($P < 0,05$). На цьому фоні моделювання АА призводило до менш виразних змін кількості еритроцитів і вмісту гемоглобіну у порівнянні з контролем, а після ЕТ спостерігалось більш повне відновлення стану периферичної крові. Концентрації похідних форм гемоглобіну після утворення й експериментальної терапії АА у щурів з превентивним проведенням ГТ не відрізнялися від показників інтактних тварин. Наведені результати свідчать про достатньо повне відновлення киснетранспортної функції крові в модельних дослідах створення і терапії АА після попереднього застосування ГТ.

У II серії дослідів, в якій ГТ проводи-

лося під час введення бензолу та опромінення, були отримані результати іншого кількісного і навіть якісного характеру. Відмічені відносно більш значні негативні зміни гемограми на момент створення моделі в порівнянні як з результатами I серії дослідів, так і контролю, а також відносно менш виразне відновлення після закінчення ЕТ. Характерними були більш високі концентрації метгемоглобіну і сульфогемоглобіну під час моделювання і після ЕТ. Вірогідних змін у концентрації неорганічних фосфатів не спостерігали.

На заключному етапі III серії дослідів (тварини, що отримували сеанси ГТ під час проведення ЕТ) були досягнуті сприятливі зміни дихальної функції крові досліджуваних тварин. Так, після 10 сеансів ГТ, через місяць після моделювання АА, кількість еритроцитів повністю відновлювалась; у цей термін спостереження вищим, відносно інших серій був і вміст гемоглобіну – $(136,4 \pm 3,9)$ г/л у порівнянні з $(106,8 \pm 6,1)$ г/л при стандартній ЕТ. Проведення ГТ супроводжувалося підвищенням основних органічних фосфатів у еритроцитах – 2,3-ДФГ та АТФ. Такі зміни свідчать про зниження спорідненості гемоглобіну до кисню та можливість підвищення утилізації кисню тканинами [13, 17].

При дослідженні гемостатичних і реологічних властивостей крові на моделі АА виявлено помірну гемодилуцію, тромбоцитопенію, гіперкоагуляційні прояви порушень коагуляційного гемостазу, наявність у крові продуктів деградації фібриногену. Після стандартної ЕТ спостерігалася помітна тенденція до відновлення прокоагулянтних і антикоагулянтних властивостей крові; в серії дослідів з превентивним застосуванням ГТ – майже повне відновлення. Про це свідчить, зокрема, значне зменшення утворення продуктів паракоагуляції.

Визначення одного з інтегральних показників киснетранспортної системи – величини споживання кисню тканинами –

дозволило встановити, що при комбінованій дії бензолу і радіації VO_2 знижувалось, а в динаміці ЕТ відновлювалося до вихідних значень, особливо при поєднанні ЕТ і ГТ. Тобто, можна констатувати коригуючий вплив дозованого ГТ на найбільш важливі показники киснетранспортної функції крові [4, 9].

Оскільки ураження кісткомозкового кровотворення гіпо- чи апластичного характеру є головною, патогмонічною ланкою АА, саме вивчення морфофункціонального стану кісткового мозку є необхідною умовою діагностики захворювання на АА, характеристики його перебігу, ефективності терапії (застосування лікувальних заходів і корекції окремих порушень і ускладнень),

досягнення ремісії та реабілітації [1, 11, 12, 14, 19].

У таблиці наведено результати про зміни клітинного складу кісткового мозку у щурів під час експериментальних впливів.

При моделюванні АА у тварин відбувалося зниження кількості клітин кісткового мозку, з'являлася значна кількість жирових клітин, а у деяких щурів визначалися поодинокі остеокласти. Спостерігалось подразнення мегакаріоцитарного і мієлоїдного паростків кровотворення. Внаслідок збільшення кількості мієлоцитів і накопичення в кістковому мозку зрілих нейтрофільних елементів відбувалося збільшення співвідношення лейкоцитів і еритроцитів, що

Клітинний склад (%) кісткового мозку дослідних тварин (M±m)

Показник	Вихідний стан (n=10)	Апластична анемія (n=8)	Експериментальна терапія (n=8)	Гіпоксичне тренування превентивне (n=17)	Апластична анемія та гіпоксичне тренування (n=15)	Експериментальна терапія та гіпоксичне тренування (n=12)
Бластоцити	1,31±0,65	0,67±0,97	0	0,20±0,16	0	0
Промієлоцити	3,60±0,29	1,00±0,01*	0,33±0,37*	0,05±0,11*,**	0,50±0,02*,**	0*,**
Мієлоцити	6,13±0,20	12,50±4,07*	12,67±4,05*	8,20±2,42	11,50±2,81*	8,00±2,14
Юні	12,61±1,43	5,30±3,49*	4,33±0,82*	3,45±0,44*	3,25±0,67*	4,75±0,90*
Нейтрофіли	19,73±1,43	46,50±14,42*	28,83±6,24	22,00±2,08**	21,75±5,17	23,50±1,63
Еозинофіли	8,20±1,22	6,00±1,45	13,33±4,26	10,15±1,39**	16,00±3,18*,**	8,13±1,54
Лімфоцити	0,88±1,23	3,17±0,97*	15,00±2,90*,**	14,15±3,13*,**	14,01±8,50*,**	16,50±1,74*,**
Плазматичні клітини	0	5,80±2,53*	1,33±1,45	1,85±1,21	2,75±0,52*	1,36±0,51*
Еритробласти	0,08±0,01	0,33±0,19	0*	0*	0*	0*
Пронормоцити	0,75±0,02	0,17±0,19*	0,38±0,26	0*	0,75±0,41	0,25±0,27
Нормоцити						
Базофільні	5,08±0,75	13,17±8,91	7,50±2,47	8,55±1,99	8,25±1,13*	7,13±1,67
Поліхромна-тофільні	5,62±0,18	7,01±0,78	18,67±4,26*,**	29,10±4,29*,**	14,75±3,33*,**	24,88±1,7*,**
Оксифільні	7,11±0,30	2,33±0,19*	0,17±0,19*,**	0,50±0,18*,**	0,50±0,03*,**	1,88±0,31*
Співвідношення лейкоцитів до еритроцитів	5,00±0,91	7,43±1,87	2,77±0,57*,**	1,64±0,26*,**	3,10±0,01*,**	1,95±0,43*,**
Індекс дозрівання нейтрофілів	0,81±0,06	0,52±0,01*	0,70±0,26	0,58±0,16	0,72±0,03**	0,47±0,08*
Індекс дозрівання еритроцитів	0,56±0,04	0,37±0,01*	0,67±0,07**	0,75±0,10**	0,65±0,05**	0,78±0,05*,**

* P < 0,05 у порівнянні з вихідним станом; ** P < 0,05 у порівнянні з результатами при апластичній анемії.

може трактуватися як лейкомоїдна реакція за нейтрофільним типом. Спостерігалися виразна плазмовоклітинна реакція, значне (у 2,6 раза) збільшення кількості базофільних нормоцитів, зниження в 3 рази кількості оксифільних нормоцитів і, як наслідок, зменшення індексу дозрівання еритробластів більше ніж в 1,5 раза. При гістологічному дослідженні виявлені поєднання гіперплазії трьох паростків кровотворення, переважно мегакаріоцитарного, з елементами гіпоплазії, а також значні дисциркуляторні розлади. Отже, в дослідях на щурах після застосування бензолу з наступним γ -опроміненням відтворювалася модель АА середнього ступеня важкості в стадіях від подразнення до гіпоплазії кісткового мозку [11, 14, 20].

Застосування стандартної ЕТ призвело до достовірного (у 2,7 раза) зменшення співвідношення лейкоцитів та еритроцитів і збільшення індекса дозрівання еритроцитів внаслідок значного збільшення кількості поліхроматофільних нормоцитів. При цьому в кістковому мозку щурів відмічалася виразна реакція за лімфоцитарним типом, зберігалися ознаки подразнення мегакаріоцитарного і мієлоїдного паростків кровотворення [19].

Застосування ГТ як у режимі превентивного гіпоксичного навантаження, так і в режимі поєднання гіпоксичного навантаження з ЕТ на заключному етапі експерименту призводило до достовірного підвищення кількості поліхроматофільних нормоцитів у порівнянні не лише з контрольними (модель АА, стандартна ЕТ), але й з вихідними значеннями. Це свідчить про інтенсифікацію процесів гемоглобіназації нормоцитів. У кістковому мозку щурів залишалися ознаки лейкомоїдної реакції за лімфоцитарним типом. Зміни в мегакаріоцитарному та мієлоїдному паростках кровотворення мали подібний, але більш помірний характер у порівнянні з результатами ЕТ. За гістологічними даними, відмі-

чено зменшення клітин кісткового мозку і повне усунення дисциркуляторних порушень.

Таким чином, в кістковому мозку дослідних тварин після застосування ГТ до утворення АА, а також застосування ГТ в поєднанні з ЕТ на період закінчення експерименту виявлялись ознаки подразнення мієлоїдного та мегакаріоцитарного паростків кровотворення з деякими елементами гіпоплазії і відновлення. Достовірної різниці в клітинному складі кісткового мозку між двома серіями дослідів не виявлено. Позитивний ефект застосування ГТ під час моделювання (II серія) був сумнівним – ушкодження збільшувались, а відновлення зменшувались. В цілому результати вивчення кістковомозкового кровотворення під час токсико-радіаційного ураження і наступної ЕТ підтвердили і довели можливість удосконалення і оптимізації лікування хворих на АА за допомогою дозованого ГТ.

Результати експериментальних досліджень, їх аналіз і узагальнення свідчать про позитивний вплив дозованого ГТ у режимах превентивного, до утворення моделі, застосування (попередня адаптація до гіпоксії) і застосування під час ЕТ на відновлення функціонального стану киснетранспортної системи при АА. Враховуючи дані наукових досліджень, отриманих нами раніше, вважаємо раціональним і перспективним необхідність вивчення можливості корекції процесів транспорту та утилізації кисню при АА за умов патогенетичної терапії з застосуванням ГТ та біологічно активних речовин (БАР). Особливо доцільним слід вважати застосування БАР антиоксидантної дії, зокрема таких, як теравіт і Три-Ві плюс.

Узагальнення отриманих результатів і даних літератури дозволяє зробити аналіз механізмів дії гіпокситерапії, засобів і методів ГТ.

Обґрунтуванням застосування дозованої гіпоксичної стимуляції при лікуванні різноманітних захворювань є емпіричні дані

про ефективність гірськокліматичного лікування і фундаментальні дослідження академіка Сиротиніна та його школи з вивчення механізмів негайної та довгострокової адаптації до гіпоксії [2–5]. Суть їх полягає в наступному. При короткочасній дії гіпоксії мобілізуються преформовані фізіологічні механізми негайної адаптації, при тривалій дії – фізіологічні та біохімічні механізми довгострокової адаптації. Стратегія довгострокової адаптації заключається в суттєвій перебудові метаболічних процесів [10, 17].

Основні механізми довгострокової адаптації реалізуються за допомогою активації синтезу нуклеїнових кислот і білків і розвитку структурних змін у системах, відповідальних за адаптацію. Отже, активація генетичного апарату клітини, викликана нестачею енергії, усуває цей дефіцит, і даний механізм саморегуляції стає основою адаптації – основою необхідної поведінкової активності організму в нових умовах середовища. Саме ця активація забезпечує формування системного структурного сліду, який складає основу довгострокового пристосування до гіпоксії, яка перебігає в декілька стадій. Збільшення потужності системи транспорту кисню і системи мітохондрій, поряд зі змінами в гіпоталамо-гіпофізарній системі, що виникає при адаптації до гіпоксії (акліматизації до високогір'я) відіграє суттєву роль у механізмах багатьох явищ, які позначаються як “неспецифічна резистентність”, “перехресна резистентність”, “перехресна адаптація”. Суть перехресної адаптації полягає в тому, що адаптація до одного фактора середовища одночасно є адаптацією до інших факторів або найменшою мірою створює передумову для розвитку такої адаптації [3, 10, 16–18].

Таким чином, підтверджується відоме положення про те, що попередня адаптація до гіпоксії суттєво підвищує резистентність теплокровного організму до токсичних

агентів, холоду, іонізуючого опромінення, крововтрати, дії поперечних перенавантажень, до факторів, які викликають некрози міокарда, гіпертонію тощо. Збільшення потужності систем транспорту кисню і мітохондрій може потенціювати наступний розвиток тренуваності до фізичних навантажень, робить більш досконалою поведінку в конфліктних ситуаціях, підвищує фізичну та розумову працездатність [3, 4, 9, 10].

Застосування явища перехресної адаптації для корекції пошкоджень киснетранспортної системи при анеміях, як нам здається, може бути корисним у випадках хронічних захворювань з аутоімунним компонентом і з пригніченням або розладом кровотворення, пов'язаних із дефіцитом заліза та інших життєво необхідних для кровотворення БАР і сполук, зумовлених дією опромінення та іншими ендогенними та екзогенними несприятливими факторами. Можуть бути застосовані різноманітні варіанти та методи адаптації до гіпоксії: ступінчаста високогірна акліматизація, сеанси в камері гірського клімату; підйоми на “висоти” в барокамері (барокамерне тренування), дихання гіпоксичними сумішами, застосування штучного гірського повітря – різні варіанти і методи ГТ (дозоване, інтервальне, преривчасте тощо). Важливо враховувати індивідуальну чутливість до гіпоксії і використовувати персональний підхід для призначення сеансів ГТ чи оротерапії [3, 4, 7, 10].

ВИСНОВКИ

1. На моделі АА токсико-радіаційного генезу в умовах ЕТ показано, що застосування ГТ у режимах превентивного проведення сеансів, а також застосування під час ЕТ сприяє відновленню киснетранспортної системи, зокрема кістково-мозкового кровотворення. Найбільш сприятливий коригуючий ефект при АА надає попередня адаптація до гіпоксії.

2. На підставі результатів власних досліджень і літературних даних здійснено аналіз механізмів дії гіпоксичного тренування. Наведено теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування ГТ для корекції пошкоджень киснетранспортної системи при лікуванні хворих на АА.

3. Результати роботи створюють необхідну фундаментальну базу для розробки сучасних програм лікування анемії.

І.І. Lanovenko, A.P. Gatschuk

EXPERIMENTAL GROUNDING OF HYPOXIC TRAINING USE FOR OXYGEN TRANSPORT SYSTEM DAMAGE CORRECTION IN APLASTIC ANEMIA

There was created a model of aplastic anemia (AA) of toxic radiating genesis (rats; benzene with subsequent γ -irradiation). On this model the possibility of correction of oxygen transport system damages was studied with the help of the standard experimental therapy (ET) and hypoxic training (HT) in three ranges of tests: I range – preventive application HT, before the establishment of AA; II – the application HT during modeling AA; III – HT during implementing ET. Final results show positive effects of preventive application HT and HT during ET on the restoration of oxygen transport system in AA.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Апластическая анемия. – М. – СПб: Наука: Изд-во КН, 1995. – 248 с.
2. Адаптация и резистентность организма в условиях гор: Сб. науч. тр. / Отв. ред. П.В.Белошицкий. – К.: Наук. думка, 1986. – 204 с.
3. Березовский В.А., Левашов М.И. Введение в оротерапию: Второе изд. – К., 2000. – 76 с.
4. Гіпоксія: деструктивна та конструктивна дія. – Матеріали Міжнарод. конф. та Приельбрус. бесід (Київ, 10–12 червня; Терскол, 6–12 серпня 1998). – К., 1998. – 238 с.
5. Колчинская А.З., Белошицкий П.В. Н.Н. Сиротинин и его школа. – Нальчик, 1998. – 74 с.
6. Максимов Ю.Н., Лановенко І.І. Методичні рекомендації по доклінічному вивченню антианемічних засобів, антикоагулянтів та фібринолітиків. – К.: Фармкомітет МРЗ України, 1995. – 12 с.
7. Раимжанов А.Р., Маматов С.М., Турсунбаев М.С., Козинец Г.И. Результаты изучения гематологических показателей больных апластической анемией в процессе высокогорной климатотерапии // Гематологии и трансфузиологии. – 1999. – **44**, №3. – С. 25–29.
8. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. М.А. Базарновой, А.И. Воробьева: Изд. второе, перераб. и доп. – К.: Вища школа, 1991. – 615 с.
9. Середенко М.М., Дударев В.П., Лановенко И.И. и др. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии. – К.: Наук. думка, 1987. – 200 с.
10. Сиротинин Н.Н., Белошицкий П.В. Некоторые результаты научно-исследовательской деятельности Эльбрусской медико-биологической экспедиции. – В кн.: Горы и здоровье. – К.: Наук. думка, 1974. – С. 4–7.
11. Шиффман Ф. Дж. Патофизиология крови / Пер. с англ. – М. – СПб: Бином – Невский Диалект, 2000. – 448 с.
12. Alter Blanche P. Modulation of macrocytosis in aplastic anemia // Amer. J. Hematol. – 1998. – **57**, №1. – P. 92.
13. Bauer C. Hypoxia: On the borderline between physiology and pathophysiology // Experientia. – 1990. – **46**, № 11–12. – P. 1157–1160.
14. Canavan B.F., Huhn R.D., Kim H.C., et al. Concurrent presentation of erythrocytic and megacaryocytic aplasia // Amer. J. Hematol. – 1996. – **51**, №1. – P. 68–72.
15. Frickhofen N., Heimpel H., Kaltwasser J.P., Schresenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporine A: 11-year follow-up a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia // Blood. – 2003. – **101**, №4. – P. 1236–1242.
16. Lanovenko I.I., Nagnibeda N.N. Heart adrenoreactivity during acute haemic hypoxia // Cor et Vasa. – 1992. – **34**, №2. – P. 170–181.
17. Miller-Eberhard V. Bioactivity of Heme and its Containment // Amer. J. Hematol. – 1993. – №42. – P. 59–62.
18. Pollock A., Cotter K.P. Oxygen transport in anaemia // Brit. J. Haematol. – 1973. – **25**, №5. – P. 631–636.
19. Tichelli A. Treatment of acquired aplastic anemia // Hematol. J. – 2003. – **4**, suppl. №3. – P. 94–100.
20. Williams W.S., Beutler E., Erslew A., et al. Hematology. – 4 ed. – N.Y.: Hill Publishing Company, 1990. – P. 297–590.
21. Young N.S., Maciejewski I. The pathophysiology of acquired aplastic anemia // New Engl. J. Med. – 1997. – **336**, № 19. – P. 1365–1372.

*Ін-т гематології та трансфузіології АМН України,
Київ*