

## ПРИНЦИПЫ РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ

**Н.А. Макарова**

*Челябинская государственная медицинская академия*

В статье рассматривается трехуровневая система регуляции и ее значение в поддержании адекватного снабжения тканей кислородом.

*Ключевые слова:* регуляция, вегетативная нервная система, эритропоэтин, эритропоэз.

**Общее представление о регуляции функций.** Система регуляции физиологических функций организма представляет собой сложную иерархическую структуру. Первый уровень регуляции ограничивается относительно автономными местными системами, какими являются отдельные клетки. Клетка реагирует на различные раздражители путем изменения собственного метаболизма, находящегося под контролем нейромедиаторов [3]. После прекращения действия раздражителя клетка способна возвращаться к исходным физиологическим параметрам. При невозможности коррекции клеточного гомеостаза происходит активация второго уровня системы регуляции.

Второй уровень включает вегетативные нервные центры, расположенные в спинном мозге и стволовых структурах. На этом уровне элементарные рефлекторные реакции развиваются на территории заинтересованной физиологической системы. Состояние каждой рефлекторной дуги низшего порядка определяется импульсами не только с периферии, но и от более высоких уровней вегетативной нервной системы.

Третий уровень системы регуляции – гипоталамус, лимбическая система, кора больших полушарий. Достижение организмом состояния адаптации обеспечивается временным избирательным объединением различных органов и систем, а также механизмов их регуляции [8]. Здесь осуществляется выработка критериев оценки состояния внутренней и внешней среды, настройка режимов работы первого и второго уровней.

Участие вегетативных образований различных уровней в рефлекторных реакциях зависит от интенсивности раздражителя, его качества и состояния возбудимости уровней вегетативной нервной системы. Чем больше интенсивность раздражителя и чем выше уровень возбудимости образований вегетативной нервной системы, тем большее количество структур различных уровней вступает в действие. Когда возбудимость нервной системы резко повышена, самые незначительные раздражители вызывают реакции с участием всех уровней вегетативной нервной системы, включая корковый. При нормальном состоянии возбудимости нервной

системы и раздражителях обычной интенсивности некоторые рефлекторные дуги замыкаются в периферических образованиях [7].

Гомеостаз поддерживается не только благодаря трехуровневой системе регуляции, но и наличию механизмов обратной связи. Эти механизмы основаны на возможности информационного обмена между клетками в пределах одной ткани. Ими обеспечивается быстрая корректировка несогласования реального и оптимального состояния физиологических систем. В режиме слежения обратная связь контролирует соответствие параметров деятельности физиологической системы заданной программе. По конечному эффекту регуляции механизм обратной связи может быть положительным или отрицательным. При положительной обратной связи активация какой-либо функции вызывает усиление механизмов регуляции, еще больше ее активирующих. Отрицательная обратная связь подразумевает подавление активированной функцией механизмов регуляции, усиливающих эту функцию.

**Механизмы, обеспечивающие снабжение тканей кислородом.** Клетка воспринимает раздражитель посредством рецепторов. В ответ на воздействие изменяется клеточный метаболизм в направлении ограничения, предупреждения или устранения вызванных сдвигов. Его модуляция к энергетическим и пластическим потребностям клетки обеспечивается двумя системами, функционирующими разнонаправленно: катехоламины – янтарная кислота – цАМФ – АТФ и ацетилхолин –  $\alpha$ -кетоглутарат – цГМФ – ГТФ [9]. Скорость метаболических реакций определяет изменения в потребности кислорода. Снабжение кислородом тканей зависит от сократительной способности сердца, количества кислорода во вдыхаемом воздухе, газообменной функции легких, распределения крови в сосудах данной ткани, концентрации циркулирующего гемоглобина и сродства гемоглобина к кислороду. Последние два механизма адаптации организма к гипоксии являются наиболее существенными. Именно эритроциты занимают центральное положение в транспорте кислорода.

Нормальная оксигенация клеток находится в прямой зависимости от напряжения кислорода в капиллярах, которое должно быть достаточно высоким для выхода кислорода из капилляра и диффузии в окружающие ткани. Напряжение кислорода ( $pO_2$ ) в артериальной крови примерно одинаково во всех тканях, тогда как  $pO_2$  в венозной крови варьирует и зависит от количества кислорода, утилизируемого данной тканью [5]. Низкая интенсивность метаболических реакций в клетке не требует увеличения скорости доставки кислорода в ткани. При усиленном метаболизме недостаточно условий для его адаптивной регуляции на клеточном уровне. Ускоренное потребление кислорода клеткой относительно ее снабжения создает гипоксию ткани. Анаэробные метаболиты раздражают рецепторы каротидных и аортальных телец, которые рефлекторно активируют дыхательные и вазомоторные центры. Включается второй уровень системы регуляции. Это повышает респираторный резерв и резерв кровотока.

Система крови реагирует на любое отклонение в гомеостазе. Количество циркулирующих эритроцитов в организме зависит от координации между образованием и разрушением клеток эритрона. В норме эти процессы находятся в состоянии устойчивого динамического равновесия. Поэтому уровень эритроцитов в крови практически постоянен. Главным фактором, регулирующим скорость эритропоэза, является отношение между доставкой кислорода и метаболическими потребностями тканей в кислороде. Адаптационное изменение функции органов дыхания и кровообращения на данном уровне регуляции может компенсировать повышенные потребности клеток в кислороде. Следовательно, увеличение количества циркулирующих эритроцитов не является для организма существенно необходимым. Вместе с тем, непродолжительное и неинтенсивное гипоксическое воздействие приводит к активации ЭПО-образующих систем в почках и секреции небольшого количества гормона. Почка действует как индикатор уровня кислорода, поскольку имеет сложную систему циркуляции и снабжения кровью.

Почечный кровоток составляет примерно 25 % сердечного выброса в покое и на единицу массы – выше, чем в любом другом паренхиматозном органе. Поглощение кислорода почками составляет до 8–10 % от его поглощения всем телом. В связи с этим артериовенозная разница в почках более чем в 2,5 раза ниже по сравнению с разницей в концентрации кислорода между артериальной и смешанной венозной кровью. Другой характерной особенностью почечной циркуляции является постоянство артериовенозной разницы при изменениях почечного кровотока в широких пределах. Почечный кровоток почти не зависит от давления в почечной артерии в пределах 70–200 мм рт. ст., что обусловлено ауторегуляцией распределения крови внутри почки. В отличие от каротидных и

аортальных рецепторов почечные сенсорные структуры реагируют на  $pO_2$  в венозном конце капилляров и утилизируют в значительной степени кислород, доставляемый гемоглобином. Высокая чувствительность почечных рецепторов достигается тем, что они контролируют и количество кислорода, освобождаемого из крови для удовлетворения метаболических потребностей этих клеточных структур, и величину  $pO_2$  крови, уменьшенную после поглощения клетками кислорода. Кислородные сенсоры почек стимулируются при низком содержании кислорода в крови, уменьшенной способности кислорода к освобождению от молекул гемоглобина и нарушениях оксидативного метаболизма в самих сенсорных клетках [5]. При этом в них уменьшается продукция оксидантной перекиси водорода, нарастает активация гипоксией индуцированного фактора (ГИФ-1) в цитозоле, вызывая экспрессию гена эритропоэтина (ЭПО). Образующиеся в мозговом и корковом слое почек простагландины  $A_2$ ,  $E_1$  и  $E_2$  (ПГ) через систему циклических нуклеотидов усиливают синтез и/или освобождение ЭПО [6]. ЭПО играет роль молекулярного посредника между клетками организма – потребителями  $O_2$  и клетками костного мозга – продуцентами гемоглобин-содержащих клеток эритрона. Рецепторы к ЭПО (ЭПО-Р) на поверхности эритроидных чувствительных клеток являются замыкающим звеном функциональной обратной связи. Этот механизм обеспечивает как тонкое, так и грубое регулирование скорости продукции эритроцитов. Уровень ЭПО в плазме не повышается за пределы от 5 до 30 мМЕ/мл до тех пор, пока концентрация гемоглобина не падает ниже 105 г/л [4].

При недостаточной эффективности второго уровня системы регуляции гипоталамус запускает третий уровень – адаптационную систему гипофиз-надпочечники. Возбуждение с различных рецепторов достигает надсегментарных центров по многонейронным афферентным путям. Узкой локализации прессорных и депрессорных нейронов не существует. Они диссеминированы по всему гипоталамусу с некоторым преобладанием прессорных точек в задней, а депрессорных – в передней и преоптической областях. Имеет место мозаичное распределение и перекрытие активирующих и деактивирующих структур. В зависимости от уровня приходящей к надсегментарным центрам афферентации они регулируют взаимоотношения между парасимпатическим и симпатическим отделами вегетативной нервной системы. Известны два пути развития адаптации: пассивный, характеризующийся снижением энергетических затрат организма, и противоположный ему активный. В большинстве случаев определенные раздражители вызывают одновременную реакцию со стороны ряда аппаратов с антагонистической функцией [7]. Дальнейшее течение регуляторных механизмов обеспечивается балансом симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Под влиянием доминирующей симпатической нервной системы повышается основной обмен, активируется функция систем транспорта кислорода. Со стороны сердца это проявляется положительными хронотропными и инотропными эффектами. Повышается артериальное давление. Вазоконстрикторные рефлексы симпатической нервной системы оказывают слабое влияние на кровоснабжение миокарда в связи с его специфической функцией. В физиологических условиях они нивелируются метаболическими и общими гемодинамическими факторами. Кроме того, констрикции коронарных сосудов противостоят местные вазодилаторные влияния, одновременно запускаемые нейрогенными адренергическим и холинергическим механизмами [7]. Дефицит кислорода в тканях вызывает раздражение кислородных сенсоров внутренних органов (селезенки, печени, костного мозга), что приводит к опорожнению кровяных депо и ускоренному вымыванию эритроцитов из костного мозга. Последнее обеспечивается ослаблением их связи с экстрацеллюлярным матриксом, ускоренным отсоединением от «короны» эритробластических островков и открытием дополнительных пор костномозговых синусов. В условиях гипоксического стресса почечная иннервация и симпатические нервные импульсы, а также повышенное образование ангиотензина II (АТ II) в почках способствуют дополнительной секреции ЭПО. Биосинтез гормона усиливают повышенные концентрации ряда ПГ, образующиеся в самом органе и поглощаемые тканью почек из крови [6]. Ответная реакция на ЭПО является результатом взаимодействия гормона с чувствительными к нему клетками костного мозга (клетки-мишени). Увеличение массы циркулирующих эритроцитов приводит к повышению кислородной емкости крови. В эритроцитах возрастает содержание 2, 3-дифосфоглицерата (ДФГ), понижающего сродство гемоглобина к кислороду [6]. Таким образом, включаются эритропоэтический резерв и резерв сродства гемоглобина к кислороду, направленные на приведение эритроцитарного уровня в соответствие с потребностями в кислороде.

При доминировании парасимпатической нервной системы активируются процессы тканевого анаболизма. Компенсаторно увеличивается кровоток. Однако влияния парасимпатической нервной системы на кровоток не прямые, а опосредованы изменениями метаболизма или выделением ферментов (каликреина), диффундирующих в межклеточное пространство и вызывающих отщепление вазодилаторных веществ, в частности брадикинина, от более крупных молекул (глобулинов) [1]. Повышение мощности системы энергообеспечения в клетках снижает основной обмен и, в связи с этим, потребление кислорода различными органами. Такое экономичное функционирование организма при неизменной внешней работе обеспечи-

вает ему устойчивую адаптацию и сохранение резервов для аварийной регуляции.

ЭПО вовлечен в сложную систему адаптивных реакций организма, которые координируются центральной нервной системой и эндокринными железами. Однако его участие ограничивается физиологическими возможностями – регуляцией эритропоэза.

**Этапы эритропоэза и его регуляция.** Эритропоэз представляет собой постоянный и непрерывный процесс образования и восстановления клеток эритрона. Стабильное состояние эритропоэза достигается регуляцией на нескольких уровнях. Наряду с дистантным регулированием имеются локальные механизмы управления и контроля. На эритропоэз оказывают воздействие сочетанные эффекты микроокружения, ростовые (фактор стволовых клеток и его лиганд, инсулин-подобный фактор I, ЭПО) и ядерные факторами (ГАТА-1 и др). Ростовые факторы способствуют выживанию, пролиферации и/ или дифференцировке эритроидных предшественников, а ядерные – регулируют транскрипцию генов, вовлеченных в формирование эритроидного фенотипа [2, 5].

В эритропоэзе выделяются три ступени клеточного развития: плюрипотентная гемопоэтическая стволовая клетка (ГСК), эритроидные коммитированные предшественники (ЭКП) и созревающий эритроцит. На первой ступени регуляции эритропоэза осуществляются восстановление и самоподдержание плюрипотентных ГСК. На второй – коммитирование плюрипотентных ГСК в направлении эритроидной дифференциации. Обе ступени не контролируются ЭПО. ГСК реагируют на фактор стволовых клеток (ФСК). На увеличение ФСК-рецепторного пути влияют такие цитокины, как интерлейкины (IL-3, 6 и 9), колониестимулирующий фактор гранулоцитарный (Г-КСФ) и колониестимулирующий фактор гранулоцитарно-моноцитарный (ГМ-КСФ). Они секретируются локальными макрофагами, моноцитами и лимфоцитами. Процесс коммитирования ГСК в ЭКП характеризуется полной независимостью и происходит под влиянием физиологических условий. Третья ступень включает в себя пролиферацию и созревание гетерогенной популяции ЭКП. Здесь на эритроидные клетки также позитивно влияют цитокины, продуцируемые костномозговым микроокружением и действующие синергично. Пролиферацию ранних эритроидных клеток-предшественников повышают инсулиновый фактор I, IL-3, 6, 8, 9, 11, ГМ-КСФ. Они также замедляют или подавляют дифференциацию, делая возможным самовоспроизведение и увеличение количества эритроидных предшественников перед заключительной ступенью эритропоэза. Однако абсолютно необходимыми для продукции эритроидных клеток являются фактор стволовых клеток (ФСК) и ЭПО. ФСК оказывает свое действие на ранних

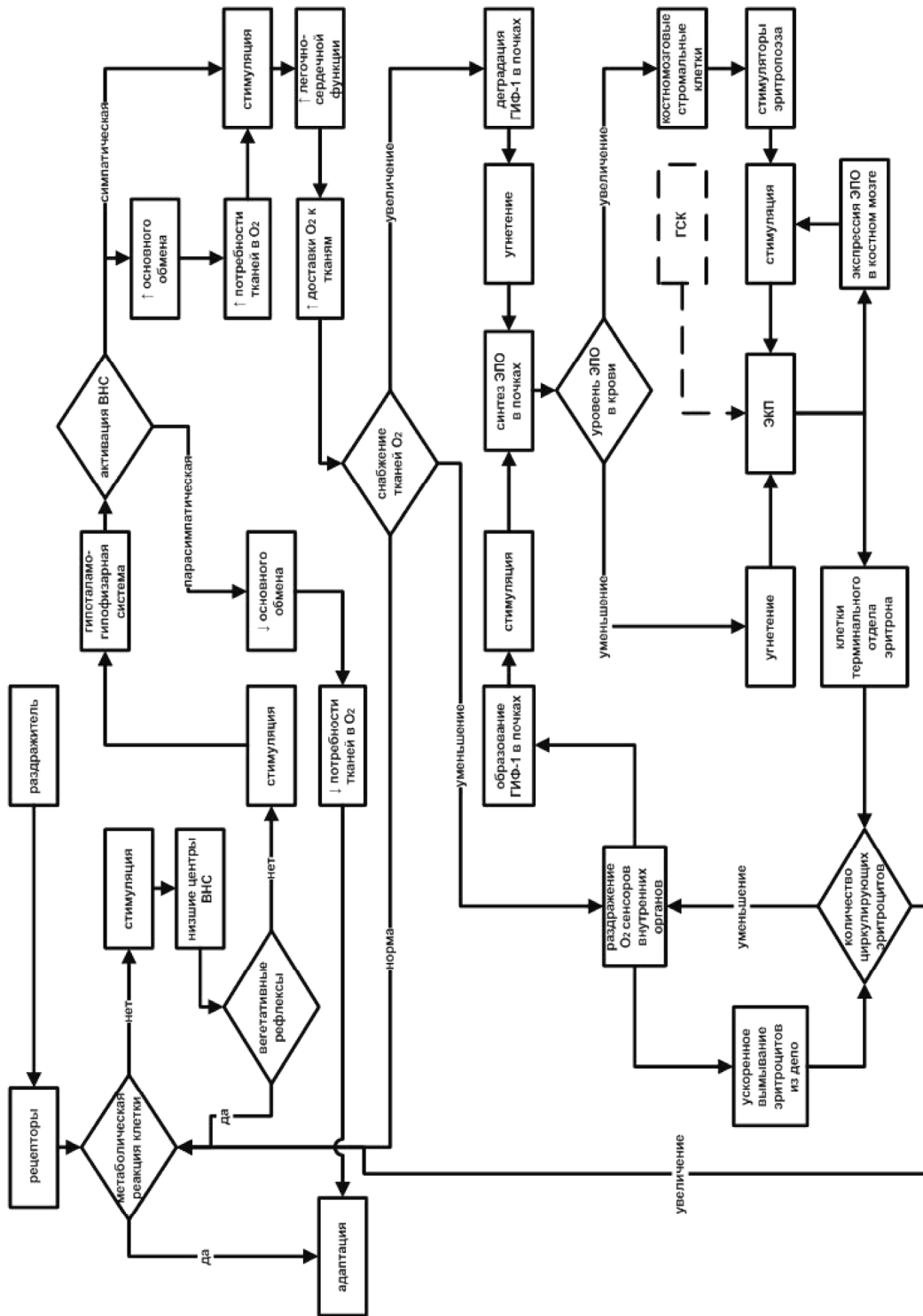


Схема регуляции кислородтранспортной функции крови

и поздних стадиях дифференциации эритроидных предшественников. Он способствует повышению клеточной выживаемости и пролиферации бурстобразующих единиц (БОЕ-Э) в направлении колониобразующих единиц (КОЕ-Э) и проэритробластов. На поздних стадиях ФСК совместно с ЭПО предотвращает апоптоз и индуцирует пролиферацию. ЭКП отличаются различной чувствительностью к ЭПО, связанной с числом и аффинностью рецепторов к гормону. Более ранние члены популяции ЭКП (примитивные и зрелые БОЕ-Э) отвечают на ЭПО повышенной пролиферацией. ЭПО поддерживает пролиферативный пул ЭКП. Поздние ЭКП (КОЕ-Э) в большей степени зависимы от ЭПО. При его воздействии они дифференцируются в эритрон. На заключительной ступени эритропоэза зрелые ЭКП переходят в процесс терминальной эритроидной дифференциации, включающей синтез гемоглобина, цитодифференциацию и терминальное деление. В программе эритроидной дифференциации ЭПО индуцирует такие процессы, как синтез глобинов, спектринов и самого ЭПО-рецептора. По существующему представлению, регуляция эритропоэза происходит на уровне КОЕ-Э и зависит, главным образом, от уровня доступного ЭПО [5]. Вместе с тем, для продукции функционально полноценных эритроцитов требуются и другие компоненты: железо для синтеза гемоглобина, фолиевая кислота и витамин В<sub>12</sub> для синтеза ДНК.

При стрессе повышенное поступление гормона из почек в кровь не только стимулирует клетки-предшественницы эритроидного ряда к пролиферации и дифференциации, но и является стимулом для «эндогенной» секреции ЭПО эритроидными клетками (БОЕ-Э, КОЕ-Э), формирования эритропоэтического микроокружения макрофагами эритробластических островков. Под влиянием эндогенного ЭПО укорачивается интермитотический период у делящихся и ускоряется созревания неделящихся клеток эритрона, возникают «перескоки» делений. Так включается положительная обратная связь [6]. После взаимодействия гормона с ЭПО-Р оба они подвергаются деградации в протеосомах эритроидных предшественников. Возрастает величина и скорость утилизации железа ядерными эритроидными клетками для синтеза гемоглобина. Костномозговые эритроидные клетки, являясь источником ангиогенных факторов – сосудистого эндотелиального ростового фактора-А и плацентарного ростового фактора, поддерживают ангиогенез и объемный кровоток в костном мозге. Это положительно влияет на метаболизм активированного эритропоэза. В активации эритропоэза участвуют продукты разрушения старых эритроцитов. Они усиливают образование ЭПО в почках, стимулируют биосинтетические и окислительные процессы в костном мозге [2]. В результате позитивной регуляции эритропоэза увеличивается кислородная емкость крови.

Нормальное снабжение тканей кислородом приводит к снижению продукции ЭПО в почках до нормальных пределов посредством деградации ГИФ-1. Вместе с тем, потребность костного мозга в эритропоэтической стимуляции может оставаться повышенной. Тогда наработку массы эритроидных клеток, адекватную потребностям организма в кислороде, обеспечивает эритропоэтический эффект клеток костного мозга. Увеличение выше нормальных значений массы циркулирующих эритроцитов и возросшая кислородотранспортная функция крови, не соответствующая ставшему более низким кислородному запросу тканей, включает механизм отрицательной обратной связи и повышает депонирующую функцию селезенки. Ядра, теряемые нормобластами при созревании, и гликопротеины мембран эритроцитов (G<sub>1</sub> и G<sub>2</sub> кейлоны) выполняют роль ингибиторов эритропоэза. Кроме того, эритроидные клетки продуцируют цитокины, снижающие активность эритропоэза. Ингибирующие эффекты большинства цитокинов (TNF- $\alpha$ , трансформирующий рост фактор  $\beta_1$  и др.) сосредоточены на отрезке наиболее ранних и чувствительных к ЭПО клеток-предшественниц, способных к большому числу делений. Экспрессия TNF- $\alpha$  зависит от концентрации ЭПО, воздействующего на эти клетки. ЭПО способен индуцировать продукцию TNF- $\alpha$ , КОЕ-Э проэритробластами и ранними CD34+БОЕ-Э эритроидными клетками. Помимо прямого ингибирующего эффекта на эритропоэз, TNF- $\alpha$  стимулирует выработку макрофагами другого ингибитора –  $\beta$ -интерферона. В направлении зрелой части эритроидной линии работают эритроцитарные кейлоны. В физиологических условиях их продукция регулируется в костном мозге взаимодействиями эритроидных клеток с представителями других кроветворных линий. Снижение продукции эритроцитов вызывает и активация апоптоза пролиферирующих эритроидных клеток. Наконец, раздражение селезенки депонированной кровью приводит к повышенной выработке в ней ингибиторов эритропоэза в костном мозге и продукции ЭПО в почках [2]. В результате скорость эритропоэза уменьшается или он полностью прекращается.

Таким образом, обеспечение тканей кислородом в соответствии с их потребностями осуществляется сложной многокомпонентной системой (см. рисунок). Ее функционирование подчинено принципам иерархии и саморегуляции по конечному результату.

### Литература

1. Джонсон, П. *Периферическое кровообращение* / П. Джонсон. – М.: Медицина, 1978. – 440 с.
2. Захаров, Ю.М. *Роль обратных связей в регуляции эритропоэза* / Ю.М. Захаров // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. – 2006. – Т. 92, № 9. – С. 1033–1045.

3. Лукьянова, Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии / Л.Д. Лукьянова // Патол. физиология и эксперимент. терапия. – 2004. – № 2. – С. 2–11.

4. Павлов, А.Д. Эритропоэтин: новые аспекты и перспективы / А.Д. Павлов, А.Г. Румянцев // Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – № 2. – С. 5–7.

5. Павлов, А.Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо (молекулярные и клинические аспекты) / А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова, А.Г. Румянцев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 304 с.

6. Руководство по реабилитации лиц, подверг-

шихся стрессорным нагрузкам / под ред. В.И. Покровского. – М.: Медицина, 2004. – 400 с.

7. Руководство по физиологии: физиология вегетативной нервной системы. – Л.: Наука, 1981. – 752 с.

8. Судаков, К.В. Общая теория функциональных систем / К.В. Судаков. – М.: Медицина, 1984. – 224 с.

9. Телкова, И.Л. Клинические и патофизиологические аспекты влияния хронической гипоксии/ишемии на энергетический метаболизм миокарда / И.Л. Телкова, А.Т. Тепляков // Клинич. медицина. – 2004. – Т. 84, № 3. – С. 4–11.

Макарова Н.А., кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Челябинская государственная медицинская академия, kanc@vita.chel.su

---

## PRINCIPLES OF REGULATION OXYGEN TRANSPORT FUNCTION OF BLOOD

**N.A. Makarova**  
**Chelyabinsk State Medical Academy**

It is viewed three-level regulation system and its significance in adequate oxygen supply of tissues.

*Keywords: regulation, vegetative nervous system, erythropoietin, erythropoiesis.*

**Makarova N.A.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propedeutics Internal Diseases, Chelyabinsk State Medical Academy, kanc@vita.chel.su

*Поступила в редакцию 13 декабря 2012 г.*