

УДК 612.111.3:547.562.33:615.9

ЭРИТРОПОЭЗ В ЭРИТРОБЛАСТИЧЕСКИХ ОСТРОВКАХ КОСТНОГО МОЗГА В ТОКСИГЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАЗНЫХ ДОЗ ПОЛИХЛОРИРОВАННЫХ БИФЕНИЛОВ

А.Ф. Каюмова¹, И.Р. Габдулхакова^{1}, А.В. Богданова²,
М.Я. Фазлыяхметова¹, О.В. Самоходова¹, А.Р. Шамратова¹*

¹*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа,*

²*Центр повышения квалификации, г. Уфа, Россия*

ERYTHROPOIESIS IN ERYTHROBLASTIC BONE MARROW ISLETS DURING TOXIGENIC PERIOD AFTER EXPOSURE TO DIFFERENT POLYCHLORINATED BIPHENYLS DOSES

A.F. Kayumova¹, I.R. Gabdulkhakova^{1}, A.V. Bogdanova²,
M.Ya. Fazlyakhmetova¹, O.V. Samokhodova¹, A.R. Shamratova¹*

¹*Bashkir State Medical University, Ufa,*

²*Center of Advanced Training, Ufa, Russian Federation*

Цель. Изучить состояние эритрона в токсигенном периоде после подострого воздействия полихлорированных бифенилов (ПХБ) с подсчетом абсолютного количества и распределением по классам зрелости эритробластических островков костного мозга бедренных костей крыс.

Материалы и методы. Модель подострой интоксикации ПХБ создавали путем введения крысам коммерческой смеси «Совол» в объеме 1 мл ежедневно в течение 28 дней с помощью зонда внутрижелудочно. В зависимости от вводимой дозы препарата животные подразделялись на две группы: I группа (1/2 ЛД₅₀) – суммарная доза ПХБ за все сроки его введения составила 3000 мг/кг; II группа (1/40 ЛД₅₀) – суммарная доза ПХБ за все сроки его введения составила 150 мг/кг. Контрольной группе животных вводили по 1 мл растительного масла также в течение 28 дней. Забор экспериментального материала осуществлялся на 7-е, 28-е, 56-е сутки после завершения периода подострой интоксикации ПХБ (28 суток) от каждой группы животных, включая контрольную. Для оценки состояния кровотока в центральном звене эритрона проводили подсчет абсолютного количества и оценивали распределение эритробластических островков (ЭО) костного мозга бедренных костей по классам зрелости по методу Ю.М. Захарова, И.Ю. Мельникова, А.Г. Рассохина (1984–1990 г.), рассчитывали функциональные показатели эритропоэза в ЭО по методу Л.В. Ворговой и Ю.М. Захарова (1990 г.).

Результаты. В результате проведенных исследований было установлено, что в группах у крыс, которым вводили ПХБ в дозе 1/2 и 1/40 ЛД₅₀, в системе эритропоэза наблюдалась реакция стресса. Выявлено, что практически сразу после прекращения введения ПХБ в течение двух месяцев шла интенсивная перестройка красной крови с явлениями активации компенсационного эритропоэза.

© Каюмова А.Ф., Габдулхакова И.Р., Богданова А.В., Фазлыяхметова М.Я., Самоходова О.В., Шамратова А.Р., 2016
тел. 8 (347) 273 58 61
e-mail: sabirova.irina@mail.ru

[Каюмова А.Ф. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии; Габдулхакова И.Р. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии; Богданова А.В. – кандидат медицинских наук, методист-преподаватель; Фазлыяхметова М.Я. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии; Самоходова О.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии; Шамратова А.Р. – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии].

Выводы. Результаты проведенной нами работы свидетельствуют о повреждающем действии различных доз ПХБ, что требует постоянного контроля системы крови у лиц, длительно контактирующих с диоксиноподобными соединениями на производстве.

Ключевые слова. Полихлорированные бифенилы, костный мозг, классы зрелости эритробластических островков, эритропоэз, амплификация эритробластов в эритробластических островках, реконструкция эритропоэза.

Aim. The aim of the study was to investigate the status of erythron in toxigenic period after the subacute exposure to polychlorinated biphenyls (PChB) with calculation of the absolute quantity and distribution of erythroblastic islets of the rat femur bone marrow by maturity classes.

Materials and methods. The model of subacute PChB intoxication was created by introducing the commercial mixture "Sovol" to rats in the volume of 1 ml daily during 28 days using intragastric pump. According to the introduced dose of the preparation, animals were divided into 2 groups: group I ($1/2 LD_{50}$) – the total dose of PChb for all the period of its introduction was 3000 mg/kg; group II ($1/40 LD_{50}$) – the total dose of PChB for all the period of its introduction was 150 mg/kg. Vegetable oil in the dose of 1 ml was introduced to the animals of the control group during 28 days, as well. The experimental material was sampled at the days 7, 28, 56 after the completion of the period of subacute PChB intoxication (28 days) for each group of animals including the control. To assess the status of hemostasis in the central component of erythron, the absolute number was calculate and erythroblastic islets (EI) of the femur bone marrow were distributed by maturity classes using Yu.M. Zakharov, I.Yu. Melnikov, A.G. Rassokhin method (1984–1990); functional indices of EI erythropoiesis were estimated with L.V. Vorgovaya and Yu.M. Zakharov method (1990).

Results. It was established, as a result of the conducted studies, that in the groups of rats, introduced PChb in the dose of $1/2$ and $1/40 LD_{50}$, stress reaction in the system of erythropoiesis was observed. Just after the completion of PChB introduction, during two months there occurred an intensive reconstruction of red blood with activation of compensating erythropoiesis

Conclusions. The results confirm the damaging effect of different PChB doses that requires constant control of blood in subjects permanently contacting with dioxin-like compounds at production.

Key words. Polychlorinated biphenyls, bone marrow, maturity classes of erythroblastic islets, erythropoiesis, amplification of EI erythroblasts, erythropoiesis reconstruction.

ВВЕДЕНИЕ

В последние несколько десятилетий уделяется повышенное внимание группе стойких органических загрязнителей, которые воздействуют на среду обитания человека и животных при чрезвычайно низких концентрациях.

Среди стойких органических загрязнителей полихлорированные бифенилы (ПХБ) являются одними из самых распространенных. Характер и динамика распределения ПХБ в окружающей среде во многом определяются их физическими свойствами, такими как химическая инертность, достаточно высокая плотность паров и способность сорбироваться на частицах. Несмотря на постепенное сокращение применения ПХБ в хозяйственной деятельности, они продолжают загрязнять окружающую среду, и в настоя-

щее время эти токсичные продукты, распространившиеся по всему миру, присутствуют в организме каждого из жителей планеты. По мере включения ПХБ в биологические пищевые цепи происходит прогрессивная потеря низкохлорированных компонентов и накопление опасных высокохлорированных ПХБ в организмах человека и животных [9]. Для человека ПХБ является потенциальным фактором риска развития бесплодия, спонтанных абортов, мертворождений, врожденных пороков развития; выявлены их тератогенный и эмбриотоксический эффекты [10]. Экспериментальными исследованиями установлено, что под воздействием ПХБ в системе крови отмечаются лейкопения, гемолитическая анемия с явлением дизэритропоэза в костном мозге [1, 5]. Токсическое действие ПХБ в основном рассматривалось на приме-

ре острых и подострых интоксикаций у экспериментальных животных, в то же время в доступной литературе нет данных об изменениях в системе крови в течение длительного периода после прекращения поступления ПХБ в организм человека и животных.

Цель настоящего исследования – анализ изменений в токсигенном периоде после введения различных доз ПХБ в эритробластических островках (ЭО) костного мозга, включая изучение характера волн амплификации эритробластов и реконструкции эритропоэза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены на 135 белых беспородных крысах (самцах) весом 170–240 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария, в клетках по 15 особей, при нормальном уровне освещённости, находились на традиционном пищевом рационе, вода не ограничивалась. Эвтаназию животных путём дислокации шейных позвонков проводили под эфирным наркозом в отдельном от вивария помещении. Для исследования эритропоэза производился забор костного мозга. Модель подострой интоксикации ПХБ создавали путем введения крысам коммерческой смеси «Совол» в объеме 1 мл ежедневно в течение 28 дней с помощью зонда внутривентрикулярно. В зависимости от вводимой дозы препарата животные подразделялись на две группы: I группа ($n = 45$) – суммарная доза ПХБ за все сроки его введения составила 3000 мг/кг, что соответствует токсическому действию препарата при $1/2$ ЛД₅₀; II группа ($n = 45$) – суммарная доза ПХБ за все сроки его введения составила 150 мг/кг, что соответствует токсическому действию препарата при $1/40$ ЛД₅₀. Контрольной группе животных ($n = 45$) вводили по 1 мл растительного масла также в течение 28 дней. Забор экспериментального материала от каждой группы животных, включая контрольную, осуществляли на

7-е, 28-е, 56-е сутки после завершения периода подострой интоксикации ПХБ (28 суток).

Для оценки состояния кроветворения в центральном звене эритрона проводили подсчет абсолютного количества и распределение ЭО костного мозга бедренных костей по классам зрелости по методу Ю.М. Захарова, И.Ю. Мельникова, А.Г. Рассохина (1984–1990 г.). Качественная характеристика ЭО основана на их подразделении по классу зрелости и учитывает темп пролиферации и созревания эритроидных клеток в костном мозге вплоть до ретикулоцитов, а также способность повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз. Согласно этим принципам выделяют следующие классы ЭО [2]:

ЭО₁ (1-го класса зрелости) – клетки ЭО представлены проэритробластами, эритробластами, базофильными нормобластами; число эритроидных клеток, способных к делению, менее или равно 8.

ЭО₂ (2-го класса зрелости) – клетки ЭО представлены базофильными и полихроматофильными нормобластами; число яросодержащих клеток, способных к делению, от 9 до 16.

ЭО₃ (3-го класса зрелости) – клетки ЭО представлены полихроматофильными и оксифильными нормобластами, а также ретикулоцитами; число яросодержащих клеток, способных к делению, более 16.

ЭО_{инв} (ЭО инволюцирующие) представлены полихроматофильными, оксифильными нормобластами и ретикулоцитами; число яросодержащих клеток, не способных к делению, менее 16.

ЭО_{рек} (ЭО реконструирующие) – присоединение к инволюцирующему ЭО эритроидных клеток, способных к делению, т.е. появление в ЭО наряду с полихроматофильными, оксифильными нормобластами и ретикулоцитами проэритробластов и/или базофильных нормобластов. Важным доказательством реконструкции эритропоэза в ЭО является амплификация эритроидных клеток, происходящих из новой эритроидной

колониеобразующей клетки, т.е. в реконструирующемся островке должны быть признаки удвоения проэритробластов, эритробластов, а также базофильных нормобластов.

Изучение морфологии ЭО, определение степени зрелости островков проводили при увеличении микроскопа $\times 900$ с масляной иммерсией. На основании данных вышеуказанной методики рассчитывали функциональные показатели эритропоэза в ЭО по методу Л.В. Ворговой и Ю.М. Захарова (1990 г.): общее количество колониеобразующих эритроидных клеток (КОЕэ), вступивших в эритроидную дифференцировку в ЭО; показатель вовлечения КОЕэ в дифференцировку проэритробласта в ЭО; показатель длительности созревания и повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что в исследованном нами экспериментальном временном диапазоне,

включая период введения препарата (28 суток) и токсигенный период (2 месяца), у группы контрольных крыс мало изменялся количественный и качественный состав ЭО. В связи с этим нами не была использована группа динамического контроля.

Содержание абсолютного количества ЭО костного мозга к концу подострого периода (28-е сутки) во всех экспериментальных группах было ниже, чем в контрольной группе (рис. 1), составив $(120,0 \pm 3,87) \times 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05$) в группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ и $(228,9 \pm 12,37) 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$) в группе $1/40 \text{ ЛД}_{50}$, при контроле – $(235,0 \pm 0,98) \times 10^3/\text{бедро}$. В группе $1/2 \text{ ЛД}_{50}$ на 7-е сутки количество ЭО оставалось повышенным $(246,7 \pm 77,53) 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$) при сравнении с контролем. К 28-м суткам их количество составило $(215,6 \pm 80,7) 10^3/\text{бедро}$ ($p > 0,05$) и в последующие сроки до конца эксперимента (56-е сутки) было примерно на том же уровне.

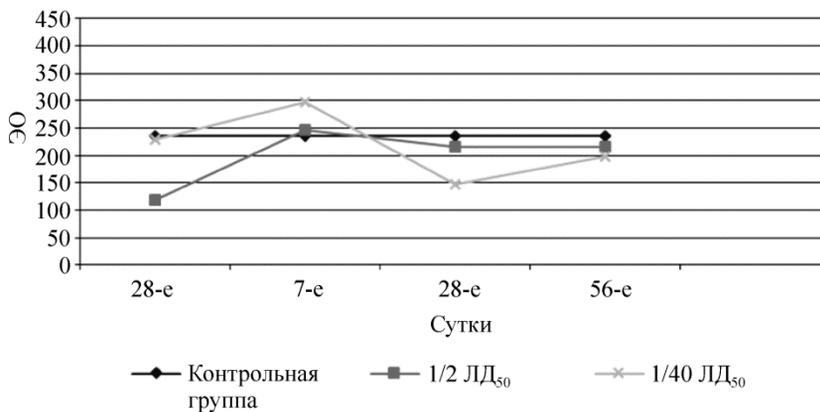


Рис. 1. Содержание абсолютного количества ЭО ($\times 10^3/\text{бедро}$) костного мозга крыс в токсигенном периоде после подострого воздействия различных доз ПХБ

В группе животных с $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ абсолютное количество ЭО костного мозга с 7-х суток $((296,6 \pm 14,53) 10^3/\text{бедро}; p < 0,05, p_1 < 0,05; \text{рис. 1})$ постепенно понижалось в течение 3 недель, достигнув минимальных значений к 28-м суткам опыта, составив $(47,8 \pm 14,7) 10^3/\text{бедро}$ ($p < 0,05,$

$p_1 < 0,05$). В дальнейшем, до конца эксперимента (56-е сутки), количество ЭО существенно не изменялось, что не превышало результаты, полученные к 28-м суткам подострого периода $(228,9 \pm 12,37) 10^3/\text{бедро}$, ($p > 0,05$) и контрольные значения $((235,0 \pm 0,98) 10^3/\text{бедро})$.

Таким образом, анализ абсолютного количества ЭО показал, что различные дозы экотоксиканта ведут к развитию неоднотипных ответных реакций в центральном звене эритронона.

Функциональные показатели эритропоэза и распределение ЭО по классам зрелости у экспериментальных животных представлены на рис. 2, а, б и в таблице.

После окончания введения ПХБ в дозе 1/2 ЛД₅₀ на 7-е сутки произошло увеличение количества пролиферирующих классов ЭО (ЭО₁, ЭО₂) с одновременным снижением ЭО_{инв}, что свидетельствует об активации эритропоэза за счет пролиферативных процессов в костном мозге. Усиление процессов новообразования эритроцитов обеспечивается возрастанием вовлечения КОЕэ в дифференциацию по сравнению с 28-ми сутками подострого периода. Причем вовлечение КОЕэ в дифференциацию произошло преимущественно за счет повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз (показатель повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз в данной группе на 7-е сутки в 4,1 раза был выше контроля). Увеличение количества ЭО₂ в этот период (в 8,6 раза выше контроля) отражает нарастание амплификации эритробластов. Отсутствие же синхронного прироста ЭО₃ может быть объяснено ускорением их созревания и повторным вовлечением в реконст-

рукцию [2]. С 28-х по 56-е сутки эксперимента у животных в группе 1/2 ЛД₅₀ значительно повысилось содержание ЭО₃ при одновременном снижении количества ЭО_{инв}. Учитывая достаточно высокий уровень повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз в эти сроки (в 8,1 раза по сравнению с контролем), можно предположить, что эритропоэз в ЭО в это время приобретал черты компенсационного эритропоэза, при котором возможна дифференциация КОЕэ в «короне» ЭО₃.

В группе животных с 1/40 ЛД₅₀ на 7-е сутки вовлечение КОЕэ в дифференциацию обеспечивалось повышением ассоциации КОЕэ в проэритробласты, о чем свидетельствует максимальное увеличение содержания ЭО₁ – в 9,6 раза в сравнении с контролем. Повышение количества ЭО_{инв} к 56-м суткам эксперимента с одновременным падением количества ЭО₃ (в 2,4 раза) по сравнению с 28-ми сутками завершило волну амплификации, которая началась с взаимодействия КОЕэ с ЭО_{инв}: ЭО_{инв} → ЭО_{рек} → ЭО₃. К этому же времени возрос показатель вовлечения КОЕэ в дифференциацию в ЭО (в 1,7 раза) и увеличилось количество ЭО₁ (в 8,5 раза) по отношению к контролю. То есть новые волны ускоренного деления и дифференциации эритробластов возникли и в «короне» ЭО₁, содержащих впервые вовлекаемые в эритропоэз макрофаги.

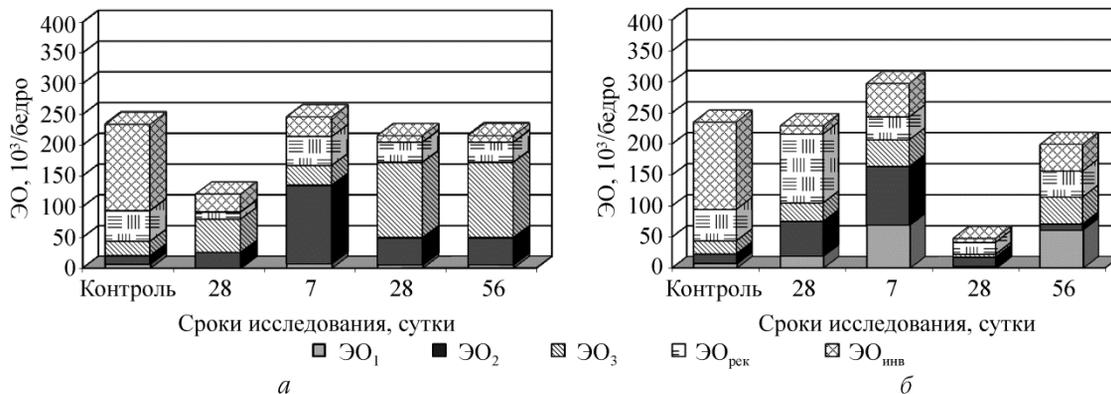


Рис. 2. Диаграмма распределения абсолютного количества эритробластических островков костного мозга крыс по классам зрелости в токсигенном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе: а – 1/2 ЛД₅₀; б – 1/40 ЛД₅₀

Функциональные показатели эритропоэза в эритробластических островках костного мозга крыс в токсигенном периоде после подострого воздействия ПХБ ($M \pm m, p, p_1$)

Показатель	Контроль	28-е (подострый период) сутки	7-е сутки	28-е сутки	56-е сутки
Доза 1/2 ЛД ₅₀					
Общее число КОЕэ, вступивших в эритроидную дифференцировку, 10 ³ /бедро	286,5 ± 1,87	131,8 ± 4,24 $p < 0,05$	294,7 ± 91,2 $p > 0,05$	248,3 ± 91,88 $p > 0,05$	250,8 ± 8,39 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
Показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в дифференциацию, 10 ³ /бедро	58,77 ± 1,22	14,67 ± 0,38 $p < 0,05$	56,0 ± 15,92 $p > 0,05$	38,23 ± 13,05 $p > 0,05$	39,43 ± 2,09 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
Показатель длительности созревания ЭО, отн. ед.	2,2 ± 0,06	2,13 ± 0,03 $p > 0,05$	0,36 ± 0,01 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	1,7 ± 0,07 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	1,55 ± 0,07 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
Показатель повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз, отн. ед.	0,37 ± 0,01	0,4 ± 0,0 $p > 0,05$	1,5 ± 0,0 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	3,03 ± 0,04 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	3,0 ± 0,0 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
Доза 1/40 ЛД ₅₀					
Общее число КОЕэ, вступивших в эритроидную дифференцировку, 10 ³ /бедро	286,5 ± 1,87	340,6 ± 16,91 $p < 0,05$	334,8 ± 15,37 $p < 0,05$	240,0 ± 21,34 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	239,6 ± 76,4 $p > 0,05$
Показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в дифференциацию, 10 ³ /бедро	58,77 ± 1,22	131,3 ± 5,92 $p < 0,05$	108,0 ± 4,5 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	53,0 ± 7,34 $p_1 < 0,05$	103,0 ± 31,6 $p > 0,05$
Показатель длительности созревания ЭО, отн. ед.	2,2 ± 0,06	0,22 ± 0,01 $p < 0,05$	0,46 ± 0,01 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,46 ± 0,01 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,74 ± 0,05 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
Показатель повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз, отн. ед.	0,37 ± 0,01	9,3 ± 1,01 $p < 0,05$	0,75 ± 0,003 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,3 ± 0,15 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	1,02 ± 0,13 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примечание: p рассчитано по отношению к данным контрольной группы, p_1 рассчитано по отношению к данным 28 суток подострого периода.

В целом в данной группе (1/40 ЛД₅₀) в течение эксперимента, особенно в последние 3 недели, отмечалась активация эритропоэза, возможно, стимулированная эритропоэтином. Известно, что в течение этого времени может наблюдаться чередование всплесков активности процессов пролиферации, дифференциации и созревания эритроидных клеток островков в больших объемах, чем в физиологических условиях, а также прирост числа островков пролиферирующих классов, в основном за счет реконструкции эритропоэза в ЭО_{инв} [3].

Первоначальное ускорение темпа дифференцировки КОЕэ в проэритробласты сменялось дозозависимым ответом эритрона в период элиминации токсического агента. Прослеживаемая неравномерная регенерация эритроцитов в ЭО, даже после прекращения введения ПХБ, отражает глубокий повреждающий эффект токсиканта на процессы эритропоэза в ЭО, сохраняя оттенки дизэритропоэза в ЭО.

Таким образом, в группе животных с наибольшей дозой введенного токсиканта (1/2 ЛД₅₀) наблюдалась реакция стресса эри-

тропоэза с последующей активацией компенсационного эритропоэза. В этой группе первоначальная наибольшая активность пролиферативных процессов сменялась к концу опыта (56-е сутки) угнетением эритропоэза в результате срыва адаптивно-компенсаторных реакций с истощением костномозговых резервов.

В группе животных с наименьшей дозой введенного интоксиканта ($1/40 \text{ ЛД}_{50}$) наблюдались значительные колебания в системе эритрона, что свидетельствует о выраженном кумулятивном действии именно малых доз ПХБ [6]. Проксидантное действие малых доз ксенобиотика, ведущее к повышенной энергетической потребности, подавлению глюконеогенеза с развитием прогрессирующей гипоксемии в результате воздействия ПХБ, позволяет предположить наличие наиболее сильного гипоксического раздражителя в виде интоксиканта в наименьшей дозе – $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ [6]. В группе животных с дозой $1/40 \text{ ЛД}_{50}$ в картине костного мозга в течение эксперимента, особенно в последние 3 недели, прослеживалась выраженная стимуляция эритропоэза, которая, возможно, связана с кислородрегулируемой экспрессией субъединицы α гипоксией индуцированного фактора-1 (ГИФ-1), контролирующей ген эритропоэтина, в клетках почек и крови. Проксидантное действие малых доз ксенобиотика и, следовательно, последующий рост уровня активных форм кислорода, формирование гипоксической сигнализации геному клетки должны тормозиться благодаря подавлению активности ГИФ-1 увеличенным образованием активных форм кислорода [4, 11]. Однако в этих условиях в подвергнутых гипоксии клетках происходит уменьшение синтеза АТФ и одновременно увеличение эктонуклеотидазной активности во внеклеточной жидкости, активирующей расщепление АТФ до аденозина. В свою очередь, воздействие на рецепторы аденозина на эритропоэтинвоспроизво-

дящих клетках увеличивает продукцию эритропоэтина [7, 8]. Возможно, неоднозначная реакция центрального звена эритрона на гипоксию связана, во-первых, с большей чувствительностью клеток костного мозга к гипоксии, во-вторых, со специфичностью «батарей» генов-мишеней ГИФ-1 для разных типов клеток, экспрессирующихся в ответ на гипоксию [11, 12]. Своевременная диагностика изменений в эритроне становится необходимым условием для оценки общего состояния организма, предупреждения и раннего выявления нарушений в системе крови при воздействиях ПХБ.

Выводы

Таким образом, результаты проведенной нами работы свидетельствуют о наибольшем повреждающем эффекте малых доз ПХБ, на что указывают количественные и качественные изменения в эритробластических островках, которые продолжают усиливаться в отдаленные сроки эксперимента (2 месяца), что обусловлено более длительным периодом полувыведения меньших доз интоксиканта из организма экспериментальных крыс.

Библиографический список

1. *Габдулхакова И.Р., Набиуллина Д.И., Надыршин Д.М.* Оценка общетоксического действия различных доз полихлорированных бифенилов на организм крыс. Вестник Башкирского государственного медицинского университета 2015; 2: 650–655.
2. *Захаров Ю.М., Рассохин А.Г.* Эритробластический островок. М. 2002; 280.
3. *Захаров Ю.М., Тишевская Н.В.* Гуморальные и межклеточные взаимодействия, регулирующие эритропоэз. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2004; 8: 136–137.

4. Захаров Ю.М. Дисрегуляционная патология системы крови. Под ред. Е.Д. Гольдберга, Г.Н. Крыжановского. М.: Медицинское информационное агентство 2009; 431.
5. Каримов Р.Р., Габдулхакова И.Р., Шамратова А.Р., Фазлыяхметова М.Я., Зиякаева К.Р., Самоходова О.В., Каюмова А.Ф. Исследование механизмов развития анемии при воздействии полихлорированных бифенилов. Современные проблемы системной регуляции физиологических функций. 4th International Interdisciplinary Conference. 2015; 298–300.
6. Мышкин В.А., Еникеев Д.А. Химические поражения организма. Уфа 2000; 236.
7. Fisher J.W. Adenosine A2A, and A2B receptor activation of erythropoietin production. *Am J Physiol* 2001; 281: 826–832.
8. Fisher J.W. Landmark advances in the development of erythropoietin. *Exp Biol Med* (Maywood) 2010; 235 (12): 1398–1411.
9. Grimm F.A. Hu D., Kania-Korwel I., Lehmle H.J., Ludewig G., Hornbuckle K.C., Duffel M.W., Bergman A., Robertson L.W. Metabolism and metabolites of polychlorinated biphenyls (PCBs). *Crit Rev Toxicol* 2015; 45(3): 245–272.
10. Meng G., Feng Y., Nie Z., Wu X., Wei H., Wu S., Yin Y., Wang Y. Internal exposure levels of typical POPs and their associations with childhood asthma in Shanghai, China. *Environ Res* 2015; 146: 125–135.
11. Michiels C. Physiological and pathological responses to hypoxia. *Am J Pathol* 2004; 164 (6): 1875–1882.
12. Schörg A., Santambrogio S., Platt J.L., Schödel J., Lindenmeyer M.T., Cohen C.D., Schrödter K., Mole D.R., Wenger R.H., Hoogewijs D. Destruction of a distal hypoxia response element abolishes trans-activation of the PAG1 gene mediated by HIF-independent chromatin looping. *Nucleic Acids Res* 2015; 43 (12): 5810–5823.

Материал поступил в редакцию 10.01.2016