

ЭРИТРОПОЭЗ И ОБМЕН ЖЕЛЕЗА ПРИ ОЖОГАХ

Э. Н. Баркова, Л. Ф. Балабанова, Е. В. Жданова, В. В. Кузнецов, Е. В. Назаренко

Кафедра патофизиологии Тюменской государственной медицинской академии, Тюмень

Erythropoiesis and Iron Exchange in Burns

E. N. Barkova, L. F. Balabanova, Ye. V. Zhdanova, V. V. Kuznetsov, Ye. V. Nazarenko

Department of Pathophysiology, Tyumen State Medical Academy, Tyumen

Цель исследования — выявить особенности биоритмов обмена железа и эритропоэза при термической травме и определить их роль в патогенезе анемии. **Материалы и методы.** Обследовано 75 больных в возрасте от 32 до 45 лет с обширными (площадью до 50% поверхности тела) поверхностными (II–III степени) термическими ожогами. Контрольную группу составили 108 доноров в возрасте 25–35 лет. Обследование проводили 4 раза в сутки на 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 38, 48, 60-е сутки после травмы. Изучена суточная динамика титра эритропоэтина (ЭП), ферритина (Ф), концентрации сывороточного железа (КСЖ), МДА, популяций неэффективного, нормального и терминального типов кинетики эритрона (по активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ)). **Результаты.** Обнаружено, что прогрессирующее снижение содержания эритроцитов и гемоглобина, наиболее интенсивное в течение трех недель после травмы, коррелирует с ростом популяции микроцитов с низкой активностью Г-6-ФДГ и укороченной продолжительностью жизни на фоне значительного повышения концентрации Ф, ЭП и МДА в вечерние часы. Утром увеличена продукция высокоактивной популяции макроцитов — потомков терминального эритропоэза, что обуславливает снижение КСЖ и нивелирование ее циркадианного ритма вследствие повышенной утилизации микроэлемента. **Заключение.** Установлено, что избыток тканевого фонда железа вследствие повышенного фагоцитоза короткоживущих эритроцитов, а также ингибирование апоптоза высоким титром ЭП являются ведущими механизмами ожоговой анемии. В их основе — стимуляция альтернативных типов кинетики эритрона — терминального и неэффективного. **Ключевые слова:** биоритмы, эритропоэтин, обмен железа, анемия, ожоговая болезнь.

The purpose of the study was to elucidate the specific features of the biorhythms of iron exchange and erythropoiesis in thermal injury and to define their role in the pathogenesis of anemia. **Materials and methods.** Seventy-five patients aged 32 to 45 years, who had extensive (up to 50% of the body's surface) superficial (second-to-third degree) thermal burns, were examined. A control group comprised 108 donors aged 25–35 years. Examinations were made four times daily on days 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 38, 48, 60 after injury. The authors studied daily changes in the titers of erythropoietin (EP), ferritin (F), serum iron concentrations (SIC), MDA, the populations of the ineffective, normal, and terminal types of erythron kinetics (by the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDG)). **Results.** The progressive reduction in the levels of erythrocytes and hemoglobin, which most intensive during three weeks after injury has been found to correlate with the rise in the population of microcytes with a low activity of G-6-PDG and shorter survival in the presence of significantly elevated concentrations of F, EP, and MDA in the evening. In the morning, the production of a highly active population of macrocytes, the progeny of terminal erythropoiesis is increased, which causes a decrease in SIC and levels its circadian rhythm due to the higher uptake of the trace. **Conclusion.** The surplus of tissue iron pool due to hyperphagocytosis of short-lived erythrocytes, as well as high EP titer-induced inhibition of apoptosis have been ascertained to be the leading mechanisms of burn-related anemia. Their basis is the stimulation of the alternative (terminal and ineffective) types of erythron kinetics. **Key words:** biorhythms, erythropoietin, iron exchange, anemia, burn disease.

Стойкий дисбаланс в системе эритрона при термической травме приводит к анемии. Ее прогрессирование в постожоговом периоде замедляет течение репаративных процессов, снижает способность организма противостоять инфекционной агрессии, ухудшает прогноз [1–4]. Развитие ожоговой анемии (ОА) традиционно связывают с гемолизом (термическим, токсическим, аутоиммунным), укорочением продолжительности жизни эритроцитов, присутствием в крови ингибиторов эритропоэза [1–6]. Существенное значение имеют гастродуоденальные кровотече-

ния и кровопотери, возникающие при многократных травмирующих ткани перевязках и операциях кожной пластики, а также нарушения эритропоэза, обусловленные неадекватным ответом клеток-мишеней костного мозга на эритропоэтин (ЭП) [1–3, 5]. Основные причины рефрактерности как к эндогенному, так и к экзогенному ЭП связывают с дефицитом железа [5, 7]. Однако сведения о механизмах нарушений обмена железа при ожоговой болезни весьма противоречивы [1, 2, 5].

Цель исследования — выявить особенности временной организации обмена железа и эритро-

Таблица 1

Динамика показателей периферического звена эритрона у больных с термическими ожогами

Сроки исследований сутки	Гемоглобин г/л	Эритроциты $\times 10^{12}/л$	Ретикулоциты %	Суточная продукция эритроцитов $\times 10^9/л$	Продолжительность жизни эритроцитов сутки
Контроль	147,1 \pm 0,9	4,75 \pm 0,15	11,2 \pm 0,7	81,2 \pm 0,3	85,5 \pm 1,1
1-е	168,7 \pm 1,7*	5,69 \pm 0,31*	12,7 \pm 0,9 *	75,5 \pm 0,5 *	42,3 \pm 1,9*
3-и	145,6 \pm 1,9*	4,31 \pm 0,72*	22,8 \pm 0,8*	73,3 \pm 0,8*	37,5 \pm 1,7*
7-е	101,9 \pm 1,8*	3,17 \pm 0,61*	43,5 \pm 1,5*	70,1 \pm 1,1*	31,4 \pm 1,5*
14-е	95,7 \pm 2,1*	3,01 \pm 0,5*	17,9 \pm 1,0*	60,9 \pm 0,7*	30,7 \pm 0,9*
21-е	89,7 \pm 0,9 *	2,93 \pm 0,45*	33,7 \pm 1,2*	63,1 \pm 0,5*	34,3 \pm 1,1*
28-е	90,7 \pm 1,1*	3,17 \pm 0,35*	25,9 \pm 1,1*	59,7 \pm 0,9*	30,6 \pm 1,0*
38-е	91,8 \pm 1,2*	3,22 \pm 0,27*	27,9 \pm 1,3*	65,5 \pm 0,7*	40,5 \pm 0,8*
48-е	93,3 \pm 1,1*	3,35 \pm 0,21*	39,7 \pm 1,5*	67,8 \pm 0,8*	48,6 \pm 0,7*
60-е	95,7 \pm 0,9*	3,71 \pm 0,19*	31,6 \pm 1,2*	69,3 \pm 0,7*	51,7 \pm 0,9*

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * — $p < 0,01$ по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе.

поза при термической травме и определить их роль в патогенезе анемии.

Результаты и обсуждение

В течение первых суток после термической травмы прогрессирующая плазмопотеря проявлялась ростом концентрации гемоглобина и содержания эритроцитов (табл. 1). Одновременно с трехкратным повышением уровня МДА развивалась глубокая перестройка энзиматического профиля эритроцитов за счет значительного увеличения популяции микроцитов с низкой активностью Г-6-ФДГ, несущественного прироста макроцитов с высокой активностью фермента и сокращения фракции нормоцитов (см. табл. 2, 3). Очевидно, что приоритетная роль в реализации синдрома генерализованного повреждения эритроцитарной мембраны принадлежит активации процессов ПОЛ.

Выявленные факты постожогового снижения активности Г-6-ФДГ в эритроцитах периферической крови следует рассматривать как индикатор перенапряжения физиологической глутатионовой системы в условиях оксидативного стресса [12, 13]. При этом фракция низкоактивных микроцитов пополняется быстро «стареющими» нормоцитами и «бывшими макроцитами» — потомками терминального эритропоэза, обладающими наибольшим потенциалом антирадикальной и антиоксидантной защиты [9, 14]. Несомненно, что глубокая морфологическая и энзиматическая перестройка эритроцитарной популяции с возрастанием количества дегенеративно измененных низкоактивных форм стимулирует эритрофагоцитоз в костном мозге, легких, печени, селезенке [12], что приводит к прогрессирующему снижению содержания эритроцитов и гемоглобина в периферической крови, наиболее интенсивному в течение первой недели ожоговой токсемии (табл. 1). О функциональной несостоятельности эритроцитов свидетельствует укорочение продолжительности жизни эритроцитов, коррелирующее с приростом низкоактивной популяции микроцитов ($r = -0,75$; $p > 0,01$).

Материалы и методы

Обследовано 75 больных мужского пола в возрасте от 32 до 45 лет с обширными (площадью до 50% поверхности тела) поверхностными (II–III степени) термическими ожогами различной локализации, находившихся на лечении в Тюменском областном ожоговом центре в период с 2000 по 2003 год. Для объективизации тяжести состояния и прогнозирования исхода заболевания использовали балльную систему АРАСНЕ-II. В качестве критерия тяжести термического поражения использовали индекс Франка. Не включали в группу обследования пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и бронхо-легочной систем, патологией кроветворных органов, почек, печени. Контрольную группу составили 108 здоровых мужчин в возрасте 25–35 лет.

Обследование проводили 4 раза в сутки через шестичасовые интервалы параллельно в группах здоровых мужчин и обожженных пациентов на 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 38, 48, 60-е сутки после термической травмы. Кровь для исследования забирала из локтевой вены. Содержание гемоглобина, эритроцитов и их распределение по объему оценивали на автоматическом анализаторе Cell-Dyn 3500 фирмы Abbott (Германия). Содержание ретикулоцитов определяли после окраски мазков 1% раствором бриллианткрезилблау; активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы — методом количественной цитохимии [8] для определения объемов популяций эритроцитов, обладающих низкой (0–3 гранулы восстановленного формазана), средней (7–9 гранул) и высокой (10–14 гранул) активностью фермента, что свойственно для потомков неэффективного, нормального и терминального типов кинетики эритрона. У здорового человека они составляют, соответственно, 8–15%, 75–78% и 5–10% [9, 17].

Уровень сывороточного ЭП исследовали с помощью ИФА, используя тест-систему «ERYTHROPOIETIN — ELISA» фирмы IBL (Hamburg); концентрацию ферритина — посредством радиоиммунного анализа (наборы «ИРНО-ферритин», Минск). Одновременно оценивали суточную продукцию (СПЭ) и продолжительность жизни эритроцитов (ПЖЭ) [10], содержание малонового диальдегида (МДА) [11]. Концентрацию железа в сыворотке крови определяли дифенил-фенантролиновым методом (реактивы «LACHEMA»). Для статистической обработки результатов использовали программы «Statgrafics Plus for Windows» и «Косинор» для расчета хронобиологических параметров: мезора — среднесуточной величины, амплитуды — наибольшего отклонения от мезора; акрофазы — времени максимального значения. Степень взаимосвязи показателей оценивали по коэффициенту корреляции (r).

Таблица 2

Ритмометрические параметры МДА (нмоль/мл) и распределения эритроцитов (%) по объему у больных с термической травмой

Сроки исследований, сутки	Показатели	Мезор	Амплитуда	Акрофаза (95% ДИ)
Контроль	МДА	1,39±0,17	0,57±0,28	21,02 (19,52;22,06)
	микроциты	13,1±0,5	5,1±0,8	21,17 (20,15;00,10)
	нормоциты	74,3±0,3	27,7±1,0	05,43 (03,50;06,30)
	макроциты	12,6±0,4	4,9±0,5	10,21 (09,27;12,34)
1-е	МДА	3,99±0,27*	1,79±0,39	20,27 (19,09;22,51)
	микроциты	50,4±1,1*	19,9±1,1	20,12 (19,10;23,52)
	нормоциты	30,7±1,9*	12,7±1,7	06,09 (04,30;06,50)
	макроциты	18,9±0,8*	9,3±0,5	11,01 (09,17;13,36)
7-е	МДА	4,05±0,28*	1,67±0,90	20,02 (18,50;23,55)
	микроциты	61,1±2,1*	27,5±2,1	20,11 (19,00;00,59)
	нормоциты	21,3±2,2*	9,4±0,9	06,20 (04,55;06,35)
	макроциты	15,1±0,6*	6,9±0,3	10,01 (09,11;13,56)
14-е	МДА	2,87±0,27*	1,34±0,7	20,22 (18,59;23,45)
	микроциты	55,8±3,0*	26,5±2,1	20,31 (19,58;00,05)
	нормоциты	15,9±1,2*	5,4±0,9	06,12 (04,10;06,43)
	макроциты	32,4±0,9*	15,8±1,3	10,35 (09,21;14,22)
21-е	МДА	3,81±0,19*	1,54±0,8	20,41 (19,27;23,05)
	микроциты	45,6±2,1*	26,5±2,1	20,31 (19,58;00,05)
	нормоциты	19,2±1,3*	5,4±0,9	06,12 (04,10;06,43)
	макроциты	35,2±1,0*	14,9±1,2	10,37 (09,00;13,37)
60-е	МДА	2,08±0,19*	1,04±0,8	21,01 (19,47;22,05)
	микроциты	27,3±2,0*	12,6±1,1	21,31 (20,58;23,05)
	нормоциты	47,1±1,5*	19,4±0,8	05,12 (04,10;06,43)
	макроциты	25,6±0,9*	12,7±0,7	10,31 (09,21;13,29)

Таблица 3

Ритмометрические параметры титра ЭП сыворотки крови (МЕ/л) и распределения эритроцитов (%) по активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у больных с термической травмой

Сроки исследований, сутки	Популяции эритроцитов	Мезор	Амплитуда	Акрофаза (95% ДИ)
Контроль	эритропоэтин	18,7±0,5	10,1±0,6	02,15 (01,10;05,20)
	низкоактивные	10,9±0,2	4,1±0,3	21,37 (21,10;00,25)
	среднеактивные	76,9±0,5	28,3±0,8	05,57 (02,50;07,10)
	высокоактивные	12,2±0,2	4,5±0,2	10,33 (09,15;12,42)
1-е	эритропоэтин	37,6±0,8*	13,5±1,3	01,46 (00,10;06,35)
	низкоактивные	43,2±1,3*	20,6±1,4	20,21 (19,01;00,55)
	среднеактивные	39,7±1,7*	10,9±1,2	06,18 (05,30;06,59)
	высокоактивные	17,1±0,6*	8,5±0,5	11,15 (09,07;13,44)
7-е	эритропоэтин	150,3±2,7*	42,5±2,6	01,12 (23,17;06,21)
	низкоактивные	44,7±2,6*	16,7±2,4	20,37 (18,40;01,25)
	среднеактивные	37,0±0,2*	7,4±0,3	06,27 (04,51;07,05)
	высокоактивные	18,3±0,7*	7,1±0,2	10,51 (09,21;14,06)
14-е	эритропоэтин	275,1±4,2*	125,2±2,7	0,41 (22,14;06,25)
	низкоактивные	46,3±2,1*	17,9±2,2	20,42 (19,50;01,39)
	среднеактивные	33,2±0,5*	9,8±0,6	06,23 (04,58;06,48)
	высокоактивные	20,5±0,7*	12,0±0,5	10,49 (09,12;14,19)
21-е	эритропоэтин	85,5±2,9*	28,3±1,2	01,42 (23,43;06,10)
	низкоактивные	47,8±2,3*	18,8±2,0	20,31 (19,10;01,45)
	среднеактивные	26,4±1,4*	11,5±0,6	06,12 (05,10;06,33)
	высокоактивные	25,8±1,1*	12,8±1,0	10,25 (09,01;14,28)
60-е	эритропоэтин	27,3±1,2*	9,6±0,7	02,25 (0,19;04,25)
	низкоактивные	29,1±1,5*	10,9±0,9	21,11 (29,58;23,09)
	среднеактивные	50,6±1,5*	19,2±1,0	05,48 (04,00;06,13)
	высокоактивные	20,3±0,9*	12,2±0,7	10,29 (09,17;13,15)

Как проявление максимального напряжения адаптивных реакций организма в ответ на тяжелую гипоксию следует рассматривать значительное повышение уровня эндогенного ЭП и в наибольшей степени — на 3, 7 и 14-е сутки (табл. 3). При этом высокая степень обратной корреляции обнаружена между уровнем гемоглобина и

титром гормона ($r = -0,79$; $p > 0,001$). На этом фоне включаются стандартные механизмы перестройки кинетики эритрона: в периферической крови зафиксирован достоверный прирост высокоактивной популяции макроцитов (потомков терминального типа кинетики эритрона) и количества ретикулоцитов. Однако степень напряже-

Таблица 4

Ритмометрические параметры концентрации сывороточного железа (КСЖ, мкмоль/л) и ферритина (нг/мл) у больных с термической травмой

Сроки исследований, сутки	Популяции эритроцитов	Мезор	Амплитуда	Акрофаза (95% ДИ)
Контроль	КСЖ	16,1±0,3	5,4±0,5	13,11 (10,15;15,34)
	ферритин	132,2±2,1	48,1±2,8	21,05 (20,01;23,15)
1-е	КСЖ	10,2±0,6*	2,6±1,0	Нет ритма
	ферритин	603,9±10,7*	210,9±11,2	20,08 (19,30;0,09)
7-е	КСЖ	7,7±0,2*	2,4±1,8	Нет ритма
	ферритин	1037,0±19,2*	307,1±20,2	20,01 (18,51;0,35)
14-е	КСЖ	9,6±0,4*	2,9±1,7	Нет ритма
	ферритин	733,2±12,5*	239,8±18,6	20,19 (19,32;0,19)
21-е	КСЖ	7,8±0,3*	2,8±2,3	Нет ритма
	ферритин	616,4±11,4*	211,5±15,3	20,12 (19,10;0,43)
60-е	КСЖ	10,5±0,5*	3,9±0,9	14,28 (13,15;16,37)
	ферритин	350,6±9,8*	119,3±8,7	21,12 (20,29;23,19)

ния эритропоэза оказалась явно недостаточной для значительно возросшего уровня эритропоэтина (табл. 1–3). Предполагается, что одним из ведущих механизмов, определяющих гипорегенераторную реакцию клеток-мишеней на высокий титр ЭП, является функциональный дефицит железа. Установлено, что у больных с ОА уровень ферропротеинов существенно отличается от нормальных значений. Так, уже в течение первых 24 часов уровень Φ в 2 раза превышал показатели контрольной группы, а КСЖ была в 1,5 раза ниже, чем у здоровых мужчин (табл. 4). На 7-е сутки Φ был в 5 раз выше, а КСЖ — в 2,0 раза ниже, чем в контроле. Падение уровня СЖ вследствие повышения концентрации Φ — защитная реакция организма, изолирующая железо от бактерий, для которых оно является необходимым продуктом жизнедеятельности. Лишь к 50–60-м суткам при благоприятном течении раневого процесса наблюдалась практически полная нормализация уровня железосодержащих белков, что согласуется с доказательствами прямой зависимости между уровнями эндотоксинов, интерлейкина-6 и ферритина [5, 7]. При анализе суточной динамики КСЖ обнаружено, что в течение 3 недель после термической травмы снижение среднесуточных значений сопровождается нивелированием циркадианного ритма сидеремии, закономерного для здоровых людей (табл. 4). При этом гипосидеремия в утренние часы синхронизирована с увеличением в периферической крови эритроцитов-макроцитов с высокой активностью Г-6-ФДГ.

Известно, что инициированный ЭП-ом интенсивный биосинтез гемоглобина в эритроидных клетках обуславливает потерю ими пролиферативной способности [15, 16]. Вследствие «перескока терминального деления» полихроматофильные нормобласты теряют ядра и превращаются в макроциты, что обеспечивает ускоренную продукцию эритроцитов [14–16]. Очевидно, что обнаруженная нами активация

терминального эритропоэза и сопутствующая ей более интенсивная утилизация микроэлемента в утренние часы обуславливает снижение КСЖ, что приводит к нивелированию циркадианного ритма сидеремии.

В вечерние часы, когда зафиксированы наибольшие значения сывороточного ферритина, в периферической крови преобладает популяция микроцитов с наименьшим числом гранул формазана — потомки неэффективного эритропоэза. Доказано, что повышенный уровень ЭП снижает внутрикостномозговой гемолиз посредством стимуляции образования и-РНК для синтетазы дельта-аминолевулиновой кислоты — фермента, лимитирующего синтез гема [14, 15]. Корректируя функцию гемоглобинсинтезирующей системы в популяции неэффективного эритропоэза — запрограммированной смерти нормобластов [17] — гормон обеспечивает завершение развития клеток до стадии эритроцитов с последующим их выходом из гемопоэтической ткани в циркуляцию. Очевидно, что высокий титр ЭП, супрессируя апоптоз, мобилизует пул неэффективного эритропоэза как резерв, обеспечивающий дополнительную продукцию короткоживущих эритроцитов без увеличения плацдарма гемопоэтической ткани [14–16, 19, 20]. В этих условиях ЭП стимулирует все системы транспорта железа цитоплазматической мембраной: из трансферрина, ферритина, а также из макрофагов-резидентов костного мозга посредством рофеоцитоза [18].

Заключение

Таким образом, дозозависимый эффект ЭП реализуется в различной степени мобилизации альтернативных путей эритропоэза — терминального и неэффективного.

Более того, интенсивное повышение МДА сопровождается прогрессирующим падением уровня гемоглобина и эритроцитов и в наиболь-

шей степени — на 14 и 21-е сутки постожогового периода. У 75% обожженных пациентов диагностирована анемия средней степени тяжести, у 25% — легкой, что свидетельствует о росте объемов короткоживущих микроцитов и усугублении эритроцитарных расстройств.

Клинические наблюдения убеждают в том, что продолжительность анемического синдрома находится в зависимости от течения раневого процесса. Процесс заживления ожоговой раны — это единство воспаления, регенерации и фиброза, сопряжение которых обеспечивают макрофаги [2, 3,

21]. Выделяя монокины, макрофаг дирижирует внутрисистемной кооперацией клеточного ансамбля, координирующего процессы регенерации и обмена железа.

Следовательно, избыток тканевого фонда железа вследствие повышенного фагоцитоза короткоживущих эритроцитов, а также ингибирование апоптоза высоким титром ЭП являются ведущими механизмами ожоговой анемии. В их основе — стимуляция альтернативных типов кинетики эритрона — терминального и неэф-фективного.

Литература

1. *Игнатов С. В.* Система эритрона при ожогах. Гематология и трансфузиология 1990; 3 (35): 22–26.
2. *Бернат И.* Патогенез ожоговой анемии. Будапешт; 1975.
3. *Парамонов Б. А., Порембский Я. О., Яблонский В. Г.* Ожоги. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2000.
4. *Гусак В. К., Анищенко Л. Г., Фисталь Э. Я. и др.* Возможные аспекты лечения анемии при тяжелой ожоговой травме. Травма 2001; 2 (2): 133–137.
5. *Deitch E. A., Sitting K. M.* A serial study of the erythropoietic response to thermal injury. Ann. Surg. 1993; 217: 293–299.
6. *Рязанцева Н. В., Новицкий В. В., Рязанцев В. П. и др.* Влияние ожоговой травмы на эритроциты. Гематология и трансфузиология 2002; 1 (47): 25–29.
7. *Tomas C., Tomas L.* Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. Clin. Chem. 2002; 48 (7): 1066–1076.
8. *Нарциссов Р. П.* Дегидрогеназы с применением пара-нитротетразолия фиолетового. В кн.: Н. С. Кисляк, Р. В. Ленская. Клетки крови у детей в норме и патологии. М.: Медицина; 1978. 148–150.
9. *Баркова Э. Н., Жданова Е. В., Курлович Н. А.* Хронофизиология и хронопатология обмена железа. Екатеринбург: Полиграфист; 2001.
10. *Мосягина Е. Н.* Нормальное кроветворение и его регуляция. М.: Медицина; 1976. 341–363.
11. *Стальная И. Д.* Современные методы в биохимии. М.: Медицина; 1977. 63–66.
12. *Spolarics Z., Siddiqi M., Siegel J. H. et al.* Increased incidence of sepsis and altered monocyte functions in severely injured type A-glucose-6-phosphate dehydrogenase- deficient African American trauma patients. Crit. Care Med. 2001; 29:728–736.
13. *Vincent J. L., Baron J. F., Reinhart K. D. et al.* Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA 2002; 288: 1499–1507.
14. *Nakao K. S., Sassa O. et al.* Enzymatic studies on erythroid differentiation and proliferation. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968; 149: 224–232.
15. *Stohlman F., Ebbe S., Morse B. et al.* Regulation of erythropoiesis. XX. Kinetics of red cell production. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968; 149:156–172.
16. *Lajtha L. G., Gilbert C. W., Cuzman F.* Kinetics of haematopoietic colony. Brit. J. Haemat. 1971; 20: 343–354.
17. *Шостка Г. Д.* Анемия и пути ее коррекции. В кн.: Лечение ХПН. СПб.: 1997. 242–274.
18. *Bessis M., Brecher G.* A second look at stress erythropoiesis — Unanswered questions. Blood Cells 1975; 1 (3): 409–414.
19. *Paganini E., Abdulhadi M., Gartia J. et al.* Recombinant human erythropoietin correction of anemia. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 1989; 35: 513–515.
20. *Zhang J., Lodish. H. F.* Identification of K-ras as the major regulator for cytokine — dependent. Akt activation in erythroid progenitors *in vivo*. Proc. Natl. Acad. Sci. 2005; 102 (41): 14605–14610.
21. *Nakae H., Endo S., Yamada Y., Inada K.* Bound and solution adhesive molecule and cytokine levels in patients with severe burns. Burns 2000; 26: 39–44.

Поступила 20.06.07