

В.В.Васильченко
С.О.Мунтян
О.В.Макаренко

Дніпропетровська державна
медична академія

Ключові слова: крововтрата,
рекомбінантний еритропоє-
тин.

Надійшла: 03.11.2006
Прийнята: 15.01.2007

УДК 616 - 005.1: 616.41: 611.018.46 - 08: 615.273

КРОВОВТРАТА: ВПЛИВ НА ЕРИТРО- ПОЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ЧЕРВОНОГО КІСТКОВОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ЗА- СТОСУВАННІ РЕКОМБІНАНТНОГО ЕРИТРОПОЕТИНУ

Резюме. Проведено експериментальне дослідження еритропоетичної активності червоного кісткового мозку у постгеморагічному періоді при різних об'ємах крововтрати. Зроблено аналіз ефективності застосування рекомбінантного еритропоєтину (рЕПО). В експерименті використовували статевозрілих безпородних щурів. Досліджувалися наступні показники еритропоєзу у червоному кістковому мозку: кількісна щільність еритропоетичних клітин (КЩЕК, $\times 10^5/\text{мм}^3$), відносна кількість еритробластів з мікроядрами (ВКЕМ, %), мітотичний індекс еритропоетичних клітин (МІЕК, %), відносна кількість ретикулоцитів у складі еритропоетичних клітин (ВКР, $\times 10^{-2}$ %), відносна кількість еритробластних острівців у стані реконструкції (ВКЕО, %). Аналіз визначених параметрів показав, що при крововтраті легкого ступеня пік стимуляції еритропоєзу спостерігається на третю добу постгеморагічного періоду, а у щурів із крововтратою середнього ступеня тяжкості – на сьому добу. Виявлено пригнічення еритропоетичної активності червоного кісткового мозку в перші сім діб дослідження у щурів із крововтратою важкого ступеня. Використання рЕПО призводило до значної стимуляції еритропоєзу у щурів із крововтратою важкого і середньо-важкого ступеня у перші сім діб після введення препарату. Застосування рЕПО у тварин із крововтратою легкого ступеня було неефективним. Збільшення обсягу крововтрати приводило до достовірного зростання кількості еритробластів з мікроядрами, а при введенні рЕПО цей параметр мав тенденцію до зниження.

Vasilchenko V.V., Muntyan S.O., Makarenko O.V. The bloodloss: effect on the erythropoietic activity of the red bone marrow of rats on the use of recombinant erythropoietin.

Summary. In the posthaemorrhagic period in the different bloodloss volume, experimental examination of the erythropoietic activity of the red bone marrow was made. An analysis of the effectiveness of the use of recombinant erythropoietin (rEPO) was also done. In the experiments pubertal Wistar line rats were used. Were experimented the following parameters of erythropoiesis in the red bone marrow: the quantitative density of erythropoietic cells, relative quantity of erythroblasts with micronuclei, mitotic index of erythropoietic cells, relative quantity of reticulocytes in the structure of erythropoietic cells and the relative quantity of erythropoietic islets in the state of reconstruction. The analysis of these parameters showed that in blood loss of small level. The peak of erythropoiesis stimulation comes on the third day of the posthaemorrhagic period, and in rats with moderate level of bleeding – on the seventh day. The depression of the erythropoietic activity of the red bone marrow in the first seven days of experiment in rats with severe level of blood loss was revealed. The use of rEPO brought on a great stimulation of erythropoiesis in rats with blood loss of moderate and severe degrees in the first seven days after using the preparation. The use of rEPO in animals with small level of blood loss was not effective. A rising of the volume of the blood loss brought on an authentic rising amount of erythroblasts with micronuclei and with the use of rEPO this parameter had a tendency to an authentic lowering.

Key words: bloodloss, recombinant erythropoietin

Вступ

Протягом останніх десятиріч були досягнуті значні успіхи у трансфузійній медицині, яка стала більш безпечною. Введення в практику рекомендацій для донорів та скрінінг у відношенні патогенних мікроорганізмів зробили кров донорів безпечним продуктом, особливо в розвинутих країнах. Однак, навіть у цих країнах усе ще залишається ризик трансмісії цілого ряду патогенних мікроорганізмів, включаючи віруси СНІДу, гепатиту В і С (Аграненко В.А., Скачилова Н.Н., 1996; Голосова Т.В., Никитин І.К., 2003; Філатов Ф.П., Голосова Т.В., 2001; Хватов В.Б., 2003). Ситуація в трансфузійній медицині в країнах, що розвиваються, набагато менш сприятлива, що обумовлено голо-

вним чином більш високою частотою і перевагою інфекційних хвороб, а також низькими технологіями одержання препаратів крові. Вищевикладене обумовлює пошук альтернативних засобів лікування постгеморагічної анемії (Ермолов А.С. и соавт., 2002; Зильбер А.П., 1999). Одним з перспективних засобів, які сприяють зменшенню використання компонентів донорської крові, є рекомбінантний еритропоєтин (рЕПО). Він є аналогом ендogenous еритропоєтину. Рекомбінантний ЕПО стимулює розвиток еритропоєзу та не впливає на тромбо- і лейкопоез (Моршакова Е.Ф., 2000; Goldberg M.A., 1995). Підшкірні ін'єкції рЕПО у малих дозах більш ефективні, чим внутрішньовенне введення великих доз. Такий спосіб введен-

ня сприяє більш тривалій циркуляції рЕПО у кровоносному руслі та дозволяє на 30% зменшити загальну дозу препарату (Goldberg M.A., 1995; McMahon F.G. et al., 1990).

У доступних засобах інформації ми не знайшли даних про дослідження впливу різної за обсягом крововтрати на еритропоетичну функцію червоного кісткового мозку при використанні в якості стимулятора еритропоезу рЕПО.

Метою роботи з'явилося вивчення в експерименті впливу крововтрати на еритропоетичну активність червоного кісткового мозку та аналіз ефективності застосування у постгеморагічному періоді рекомбінантного еритропоетину.

Матеріали та методи

В експерименті використовували 310 безродних щурів масою 180-230 г, яких підвергали крововтраті. Моделювали підгостру за темпом кровотечу ексфузією крові у три етапи з інтервалом у одну, півтори та дві години відповідно при крововтраті легкого, середньо-важкого та важкого ступеня. Тварин наркотизували внутріочеревинно введенням тіопенталу натрію у дозі 40-50 мг/кг. Ексфузію крові виконували з хвостової артерії через катетер. Тварини були розподілені на шість груп по 50 щурів у кожній. Контрольну групу склали 10 інтактних щурів. У першу, третю та п'яту групу увійшли щури відповідно із крововтратою легкого (1,5 мл – до 20% ОЦК), середньо-важкого (3,0 мл – 20-30% ОЦК) та важкого (4,5 мл – 30-40% ОЦК) ступеня. Другу, четверту та шосту групи склали тварини з аналогічним обсягом крововтрати, яким підшкірно вводили рекомбінантний еритропоетин (Вепокс, в-во Індії) у дозі 100 МО. Заповнення крововтрати проводили внутріочеревинним введенням 0,9% розчину натрія хло-

риду та рефортаном. На 1-у, 3-ю, 7-у, 14-у та 21-у добу проводили дослідження кількісних параметрів еритропоезу у червоному кістковому мозку. Досліджували кількісну щільність еритропоетичних клітин червоного кісткового мозку (КЩЕК, $\times 10^5/\text{мм}^3$), відносну кількість еритробластів з мікроядрами у мазку червоного кісткового мозку (ВКЕМ, %), мітотичний індекс еритропоетичних клітин у мазку червоного кісткового мозку (МІЕК, %), відносну кількість ретикулоцитів у складі еритропоетичних клітин (ВКР, $\times 10^{-2}$ %) та відносну кількість еритробластних острівців у стані реконструкції (ВКЕО, %) (Захаров Ю.М., 2001).

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

При аналізі отриманих результатів виявлено, що у щурів контрольної групи показники еритропоетичної активності червоного кісткового мозку склали: КЩЕК - $4,83 \pm 0,41 \times 10^5/\text{мм}^3$, ВКЕМ - $0,14 \pm 0,04\%$, МІЕК - $8,3 \pm 1,1\%$, ВКР - $6,81 \pm 0,41 \times 10^{-2}\%$ та ВКЕО - $1,6 \pm 0,2\%$.

У тварин першої групи КЩЕК достовірно збільшувався на 3-тю добу постгеморагічного періоду на 26,7%, а ВКЕМ у 2,1 рази. МІЕК був достовірно вищий на 1-у, 3-тю та 7-у добу відповідно у 1,9, 2,6 та 2,1 рази. Достовірних змін такого показника, як ВКР виявлено не було. ВКЕО достовірно зростав протягом усього досліджуваного періоду: у 1-у добу – в 2,3, у 2-у – в 3,8, у 7-у – в 3,4, у 14-у – в 3,2 та у 21-у – в 2,8 разів. Пік підвищення еритропоетичної активності червоного кісткового мозку відбувався у 3-ю добу постгеморагічного періоду, що відображено у зростанні параметрів у ці строки (табл. 1).

Таблиця 1

Кількісні параметри еритропоетичної активності червоного кісткового мозку у постгеморагічному періоді у щурів із крововтратою легкого ступеня

Постгеморагічний період (доба)	Кількісні параметри червоного кісткового мозку				
	КЩЕК, $\times 10^5/\text{мм}^3$	ВКЕМ, %	МІЕК, %	ВКР, $\times 10^{-2}\%$	ВКЕО, %
Контроль	$4,83 \pm 0,41$	$0,14 \pm 0,04$	$8,3 \pm 1,1$	$6,81 \pm 0,41$	$1,6 \pm 0,2$
1	$5,08 \pm 0,54$	$0,23 \pm 0,06$	$15,6 \pm 1,7^*$	$6,32 \pm 0,56$	$3,7 \pm 0,5^*$
3	$6,12 \pm 0,57^*$	$0,30 \pm 0,07^*$	$22,0 \pm 2,4^*$	$6,56 \pm 0,64$	$6,2 \pm 0,8^*$
7	$5,12 \pm 0,47$	$0,26 \pm 0,05$	$17,1 \pm 1,9^*$	$6,70 \pm 0,66$	$5,4 \pm 0,6^*$
14	$4,90 \pm 0,44$	$0,15 \pm 0,04$	$11,4 \pm 1,4$	$6,64 \pm 0,58$	$5,2 \pm 0,7^*$
21	$4,92 \pm 0,46$	$0,16 \pm 0,04$	$9,2 \pm 1,2$	$6,78 \pm 0,62$	$4,5 \pm 0,6^*$

* - достовірність відмінності $p < 0,05$

У представлених у таблиці 2 даних видно, що при введенні рЕПО у тварин другої групи кількісні параметри еритропоезу у червоному кістковому мозку не мали тенденцію до значних змін у зрівнянні з показниками щурів першої групи, з чого можна зробити висновок, що застосування рЕПО при крововтраті легкого ступеня є не надто ефективним.

При аналізі параметрів еритропоезу у черво-

ному кістковому мозку у щурів третьої групи виявлено достовірне підвищення КЩЕК на 27,9% на 3-ю добу постгеморагічного періоду. ВКР на усіх етапах дослідження був достовірно нижчий параметрів контролю, але відмічалось його зростання з 1-ї до 21-ї доби на 71,7%. ВКЕМ, МІЕК та ВКЕО достовірно зростали протягом усього досліджуваного терміну. Найбільш високі цифри спостерігались у сьому добу: ВКЕМ зростав у 3,3

рази, МІЕК - у 3,1 рази та ВКЕО – у 13 разів, що свідчить про найвищу стимуляцію еритропоезу у

цей термін (табл. 3).

Таблиця 2
Кількісні параметри еритропоетичної активності червоного кісткового мозку у постгеморагічному періоді у щурів із крововтратою легкого ступеня при застосуванні рЕПО

Постгеморагічний період (доба)	Кількісні параметри червоного кісткового мозку				
	КЩЕК, $\times 10^3/\text{мм}^3$	ВКЕМ, %	МІЕК, %	ВКР, $\times 10^{-2}\%$	ВКЕО, %
Контроль	4,83±0,41	0,14±0,04	8,3±1,1	6,81±0,41	1,6±0,2
1	5,12±0,48	0,22±0,05	18,4±1,8*	6,34±0,60*	4,1±0,6*
3	6,14±0,52*	0,28±0,06*	25,2±2,3*	6,60±0,59*	8,6±0,7*
7	5,20±0,45*	0,26±0,06*	18,4±1,6*	6,74±0,63*	6,1±0,8*
14	4,96±0,48	0,16±0,05*	12,6±1,5	6,67±0,55	5,7±0,6*
21	4,93±0,48	0,15±0,04	11,2±1,4	6,83±0,64	4,8±0,7*

* - достовірність відмінності $p < 0,05$

Таблиця 3
Кількісні параметри еритропоетичної активності червоного кісткового мозку у постгеморагічному періоді у щурів із крововтратою середньо-важкого ступеня

Постгеморагічний період (доба)	Кількісні параметри червоного кісткового мозку				
	КЩЕК, $\times 10^3/\text{мм}^3$	ВКЕМ, %	МІЕК, %	ВКР, $\times 10^{-2}\%$	ВКЕО, %
Контроль	4,83±0,41	0,14±0,04	8,3±1,1	6,81±0,41	1,6±0,2
1	4,64±0,48	0,27±0,05*	16,4±1,9*	3,11±0,29*	2,4±0,4
3	6,18±0,57*	0,37±0,07*	24,5±2,6*	3,70±0,35*	13,5±1,7*
7	5,87±0,52	0,46±0,08*	25,8±2,7*	4,22±0,41*	20,8±2,2*
14	5,08±0,47	0,33±0,07*	22,6±2,1*	4,91±0,47*	17,6±1,9*
21	4,89±0,44	0,29±0,05*	18,1±2,5*	5,34±0,49*	12,1±1,3*

* - достовірність відмінності $p < 0,05$

Проведення аналізу впливу рЕПО на еритропоетичну функцію червоного кісткового мозку у щурів з крововтратою середньо-важкого ступеня виявило, що застосування рЕПО призводило до достовірного збільшення КЩЕК у тварин четвертої групи у 1-у, 3-ю та 7-у добу відповідно на 37,5%, 4,1% та 7,7%. Введення рЕПО надавало вираженого протекторного ефекту на еритробласти червоного кісткового мозку, достовірно знижуючи при зрівнянні з показниками третьої групи кількість клітин з мікроядрами у 3-ю добу на 32,4%. МІЕК достовірно зростав у 1-у, 3-ю та 7-у добу післягеморагічного періоду відповідно на 124,4%, 43,3% та 18,6%. Далі відбувалось зниження МІЕК: у 14-у добу – на 42,0% та у 21-у – на 46,4%. ВКР достовірно підвищувався у перші три етапи дослідження - на 47,3%, 29,2% та 17,8%. У 1-у добу постгеморагічного періоду відбувалось достовірне зростання ВКЕО у 2,1 рази, у 3-ю добу - на 51,8% та у 7-у – на 16,3%, у 14-у – на 29,5%

та у 21-у – на 33,1% (табл. 4).

У щурів п'ятої групи найбільш високе достовірне зростання КЩЕК відбувалось на 14-у добу – на 24,6%. Достовірно високе підвищення ВКЕМ було протягом 3 – 21-ої доби післягеморагічного періоду, який поступово зростав у 7-у добу - у 3,6 рази та поступово знижався до 21-ї доби – на 19,4%. МІЕК достовірно зростав у 7-у добу – в 2,7 рази. ВКР протягом усього досліджуваного періоду був достовірно нижчий показників контрольної групи. Відмічалось його повільне зростання з 3-ї до 21-ї доби на 75%. Зростання ВКЕО у 1 – 3-ю добу практично не відбувалось, а починалось з сьомої доби (у 3 рази), поступово достовірно підвищуючись до 21-ї доби у 10 разів. З наведених у таблиці 5 даних можна побачити, що при крововтраті важкого ступеня найбільш виражена стимуляція еритропоезу відбувалась у пізні строки постгеморагічного періоду – у 14-у та 21-у добу.

Таблиця 4

Кількісні параметри еритропоетичної активності червоного кісткового мозку у постгеморагічному періоді у щурів із крововтратою середньо-важкого ступеня при застосуванні рЕПО

Постгеморагічний період (доба)	Кількісні параметри червоного кісткового мозку				
	КЩЕК, $\times 10^5/\text{мм}^3$	ВКЕМ, %	МІЕК, %	ВКР, $\times 10^{-2}\%$	ВКЕО, %
Контроль	4,83±0,41	0,14±0,04	8,3±1,1	6,81±0,41	1,6±0,2
1	6,38±0,61*	0,19±0,04	36,8±3,8*	4,58±0,41*	5,1±0,7*
3	6,43±0,62*	0,25±0,05*	35,1±3,8*	4,78±0,44*	20,5±2,3*
7	6,32±0,58*	0,22±0,06	30,6±2,8*	4,97±0,50*	24,2±2,6*
14	5,36±0,50	0,15±0,04	13,1±1,5*	5,82±0,54	22,8±2,5*
21	5,19±0,47	0,17±0,05	9,7±1,1	6,68±0,63	16,1±1,7*

* - достовірність відмінності $p < 0,05$

Таблиця 5

Кількісні параметри еритропоетичної активності червоного кісткового мозку у постгеморагічному періоді у щурів із крововтратою важкого ступеня

Постгеморагічний період (доба)	Кількісні параметри червоного кісткового мозку				
	КЩЕК, $\times 10^5/\text{мм}^3$	ВКЕМ, %	МІЕК, %	ВКР, $\times 10^{-2}\%$	ВКЕО, %
Контроль	4,83±0,41	0,14±0,04	8,3±1,1	6,81±0,41	1,6±0,2
1	4,21±0,42	0,23±0,05	9,3±1,4	2,84±0,25*	1,8±0,3
3	4,35±0,48	0,48±0,11*	14,7±1,6*	2,20±0,21*	2,2±0,5
7	4,96±0,42	0,51±0,09*	22,1±2,3*	2,80±0,25*	4,8±0,7*
14	6,02±0,57*	0,45±0,08*	24,2±2,6	3,26±0,31*	13,6±1,6*
21	5,14±0,49	0,41±0,08*	20,6±2,4*	3,85±0,34*	16,1±1,9*

* - достовірність відмінності $p < 0,05$

Введення рЕПО призводило до значного підвищення КЩЕК у щурів шостої групи на 1-у, 3-ю та 7-у добу досліджуваного періоду відповідно на 45,1%, 45,7% та 27,0%. Достовірне зниження ВКЕМ відбувалось з 3-ї по 14-у добу відповідно на 35,4%, 31,4% та 40,0%. МІЕК у 1-у добу дослідження зростав у 2,9 рази, у 3-ю – на 60,5%, у 7-у – на 26,7%. У 14-у та 21-у добу, на-

впаки, відбувалось зниження мітотичного індексу відповідно на 27,7% та 31,6%. ВКР у 1-у добу достовірно підвищувався на 51,8%, у 3-ю – на 103,6% та у 7-у – на 70,0%. При використанні рЕПО пік підвищення ВКЕО приходився на 3-ю та 7-у досліджуваного періоду – ВКЕО достовірно зростала відповідно в 4,7 та 5,9 разів (табл. 6).

Таблиця 6

Кількісні параметри еритропоетичної активності червоного кісткового мозку у постгеморагічному періоді у щурів із крововтратою важкого ступеня при застосуванні рЕПО

Постгеморагічний період (доба)	Кількісні параметри червоного кісткового мозку				
	КЩЕК, $\times 10^5/\text{мм}^3$	ВКЕМ, %	МІЕК, %	ВКР, $\times 10^{-2}\%$	ВКЕО, %
Контроль	4,83±0,41	0,14±0,04	8,3±1,1	6,81±0,41	1,6±0,2
1	6,11±0,55*	0,24±0,07	27,3±3,1*	4,31±0,38*	3,1±0,4
3	6,34±0,58*	0,31±0,08*	23,6±2,9*	4,48±0,42*	10,4±1,2*
7	6,30±0,55*	0,35±0,07*	28,1±3,1*	4,76±0,46*	28,5±3,2*
14	5,51±0,51	0,27±0,06*	17,5±1,9*	5,72±0,55	27,3±2,8*
21	5,28±0,51	0,24±0,06	14,1±1,7*	6,07±0,56	20,6±2,4*

* - достовірність відмінності $p < 0,05$

Аналіз еритропоетичної активності червоного кісткового мозку щурів показав, що при збільшенні обсягу крововтрати найвища стимуляція еритропоезу відбувається у більш пізні строки. Так, у тварин з крововтратою легкого ступеня пік зростання показників приходився на третю добу

постгеморагічного періоду, з крововтратою середньо-важкого ступеня – на сьому та з крововтратою важкого ступеня – на останні два етапи дослідження. Введення рЕПО призводило до значної стимуляції еритропоезу у щурів з крововтратою важкого та середньо-важкого ступеня у ранні

строки постгеморагічного періоду. Застосування рЕПО у тварин з легкою крововтратою було не надто ефективним, що відображене у незначному зростанні показників еритропоетичної активності червоного кісткового мозку. Збільшення обсягу крововтрати призводило до достовірного зростання кількості еритробластів з мікроядрами, а при введенні рЕПО цей параметр набував тенденції до достовірного зниження.

Висновки

1. Застосування рЕПО у щурів з крововтратою легкого ступеня не призводить до підвищення кількісних параметрів еритропоезу у червоному кістковому мозку.

2. Застосування рЕПО значно підвищує еритропоетичну активність червоного кісткового мозку у перший тиждень, особливо у перші три доби постгеморагічного періоду у щурів з кровотра-

тою важкого та середньо-важкого ступеня.

3. При підвищенні обсягу крововтрати зростає кількість еритробластів з мікроядрами у червоному кістковому мозку.

4. Введення рЕПО надає вираженого протекторного ефекту на еритроласти кісткового мозку, достовірно знижуючи кількість клітин з мікроядрами.

5. У щурів з крововтратою важкого ступеня у перші сім діб постгеморагічного періоду кількісні параметри еритропоетичної активності червоного кісткового мозку були низькими, тобто у ці строки відбувалося пригнічення еритропоезу.

Перспективи подальших розробок

Є доцільним вивчення цитологічних характеристик гемопоезу в умовах різних патологічних станів.

Літературні джерела

Аграненко В.А., Скачилова Н.Н. Гемотрансфузионные реакции и осложнения. – М.: Медицина, 1996. – 280 с.

Голосова Т.В., Никитин И.К. Гемотрансмиссивные инфекции М.: МИА.- 2003.- 192 с.

Ермолов А.С., Кобзева Н.Е., Хватов В.Б. Трансфузиология и бескровная хирургия. // Вестник службы крови России.- 2002.- №2.- С.7-11.

Захаров Ю.М. Новые подходы к исследованию эритропоеза у человека и животных // Изв. Челябин. науч. Центра.- 2001.- №2(11).- С.99-103.

Зильбер А.П. Кровопотеря и гемотрансфузия. Принципы и методы бескровной хирургии. – Петрозаводск, 1999.- 120 с.

Морщакова Е.Ф. Рекомбинантный человеческий эритропоэтин альтернатива гемотрансфузиям // Антибиотики и химиотерапия.- 2000.- №12.- С.27-29.

Філатов Ф.П., Голосова Т.В. Общие принципы национальной концепции вирусной безопасности гемотрансфузий // Гематол. и трансфузиол.-

2001.- Т.46, №3.- С.84-86.

Хватов В.Б. Клинические и лабораторные аспекты профилактики гемотрансмиссивных инфекций// Новое в трансфузиологии.- 2003.- Вып.34.- С.30-38.

Цитогенетические изменения костного мозга при массивной кровопотере и их коррекция мексидолом / В.Л.Кожура, Т.А.Тлатова, Н.В.Кондакова, В.В.Сахарова, Н.В.Рипа // Анестезиол. и реаниматол.- 2003.- №6.- С.21-23.

Goldberg M.A. Erythropoiesis, Erythropoietin, and Iron Metabolism in Elective Surgery: Preoperative Strategies for Avoiding Allogeneic Blood Exposure. // Amer. J. Surg.- 1995.- Vol.170, №6A (Suppl.).- P.37S-43S.

McMahon F.G., Vargas R., Ryan M. Pharmacokinetics and effects of recombinant human erythropoietin after intravenous and subcutaneous injections in healthy volunteers. // Blood.- 1990.- Vol.76.- P.1718-1722.

Васильченко В.В., Мунтян С.А., Макаренко О.В. Кровопотеря: влияние на эритропоетическую активность красного костного мозга крыс при применении рекомбинантного эритропоетина

Резюме. Проведено експериментальне дослідження еритропоетическої активності червоного кісткового мозку в постгеморагічному періоді при різних об'ємах кровопотери. Проведен аналіз ефективності застосування рекомбінантного еритропоетину (рЕПО). В експерименті використовували половозрілих беспородних крыс. Досліджували наступні показники еритропоеза в червоному кістковому мозку: кількісна густина еритропоетических клітин (КПЭК, $\times 10^5/\text{мм}^3$), відносне число еритробластів з мікроядрами (ОКЭМ, %), митотический індекс еритропоетических клітин (МИЭК, %), відносне число ретикулоцитів в складі еритропоетических клітин (ОКР, $\times 10^{-2}$ %), відносне число еритробластних островків в стані реконструкції (ОКЭО, %). Аналіз наведених параметрів показав, що при кровопотері легкої ступені пік стимуляції еритропоеза приходився на третій день після постгеморагічного періоду, а у крыс з кровопотерою середньої ступені тяжкості – на сьомий. Виявлено угнетення еритропоетическої активності червоного кісткового мозку в перші сім днів дослідження у крыс з кровопотерою важкої ступені. Застосування рЕПО призводило до значущої стимуляції еритропоеза у крыс з кровопотерою важкої і середнь-важкої ступені в перші сім днів після введення препарату. Застосування рЕПО у тварин з кровопотерою легкої ступені було неефективним. Збільшення обсягу кровопотери призводило до достовірного зростання кількості еритробластів з мікроядрами, а при введенні рЕПО цей параметр набував тенденції до зниження.

Ключові слова: кровопотеря, рекомбінантний еритропоетин.