

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.24-007.272-036.12-07:616.155.1-007.1

Соснин Д.Ю., Ховаева Я.Б., Подъянова А.И., Сыромятникова Т.Н., Ненашева О.Ю.

ЭРИТРОПОЭТИН КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава РФ, 614990, Пермь, Россия

Изучена концентрация эритропоэтина (ЭПО) в сыворотке крови. В исследование включены 122 человека, разделённых на две группы. Основную группу составили 102 пациента с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ). Контрольную группу, сопоставимую по возрасту и полу, составили 20 обследованных без признаков дыхательной недостаточности. Концентрацию ЭПО определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы Эритропоэтин – ИФА – БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Концентрация ЭПО в сыворотке пациентов основной группы достоверно превысила таковую в контрольной группе, медиана и интерквартильный диапазон составили соответственно: 12,0 (7,4–16,1) мМЕ/мл в основной группе и 7,5 (5,65–8,1) мМЕ/мл в контрольной ($p = 0,000454$). Степень увеличения ЭПО коррелировала с тяжестью ХОБЛ по шкале GOLD. При попарном сравнении полученных результатов достоверные различия установлены между контрольной группой и подгруппой С по классификации GOLD ($p_{\text{(контроль и С)}} = 0,021578$), а также контрольной группой и подгруппой D по классификации GOLD ($p_{\text{(контроль и D)}} = 0,000721$). Увеличение содержания ЭПО в крови, вероятно, обусловлено реакцией юкстагломерулярного аппарата нефрона на формирование гипоксии вследствие нарушения функции внешнего дыхания. Определение концентрации ЭПО можно использовать для оценки тяжести ХОБЛ; при оценке результатов лабораторного теста важно учитывать возможность увеличения его концентрации вследствие нарушения функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: хронические обструктивные болезни лёгких; эритропоэтин; дыхательная недостаточность.

Для цитирования: Соснин Д.Ю., Ховаева Я.Б., Подъянова А.И., Сыромятникова Т.Н., Ненашева О.Ю. Эритропоэтин как показатель тяжести хронической обструктивной болезни лёгких. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (11): 691-695. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-691-695>

Sosnin D.Yu., Khovaeva Ya.B., Podyanova A.I., Syromyatnikova T.N., Nenasheva O.Yu.

ERITROPOETIN AS LABORATORY INDEX OF THE DEGREE OF RESPIRATORY INSUFFICIENCY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician Ye. A. Vagner Perm State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 614990, Perm, Russian Federation

The concentration of erythropoietin (EPO) in serum was studied. The study included 122 people divided into two groups. The main group (group 1) consisted of 102 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The control group (group 2), comparable in age and sex, was 20 surveyed, with no signs of respiratory failure. The concentration of EPO was determined by the method of solid-phase enzyme immunoassay (ELISA) using the test system "Erythropoietin-EIA-BEST" (ZAO Vector-Best, Russia). The concentration of EPO in the serum of the patients of the main group significantly exceeded its content in the control group, the median and interquartile range were respectively 12.0 (7.4 - 16.1) mIU / ml in the main group and 7.5 (5.65-8, 1) mIU / ml in the control group ($p = 0.000454$). The degree of increase in EPO correlated with the severity of COPD on the GOLD scale. In a pair comparison of the results obtained, significant differences were established between the control group and the G grade subgroup ($p_{\text{(control and C)}} = 0.021578$), and the control group and subgroup D according to the GOLD classification ($p_{\text{(control and D)}} = 0, 000721$). An increase in the content of EPO in the blood is probably due to the reaction of the juxtaglomerular nephron apparatus to the formation of hypoxia due to a violation of the function of external respiration.

Thus, the study of the concentration of EPO can be used to assess the severity of COPD, and in interpreting the results of this laboratory test, the possibility of increasing its concentration due to impairment of the function of external respiration should be considered.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; COPD; erythropoietin; respiratory failure.

For citation: Sosnin D.Yu., Khovaeva Ya.B., Podyanova A.I., Syromyatnikova T.N., Nenasheva O.Yu., Eritropoetin as laboratory index of the degree of respiratory insufficiency in chronic obstructive pulmonary diseases. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63 (11): 691-695 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-691-695>

For correspondence: Sosnin D. Yu., Dr. Sci. Med., associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics o; e-mail: sosnin_dm@mail.ru

Information about authors:

Khovaeva Ya.B. <https://orcid.org/0000-0003-1186-3867>

Sosnin D.Yu. <http://orcid.org/0000-0002-1232-8826>

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interests..

Acknowledgment. The authors express their sincere gratitude to Vector-Best LLC for the gratuitous provision of the ELISA-kit "Erythropoietin-IFA-BEST" (A 8776) (Vector-Best, Russia).

Received 29.11.2018
Accepted 06.12.2018

Для корреспонденции: Соснин Дмитрий Юрьевич, д-р мед. наук, проф. каф. клин. лаб. диагностики ДПО; e-mail: sosnin_dm@mail.ru

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) занимает ведущее место в структуре заболеваний органов дыхания у взрослого населения [1, 2]. Причиной патологических процессов, которые формируются при ХОБЛ, является в первую очередь нарушение функции внешнего дыхания [3]. Следует учитывать, что формирующаяся первичная альвеолярная гипоксия не только является основным фактором, индуцирующим местное повреждение ткани, но она способно вторично активировать и усиливать системную воспалительную реакцию, провоцирующую дальнейшее повреждение ткани лёгкого [4], а также, в определённых условиях, влиять на функцию других систем, органов и тканей, например, проводящей системы миокарда [5]. Установлено, что при гипоксии происходит изменение метаболизма, проявляющееся не только в накоплении низкомолекулярных метаболитов анаэробного обмена (лактата, пирувата), но и в компенсаторных реакциях организма, направленных на восстановление гомеостаза. Данные реакции могут рассматриваться как проявление общебиологической функции поддержания гомеостаза [6–8]. Гипоксия сопровождается продукцией или изменением свойств ряда белковых соединений: фактора 1, индуцируемого гипоксией (*англ.* HIF 1); его альфа субъединицы (HIF 1 α); O₂ и/или Fe²⁺ зависимой пролилксидазы (*англ.* PHD), а также эритропоэтина (ЭПО, *англ.* EPO) [9–11].

ЭПО прочно вошёл в практику клинико-диагностических лабораторий в качестве лабораторного теста, который используют в том числе для диагностики заболеваний и состояний, которые сопровождается гипоксией [12–15]. В литературе мы нашли одну публикацию, в которой приведены результаты определения содержания ЭПО у пациентов при ХОБЛ без сопутствующей анемии или патологии почек [16]. Поиск выполняли в электронной библиотеке <https://elibrary.ru> по фразе «эритропоэтин при хронической обструктивной болезни лёгких» и в базе данных <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> по фразе «erythropoietin by chronic obstructive pulmonary disease». Недостаток публикаций по данной проблеме обуславливает интерес к проведению дальнейших исследований ЭПО у пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести.

Цель исследования – оценить и сравнить концентрацию ЭПО в сыворотке крови у здоровых людей и у пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести.

Материал и методы. Проведено одномоментное обсервационное исследование типа случай–контроль. Работа выполнена с соблюдением этических принципов проведения медицинских протоколов с участием людей в качестве субъектов, согласно Хельсинкской декларации ВОЗ. Проведение работы одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России. В исследование включены 122 человека, разделённых на две группы (табл. 1). Основную группу составили 102 пациента ХОБЛ, разделённых по тяжести заболевания на четыре подгруппы (А, В, С, D). Стратификацию подгрупп ХОБЛ провели на основе интегральной оценки симптомов, риска развития осложнений и спирометрической оценки функции внешнего дыхания по классификации GOLD 2017 [17]. Контрольную группу составили 20 человек, которые проходили плановое обследование при периодическом профилактическом осмотре. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Критерии включения в исследование:

- 1) пациенты с ХОБЛ разной степени тяжести по GOLD 2017 [17] в возрасте от 40 до 85 лет;
- 2) наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) туберкулез лёгких и бронхоэктазы;
- 2) состояния, сопровождающиеся гипоксией, не связанной с ХОБЛ: анемии разного генеза со снижением концентрации гемоглобина менее 117 г/л, проживание в местности с низким парциальным давлением кислорода во вдыхаемом воздухе в течение последних 6 мес (высокогорье, Крайний Север);
- 2) парентеральное введение ЭПО (терапия рекомбинантным ЭПО);
- 3) заболевания почек: хроническая почечная недостаточность III степени тяжести и выше (снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин), поликистоз почек, патология почечных сосудов с формированием реноваскулярной артериальной гипертензии;
- 4) индекс массы тела более 40 кг/м²;

Таблица 1

Характеристика групп пациентов

Показатель	Основная группа (n = 102)				Контрольная группа (n = 20)
	подгруппа А	подгруппа В	подгруппа С	подгруппа D	
М/Ж	12/2	14/4	28/9	28/5	15/5
Возраст, годы	63,6 ± 5,0 63 (60 – 65) 60 – 70	63,6 ± 5,8 65 (60 – 70) 42 – 80	65,4 ± 7,84 62 (33 – 75) 50 – 81	64,6 ± 10,2 67 (58 – 73) 40 – 81	66,5 ± 9,6 66 (59,5 – 74,5) 42 – 80
H-критерий Краскела–Уоллиса	H (4, n = 122) = 1,543405; p = 0,8189*				

Примечание. В числителе – среднее значение ± стандартное отклонение (M ± SD), в знаменателе – медиана и интерквартильный диапазон (Me; 25% квартиль – 75% квартиль), под дробью результаты мин. – макс.

* – различие между группами по H-критерию Краскела–Уоллиса).

5) печёночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность IV ФК (NY-НА);

6) миелопролиферативные заболевания и злокачественные опухоли.

Оценку функции внешнего дыхания проводили с помощью компьютерной спирометрии путём регистрации петли поток/объём на аппарате SCHILLER Spirovit SP-260 (SCHILLER, Швейцария). Исследование проводили с 8 до 9 ч утра, натощак, не ранее чем через 8 ч по-

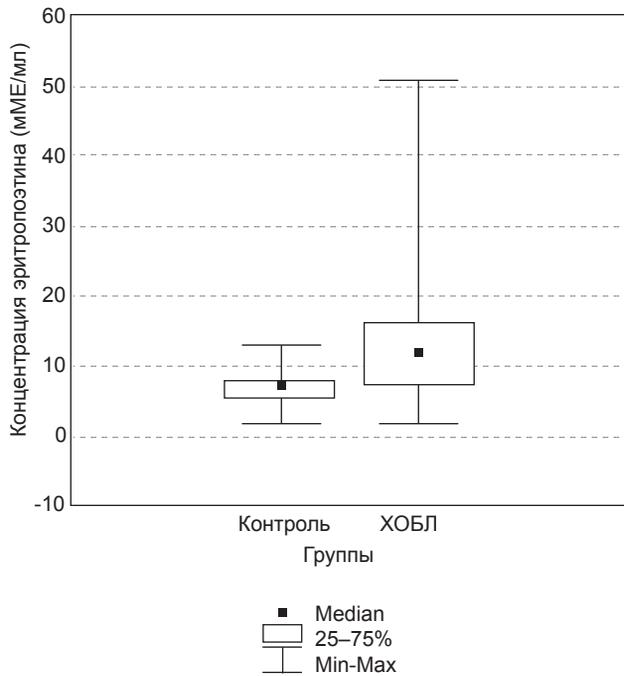


Рис. 1. Концентрация эритропоэтина (в мМЕ/мл) у здоровых обследованных (контроль) и у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (основная группа).

сле приёма короткодействующих бронходилататоров и через 12 ч после приёма длительно действующих бронходилататоров. Основными оцениваемыми параметрами являлись: форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ, %), объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, %), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (%), максимальные объёмные скорости в интервале от 25 до 75% объёма ФЖЕЛ (МОС_{25-75%}, %), пиковая скорость выдоха (ПСВ, %). Полученные данные сравнивали с нормативами, рассчитанными для лиц соответствующего пола, возраста, роста и массы тела по R.Knudson [18]. Для определения обратимости обструкции использовали стандартную пробу с бронхолитиком (сальбутамол в дозе 400 мкг). Расчёт бронходилатационного ответа выполняли в соответствии с рекомендациями [19].

Исследовали образцы крови, полученные в утренние часы. Кровь получали методом венопункции кубитальной вены в пробирки с активатором свертывания крови Greiner VACUETTE®, (Greiner Bio-one, Austria). Сыворотку крови отделяли от форменных элементов путём центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 мин не позднее, чем через 2 ч после взятия биологического материала. Концентрацию ЭПО (в мМЕ/мл) определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «Эритропоэтин – ИФА – БЕСТ» (А 8776) («Вектор-Бест», Россия). Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA v. 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный диапазон (25%–75% процентиля), а также минимальное (min) и максимальное (max) значение. Массивы данных оценивали на наличие и степень выраженности выбросов. Характер распределения полученных результатов оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка (табл. 2). Полученные результаты позволили отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном характере их распределения. Это послужило основанием для использования непараметрических методов при дальнейшем статистическом анализе. Для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни, трёх и более – H-критерий Краскела–Уоллиса с последующей оценкой внутригрупповых попарных сравнений. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами определяли путём расчёта коэффициента ранговой корреляции (R) Спирмена. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) принимали величину уровня статистической значимости, равную или меньшую 0,05.

Результаты. Концентрация ЭПО в контрольной группе составила $7,16 \pm 3,32$ мМЕ/мл и колебалась в диапазоне 1,9–13,0 мМЕ/мл; это соответствует референсным границам нормы, приведённым в литературе [20]. Концентрация ЭПО в

Таблица 2

Концентрация эритропоэтина (ЭПО) в группах пациентов

Показатель	Основная группа				Контрольная группа
	A	B	C	D	
Концентрация ЭПО, мМЕ/мл	$9,76 \pm 5,01$ 8,1(7,4–3,0) 1,9–20,5	$11,21 \pm 5,76$ 9,8(6,9–15,1) 4,2–22,2	$12,05 \pm 5,18$ 12,1(8,2–14,1) 4,2–29,4	$18,02 \pm 13,97$ 14,9(8,4–21,6) 2,2–50,7	$7,16 \pm 3,32$ 7,5 (5,65–8,1) 1,9–13,0
W - критерий Шапиро–Уилка	0,94462	0,90039	0,92586	0,81996	0,90137
p	0,48068	0,05836	0,01671	0,00008	0,04375
H – критерий Краскела–Уоллиса	H (4, n = 1222) 17,093 p = 0,0019				

Примечание. В числителе – среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), в знаменателе – медиана и интерквартильный диапазон (Me ; 25% квартиль – 75% квартиль), под дробью – результаты мин. – макс.

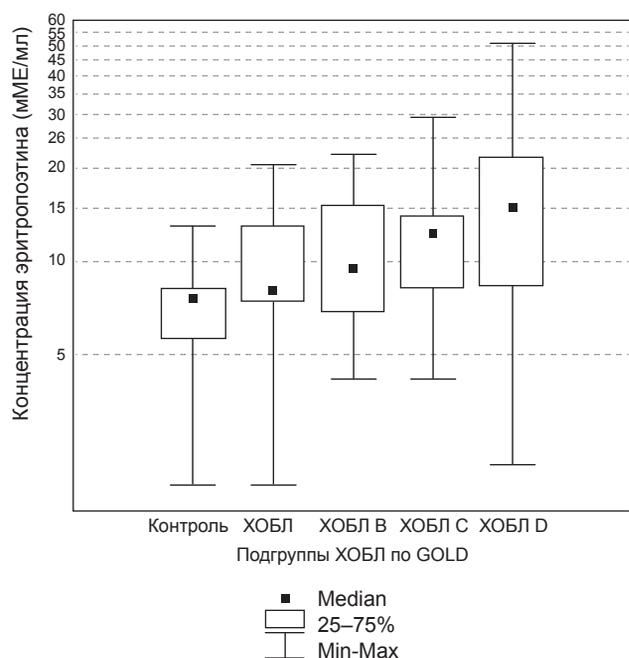


Рис. 2. Концентрация ЭПО (мМЕ/мл) в подгруппах пациентов ХОБЛ в зависимости от тяжести (А-Д) и здоровыми пациентами (контроль).

основной группе составила $13,51 \pm 9,51$ мМЕ/мл и колебалась в значительно более широком диапазоне – от 1,9 до 50,7 мМЕ (рис. 1). Медианы содержания ЭПО различались в 1,6 раза и составили с интерквартильным диапазоном соответственно 7,5 (5,65–8,1) мМЕ/мл и 12,0 (7,4–16,1) мМЕ/мл ($U = 513$; $p = 0,000454$) (рис. 1).

Результаты определения концентрации ЭПО в подгруппах пациентов с разной тяжестью ХОБЛ представлены в табл. 2. Увеличение концентрации ЭПО в основной группе зависело от степени тяжести: наименьшее содержание ЭПО выявлено у пациентов с наиболее лёгким течением ХОБЛ (подгруппа А по классификации GOLD) и наибольшее – у пациентов с наиболее тяжёлым течением ХОБЛ (подгруппа D по классификации GOLD) (рис. 2). При попарном сравнении полученных результатов достоверные различия установлены между контрольной группой и подгруппой С ($p_{\text{(контроль-С)}} = 0,021578$), а также контрольной группой и подгруппой D ($p_{\text{(контроль-D)}} = 0,000721$). При попарном сравнении других подгрупп достоверных различий не обнаружено: $p_{\text{(контроль-А)}} = 1,000000$; $p_{\text{(контроль-В)}} = 0,475235$; $p_{\text{(А-В)}} = 1,000000$; $p_{\text{(А-D)}} = 0,570861$; $p_{\text{(А-С)}} = 1,000000$; $p_{\text{(В-D)}} = 1,000000$. Таким образом, достоверное увеличение концентрации ЭПО обнаружено при тяжёлом течении ХОБЛ (подгруппы С и D по классификации GOLD).

Обсуждение. Известно, что гипоксия вызывает резкие изменения в организме аэробов. Реакции на снижение доставки кислорода к тканям опосредованы через разные механизмы, так называемые сенсорные механизмы дефицита кислорода [5, 21].

Углубление гипоксии сопровождается включением разных адаптационных механизмов, например, увеличением частоты и глубины дыхания, а также увеличением кислородной ёмкости крови (полицитемия, повышение содержания гемоглобина в эритроцитах и изменение диссоциации оксигемоглобина при снижении парциального давления кислорода). Многие из указанных эффектов реализуются путём изменения содержания или состояния различных биологических соединений [1, 5, 21, 22].

Диагностика дефицита кислорода в организме является комплексной и включает оценку клинических признаков (частоту дыхания, цвет кожных покровов и видимых слизистых); функциональных показателей, регистрируемых при исследовании функции внешнего дыхания [1, 3]; а также ряда лабораторных показателей [8, 22]. На сегодняшний день предложено множество разных лабораторных признаков, которые характеризуют степень гипоксии организма: изменение параметров кислородпереносящей функции крови; изменение ферментативной активности ферментов и синтеза тканевых белков, а также содержание ряда соединений, например, молочной кислоты [22–24].

Однако большинство лабораторных показателей характеризуют разные операционные показатели (диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность и др.). На сегодняшний день актуально выявление потенциальных маркёров гипоксии по причине нарушения функции внешнего дыхания для диагностики и стратификации тяжести заболеваний, характеризующихся нарушением функции внешнего дыхания. Полученные результаты свидетельствуют о возможности выявления гипоксии у пациентов с ХОБЛ путём измерения концентрации ЭПО сыворотки крови для оценки нарушения функции внешнего дыхания. Обнаруженные изменения концентрации ЭПО в данной группе пациентов требуют дальнейших исследований для уточнения вида и характера зависимости от разных показателей, которые характеризуют степень тяжести нарушения внешнего дыхания.

Выводы.

1. Концентрация ЭПО сыворотки крови у пациентов с ХОБЛ выше таковой у здоровых людей.
2. Степень увеличения концентрации ЭПО зависит от тяжести ХОБЛ: минимальна при лёгкой степени ХОБЛ (подгруппа А) и максимальна при наиболее тяжёлой степени ХОБЛ (подгруппа D).
3. Эритропоэтин можно использовать как лабораторный тест, характеризующий тяжесть ХОБЛ.
4. При интерпретации результатов определения содержания ЭПО следует учитывать вероятность возможного увеличения этого показателя у пациентов с ХОБЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы выражают искреннюю признательность компании ООО «Вектор-Бест» за безвозмездное предоставление набора «Эритропоэтин – ИФА – БЕСТ» (А 8776) («Вектор-Бест», Россия).

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2, 4, 5, 7–9, 11, 13–18, 21–24
см. REFERENCES)

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;(3):15-54.
3. Шустов С.Б., Куренкова И.Г., Харитонов М.А., Асямов К.В. Нарушение функции внешнего дыхания при различных формах легочной патологии. *Пульмонология*. 2017; 27(3): 410-8.
6. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Артериальная гипертензия. М.: ИНФРА-М; 2015.
10. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1α) как мишень фармакологического воздействия. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013; 11(2): 8-16.
12. Асадов Ч.Д., Гасанова М.Б., Алимierzоева З.Х., Мамедова Т.А. Сывороточный эритропоэтин при промежуточной талассемии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 57(1): 16-8.
19. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г., Цой А.Н., Чучалин А. Г. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. *Русский медицинский журнал*. 2001;1: 3-50.
20. Энциклопедия клинических лабораторных тестов Н. У Тиц, ред. Пер с англ. В. В. Меньшиков, ред. М.: Издательство «Лабинформ»; 1997.

REFERENCES

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N. et al. Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014;(3):15-54. (in Russian)
2. Lindberg A., Linder R., Backman H., Eriksson Ström J., Frølich A., Nilsson U. et al. From COPD epidemiology to studies of pathophysiological disease mechanisms: challenges with regard to study design and recruitment process: respiratory and cardiovascular effects in COPD (COLIN). *Eur. Clin. Respir. J.* 2017; 17;4(1): 1415095.
3. Shustov S.B., Kurenkova I.G., Haritonov M.A., Asyamov K.V. Violation of the function of external respiration in various forms of pulmonary pathology. *Pul'monologiya*. 2017; 27(3): 410-8. (in Russian)
4. Chen T., Yang C., Li M., Tan X. Alveolar Hypoxia-Induced Pulmonary Inflammation: From Local Initiation to Secondary Promotion by Activated Systemic Inflammation. *J. Vasc. Res.* 2016; 53(5-6): 317-29.
5. Khovaeva Ya.B., Syromyatnikova T.N., Ermachkova L.V. Myocardial electric instability markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease and connective tissue dysplasia. *European Heart Journal*. 2016; 37(1): 3387.
6. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis of metabolic pandemics. Arterial hypertension [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Arterial'naya gipertenziya]. Moscow: INFRA-M; 2015. (in Russian)
7. Andreev D.E., O'Connor P.B., Zhdanov A.V., Dmitriev R.I., Shatsky I.N., Papkovsky D.B. et al. Oxygen and glucose deprivation induces widespread alterations in mRNA translation

- within 20 minutes. *Genome Biology*. 2015;16(1): 90.
8. Bussink J., Kaanders J.H., van der Kogel A.J. Tumor hypoxia at the micro-regional level: clinical relevance and predictive value of exogenous and endogenous hypoxic cell markers. *Radiother. Oncol.* 2003;67(1): 3-15.
9. Schmid T., Zhou J., Brüne B. HIF-1 and p53: communication of transcription factors under hypoxia. *J. Cell Mol. Med.* 2004; 8(4): 423-31.
10. Novikov V.E., Levchenkova O.S. Hypoxia-inducible factor (HIF-1α) as a pharmacological target. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2013; 11(2): 8-16. (in Russian)
11. Gupta N., Wish J.B. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2017; 69(6): 815-26.
12. Asadov Ch.D., Gasanova M.B., Alimirzoeva Z.H., Mamedova T.A. Serum erythropoietin with intermediate thalassaemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 57(1): 16-8. (in Russian)
13. Summanen M., Seikku L., Rahkonen P., Stefanovic V., Teramo K., Andersson S. et al. Comparison of Umbilical Serum Copeptin Relative to Erythropoietin and S100B as Asphyxia Biomarkers at Birth. *Neonatology*. 2017;112(1): 60-6.
14. Silver R.T., Chow W., Orazi A., Arles S.P., Goldsmith S.J. Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: a prospective analysis. *Blood*. 2013; 122(11):1881-6.
15. Mossuz P., Girodon F., Donnard M., Latger-Cannard V., Dobo I., Boiret N. et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica*. 2004; 89(10): 1194-8.
16. Graudal N., Galløe A.M., Nielsen O.J. Erythropoietin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 1991;58: 141-4.
17. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report. GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195(5): 557-82.
18. Knudson R.J., Kaltborn W.T., Burrows B. The effects of cigarette smoking and smoking cessation on the carbon monoxide diffusion capacity of the lung in asymptomatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140(3): 645-51.
19. Ajsanov Z.R., Kokosov A.N., Ovcharenko S.I., Hmel'kova N.G., Coj A.N., Chuchalin A.G. et al. Chronic obstructive pulmonary diseases. The federal program. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2001;1: 3-50. (in Russian)
20. Clinical guide to laboratory tests. Third Edition [Entsiklopediya laboratornykh testov]. N. W Tietz, ed. Translation from English. V. V. Men'shikov, ed. Moscow: Labinform; 1997. (in Russian)
21. Prabhakar N.R., Semenza G.L. Oxygen Sensing and Homeostasis. *Physiology*. 2015;30(5): 340-8.
22. Cummins G., Kremer J., Bernassau A., Brown A., Bridle H.L., Schulze H. et al. Sensors for Fetal Hypoxia and Metabolic Acidosis: A Review. *Sensors (Basel)*. 2018 Aug 13;18(8) pii: E2648.
23. Kushimoto S., Akaishi S., Sato T., Nomura R., Fujita M., Kudo D. et al. Lactate a useful marker for disease mortality and severity but an unreliable marker of tissue hypoxia/hypoperfusion in critically ill patients. *Acute Medicine & Surgery*. 2016;3(4): 293-7.
24. Ferguson B.S., Rogatzki M.J., Goodwin M.L., Kane D.A., Rightmire Z., Gladden L.B. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2018 Apr;118(4): 691-728.

Поступила 29.11.18
Принята к печати 06.12.18