

И. И. Лановенко, А. П. Гащук

## Взаимодействие глутатиона эритроцитов и кислородтранспортной функции крови при гемической гипоксии железодефицитного генеза

(Представлено академиком НАН Украины А. А. Мойбенко)

*В опытах на крысах на модели гемической гипоксии железодефицитного генеза установлены нарушения кислородтранспортной функции (КТФ) крови (уменьшение доставки и потребления  $O_2$ , метаболический ацидоз) и значительное снижение содержания (в 2,34 раза) и активности (в 4,54 раза) глутатиона (GSH) эритроцитов крови. Стимуляция образования GSH (с помощью цистеина и глутаргина) усиливает продукцию GSH и восстанавливает КТФ крови; угнетение образования GSH (с помощью диэтилмалеата) приводит к углублению недостаточности GSH и нарушений КТФ крови. Обоснована возможность коррекции гемической гипоксии с помощью применения доноров глутатиона.*

Гипоксия, будучи мощнейшим патогенетическим фактором, мобилизует все компенсаторно-приспособительные возможности и механизмы организма. Адаптация организма человека к гипоксии происходит за счет реализации преформированных механизмов — мобилизации функциональных резервов кислородтранспортной системы, экспрессии регуляторных генов, формирования механизмов долговременной биохимической адаптации [1, 2]. Молекулярные механизмы срочной и долговременной адаптации к гипоксии реализуются при участии физиологически активных веществ — кислородных сенсоров, кислородных передатчиков и активаторов: главного фактора роста для эритроидных клеток эритропоэтина (EPO), универсального мессенджера клеточных функций оксида азота (NO), белкового фактора, индуцированного гипоксией (HIF) [3–8]. В этом отношении значительное внимание привлекает глутатион (GSH) — биологически активное вещество, трипептид (L-гамма-глутамил-L-цистеинилглицин), один из универсальных регуляторов биохимического и физиологического гомеостаза в организме человека и животных. Глутатион содержится почти во всех тканях организма и принимает участие во многих биохимических и физиологических процессах: восстановление и изомеризация дисульфидных связей, влияние на активность ферментов и других белков, поддержание мембранных функций, коферментные функции, участие в обмене эйкозаноидов, резервирование цистеина, влияние на биосинтез нуклеиновых кислот и белка, пролиферацию и др. Как активный переносчик водовода глутатион регулирует течение окислительно-восстановительных реакций, как донор SH-групп имеет большое значение в механизмах детоксикации. Как антиоксидант глутатион является важнейшим звеном системы антиоксидантной защиты, предупреждения и ограничения оксидативного стресса; выполняет исключительную роль в поддержании структурной целостности эритроцитов и в защите гемоглобина от действия разнообразных окислителей, обеспечивая тем самым функционирование его кислородсвязывающих свойств. Состояние системы глутатиона в эритроцитах существенно влияет на активность гемоглобина и механизмы регуляции кислородтранспортной функции (КТФ) крови в целом [9–13].

Учитывая полипротекторные свойства глутатиона [11], актуальными являются исследования его роли и функционального значения в генезе гипоксических состояний и, особенно, гемической гипоксии (ГГ) при анемиях. Гемическая гипоксия как типовой патологический процесс формируется при недостаточности эритрона вследствие снижения кислородной емкости крови, повреждения кроветворения, гемолиза эритроцитов, нарушения кислородсвязывающих свойств гемоглобина и других причин, т. е. имеет полимодальный этиопатогенез [14]. В настоящее время эти аспекты гемической гипоксии являются важным объектом при изучении полифункциональных свойств и механизмов действия ЕРО и NO в экспериментальных и клинико-физиологических исследованиях. Однако целенаправленное изучение участия GSH в регуляции КТФ крови при повреждении эритрона, которое происходит при анемиях, еще не предпринималось. Комплексное фундаментальное исследование кислородрегуляторного действия ЕРО, NO и GSH на модели гемической гипоксии может быть весьма плодотворным подходом к решению проблем гипоксии и анемии [14].

В настоящем исследовании представлены результаты изучения кислородзависимой реактивности глутатиона эритроцитов при гемической гипоксии железодефицитного генеза.

Работа выполнена в эксперименте на 80 лабораторных крысах линии Вистар массой  $(217,4 \pm 8,6)$  г на модели гемической гипоксии железодефицитного генеза. Железодефицитную анемию (ЖДА) моделировали посредством последовательного применения кровопотери (эксфузия крови в количестве 20–25% объема циркулирующей крови), гемолиза эритроцитов с помощью химического гемолитика фенилгидразина (2,5 мг/100 г массы животного, 1% водный раствор; внутривентриально, через 3 дня, 3–4 раза) и выведения железа из организма с помощью десферала (25 мг/100 г массы, 4% водный раствор; внутривентриально, ежедневно, 6–8 раз). В условиях гемической гипоксии применяли целенаправленные воздействия на метаболизм GSH.

Проведено четыре серии опытов: I ( $n = 10$ ) — контроль (норма — интактные животные); II ( $n = 40$ ) — контроль создания модели ЖДА и последующего восстановления; III ( $n = 20$ ) — стимуляция образования GSH в условиях ЖДА с помощью биохимических воздействий в двух вариантах: 1) введение синергиста GSH цистеамина — ЦА ( $n = 10$ ) — (10 мг/100 г массы, стандартный раствор; внутривентриально, через день, 5 раз); 2) введение донора GSH препарата глутаргин — Гл ( $n = 10$ ) — (2 мг/100 г массы, 0,4% физиологический раствор; внутривентриально, ежедневно, 5 раз); IV ( $n = 10$ ) — угнетение образования GSH в условиях ЖДА с помощью введения антагониста GSH (диэтилмалеат — ДЭМ) — (0,05 мл/100 г массы, 20% раствор в рафинированном подсолнечном масле; внутривентриально, через день, 3 раза).

Для анализов использовали артериальную и смешанную венозную кровь и материал костного мозга животных. Заключительные определения показателей проводили через один–пять дней после применения экспериментальных воздействий. Инвазивные манипуляции выполняли под анестезией.

Контролировали общее состояние животных, гемограмму (количество эритроцитов — Эр, Т/л; лейкоцитов — Л, Г/л; тромбоцитов — Тр, Г/л и ретикулоцитов — Рет, %; гематокритную величину — Гт, %; содержание гемоглобина — Нб, г/л и цветовой показатель — ЦП, отн. ед.), подсчитывали лейкоцитарную формулу; определяли пул железа крови, клеточный состав костного мозга (миелограмму и эритроблагостогамму).

Для оценки состояния системы глутатиона в эритроцитах крови спектрофотометрично измеряли содержание восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона

(мкмоль/л), а также активность ключевого фермента системы GSH — глутатионредуктазы (GR, мкмоль/г · мин) [11, 15].

Оценка гемической гипоксии включала развернутую характеристику КТФ крови — изучение дыхательной функции, газового состава и кислотно-основного состояния (КОС) крови, системного кровообращения, кислородсвязывающих свойств гемоглобина, кислородного режима крови, тканевого метаболизма. Определяли показатели: концентрацию общего гемоглобина и его дериватов (метгемоглобина, сульфгемоглобина и общей суммы дериватов — MtHb, SHb, DHb, г/л); количество эритроцитов; цветовой показатель; среднее содержание гемоглобина в эритроците (ССГ, пг); концентрацию в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ, ммоль/л); концентрацию железа в сыворотке крови (СЖ, мкмоль/л); общую и ненасыщенную железосвязывающую способность сыворотки крови (ОЖСС, НЖСС; мкмоль/л); насыщение трансферрина железом (НТЖ, %); концентрацию ферритина в сыворотке крови (СФ, нг/мл); напряжение кислорода в артериальной и в смешанной венозной крови ( $P_{aO_2}$ ,  $P_{vO_2}$ , мм рт. ст.); кислородную емкость крови ( $C_{max O_2}$ , об. %); содержание кислорода в артериальной и в смешанной венозной крови ( $C_{aO_2}$ ,  $C_{vO_2}$ , об. %); артерио-венозное различие по кислороду ( $avD_{O_2}$ , об. %); минутный объем крови [МОК, мл/(100 г · мин<sup>-1</sup>)]; объемную скорость транспорта кислорода артериальной и смешанной венозной кровью [ $V_{aO_2}$ ,  $V_{vO_2}$ , мл/(100 г · мин<sup>-1</sup>)]; потребление кислорода тканями [ $V_{O_2}$ , мл/(100 г · мин<sup>-1</sup>)]; эффективность кислородного режима организма (КРО) в артериальной крови —  $E_a$ , т. е. соотношение скорости транспорта кислорода артериальной кровью к его потреблению (доставка/потребление  $O_2$ ) —  $V_{aO_2}/V_{O_2}$  (SCR), отн. ед.; напряжение углекислого газа в артериальной и в смешанной венозной крови ( $P_{aCO_2}$ ,  $P_{vCO_2}$ , мм рт. ст.); концентрацию буферных оснований в артериальной и в смешанной венозной крови ( $BB_a$ ,  $BB_v$ , ммоль/л); сдвиг буферных оснований ( $BE_a$ ,  $BE_v$ , ммоль/л); концентрацию бикарбонатов ( $AB_a$ ,  $AB_v$ , ммоль/л); актуальную реакцию крови ( $pH_a$ ,  $pH_v$ ).

Применяли стандартные методы измерений. Показатели газового состава, кислотно-основного состояния крови, транспорта и утилизации кислорода определяли с помощью автоматизированной установки и биологического микроанализатора “Radelkis” (Венгрия) [14]. Результаты обрабатывали с использованием статистических методов, включая корреляционный и регрессионный анализы, с помощью компьютерных прикладных программ.

Полученные результаты представлены в табл. 1 и 2. У интактных животных значения контрольных показателей нормы гемограммы, обмена железа, КТФ крови, миелограммы и глутатиона эритроцитов соответствовали физиологическим величинам для крыс.

После воздействий, направленных на редукцию периферического эритрона и депривацию железа в организме, у животных воспроизводилась модель ЖДА средней степени тяжести — уменьшение эритроцитов и гемоглобина в крови в 1,5 раза в сравнении с нормой и почти полное отсутствие железа в сыворотке крови. На этом фоне животным применяли дополнительные экспериментальные воздействия на состояние GSH с последующей регистрацией изучаемых реакций. Контролем служили животные с воспроизведенной моделью ЖДА, которые находились в условиях спонтанного восстановления, т. е. без дополнительных вмешательств и применения каких-либо экспериментальных лечебных средств.

На период проведения заключительных измерений у контрольных (ЖДА → ГГ) животных фиксировалось незначительное восстановление периферического эритрона, т. е. созданная модель демонстрировала необходимую адекватность. Так, количество эритроцитов оставалось сниженным на 25,43% в сравнении с нормой, содержание гемоглобина —

на 33,45%, показатель Гт — на 16,95% ( $P < 0,001$ ). В эритроцитах более, чем в два раза увеличивалось содержание дериватов гемоглобина и почти в 1,5 раза — 2,3-ДФГ. В костном мозге выявлены снижение количества зрелых нейтрофилов, увеличение лимфоцитов, тенденция к уменьшению количества полихроматофильных нормоцитов с сохранением Л:Э соотношения.

Таблица 1. Показатели гемограммы, обмена железа и глутатиона при экспериментальных воздействиях в условиях модели гемической гипоксии ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль нормы (I)	Экспериментальные воздействия (серия опытов)		
		ГГ-К (II)	ЦА (III)	ДЭМ (IV)
Эр, Т/л	5,78 ± 0,18	4,31 ± 0,36*	4,88 ± 0,34*	4,24 ± 0,29*
Нб, г/л	143,1 ± 5,17	95,24 ± 4,02*	109,8 ± 5,06*#	93,05 ± 6,08*
ЦП, отн. ед.	0,75 ± 0,03	0,65 ± 0,04	0,69 ± 0,03	0,67 ± ,03
ССГ, пг	25,0 ± 1,07	21,8 ± 1,44	23,0 ± 1,07	22,3 ± 1,14
Л, Г/л	8,86 ± 0,90	7,97 ± 1,02	8,52 ± 0,86	8,12 ± 0,88
Тр, Г/л	509,1 ± 53,8	510,7 ± 45,6	485,0 ± 48,0	392,7 ± 29,6#
Гт, %	40,7 ± 1,92	33,8 ± 1,15*	35,2 ± 2,52	31,9 ± 1,86*
СЖ, мкмоль/л	17,6 ± 2,30	3,5 ± 0,98*	8,9 ± 1,17*#	4,8 ± 0,61*
ОЖСС, мкмоль/л	54,7 ± 3,32	58,1 ± 4,62	65,3 ± 3,80*	60,4 ± 5,14
НЖСС, мкмоль/л	37,1 ± 2,49	54,6 ± 4,27*	56,4 ± 3,51*	55,6 ± 3,92*
НТЖ, %	32,18 ± 1,63	6,82 ± 0,85*	13,63 ± 1,70*#	7,95 ± 0,70*
СФ, нг/мл	3,6 ± 0,39	2,1 ± 0,37*	2,7 ± 0,63#	1,9 ± 0,24*
GSH эр., мкмоль/л	4,090 ± 0,404	1,745 ± 0,243*	2,759 ± 0,396*#	1,576 ± 0,221*
GSSG эр., мкмоль/л	2,535 ± 0,328	0,904 ± 0,129*	1,420 ± 0,185*#	0,764 ± 0,098*
GR эр., мкмоль/г · мин	5,978 ± 0,660	1,318 ± 0,229*	2,249 ± 0,365*#	1,246 ± 0,219*

\* —  $P < 0,05$  по отношению к норме (контроль);

# —  $P < 0,05$  по отношению к значениям при ГГ (ЖДА).

Таблица 2. Показатели КТФ крови при экспериментальных воздействиях в условиях модели гемической гипоксии ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль нормы (I)	Экспериментальные воздействия (серия опытов)		
		ГГ-К (II)	ЦА (III)	ДЭМ (IV)
Нб, г/л	143,1 ± 5,17	95,2 ± 4,02*	109,8 ± 5,06*#	93,05 ± 6,08*
МтНб, г/л	1,39 ± 0,14	4,83 ± 0,29*	1,83 ± 0,34#	2,17 ± 0,19*#
2,3-ДФГ, ммоль/л	5,21 ± 0,32	7,48 ± 0,36*	6,30 ± 0,41#	7,62 ± 0,38*
$P_{aO_2}$ , мм рт. ст.	93,52 ± 2,28	76,81 ± 2,29*	82,91 ± 3,35*	77,56 ± 2,63*
$P_{vO_2}$ , мм рт. ст.	41,14 ± 1,53	34,66 ± 1,67*	39,65 ± 2,01#	36,52 ± 1,76*
$C_{max O_2}$ , об. %	19,458 ± 0,703	12,960 ± 0,547*	14,938 ± 0,688*#	12,665 ± 0,827*
$C_{aO_2}$ , об. %	18,71 ± 0,601	11,89 ± 0,472*	14,48 ± 0,636*#	11,57 ± 0,736*
$C_{vO_2}$ , об. %	13,86 ± 0,720	6,47 ± 0,596*	9,44 ± 0,726*#	6,45 ± 0,936*#
av $D_{O_2}$ , об. %	4,853 ± 0,189	5,418 ± 0,177*	5,041 ± 0,148#	5,120 ± 0,230
МОК, мл/(100 г · мин <sup>-1</sup> )	36,841 ± 3,611	26,992 ± 1,402*	30,048 ± 1,810	28,593 ± 2,282
$V_{aO_2}$ , мл/(100 г · мин <sup>-1</sup> )	6,974 ± 0,871	3,268 ± 0,257*	4,407 ± 0,395*#	3,358 ± 0,391*
$V_{vO_2}$ , мл/(100 г · мин <sup>-1</sup> )	5,208 ± 0,749	1,828 ± 0,235*	2,895 ± 0,330*#	1,929 ± 0,365*
$V_{O_2}$ , мл/(100 г · мин <sup>-1</sup> )	1,774 ± 0,165	1,440 ± 0,068*	1,512 ± 0,096	1,429 ± 0,083
SCR, отн. ед.	3,928 ± 0,250	2,270 ± 0,149*	2,913 ± 0,180*#	2,443 ± 0,245*
pH <sub>a</sub>	7,384 ± 0,010	7,243 ± 0,017*	7,286 ± 0,025*	7,226 ± 0,031*
pH <sub>v</sub>	7,353 ± 0,009	7,220 ± 0,016*	7,262 ± 0,024*	7,205 ± 0,030*

\* —  $P < 0,05$  по отношению к норме (контроль);

# —  $P < 0,05$  по отношению к значениям при ГГ (ЖДА).

Вызванная ЖДА сопровождалась значительными нарушениями газового состава и кислотно-основного состояния крови, а также системной гемодинамики. Установлено уменьшение  $P_{aO_2}$  на 17,87%,  $P_{vO_2}$  на 17,75%,  $C_{maxO_2}$  на 33,40%,  $C_{aO_2}$  на 36,46%,  $C_{vO_2}$  на 53,31%, ХОК на 26,73% — в сравнении с нормой ( $P < 0,001$ ). Особенно показательным является выявленный факт уменьшения вдвое скорости транспорта кислорода артериальной ( $V_{aO_2}$ ) и почти втрое — венозной ( $V_{vO_2}$ ) кровью. В данной ситуации срабатывал механизм повышенной утилизации кислорода из крови (увеличение  $avD_{O_2}$  на 11,64%), однако, из-за значительного дефицита доставки кислорода тканям (за счет гемического и гемодинамического компонентов), наблюдалось достоверное уменьшение потребления кислорода — с  $(1,774 \pm 0,165)$  до  $(1,440 \pm 0,068)$  мл/(100 г·мин<sup>-1</sup>) — на 18,83%. Для очень жестко регулируемого параметра, каким является  $V_{O_2}$ , это показатель большого дефицита. Вследствие недостаточности терминального (митохондриального) окисления развивалась недостаточность энергетического метаболизма, о чем, в частности, свидетельствуют декомпенсированные сдвиги респираторного и метаболического компонентов кислотно-основного состояния крови со снижением  $pH_v$  до  $(7,220 \pm 0,016)$  —  $P < 0,001$ . В целом выявленные изменения свидетельствуют о повреждении всех звеньев КТФ крови.

В патофизиологическом обозначении совокупность нарушений эритрона и кислород-транспортной системы в условиях созданной модели ЖДА в целом соответствует первоначально гемической гипоксии, а в случае развития метаболических осложнений и энергодефицита — гипоксии смешанного типа.

В плане определения роли системы GSH в генезе гемической гипоксии особое значение имеет выявление реакций этой системы на развитие железодефицита. Установлено, что на период окончания эксперимента наблюдалось значительное уменьшение главного показателя системы глутатиона — содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах — с  $(4,090 \pm 0,404)$  до  $(1,745 \pm 0,243)$  мкмоль/мл, т.е. в 2,34 раза ( $P < 0,001$ ). Одновременно отмечалось уменьшение образования окисленного глутатиона (в 2,80 раза) и активности глутатионредуктазы (в 4,54 раза). На основе этих данных можно утверждать, что значительный железодефицит приводит к уменьшению продукции и активности системы глутатиона. Факт уменьшения GSH очень важен, поскольку имеются данные, что острая гемическая гипоксия повышает активность системы глутатиона.

При изучении воздействия на метаболизм GSH в условиях гемической гипоксии мы применяли незначительные дозы биохимических веществ, имея в виду изучение изменений состояния и взаимодействия GSH и КТФ крови, которые происходят посредством мобилизации механизмов физиологической регуляции. В качестве стимуляторов использовали биохимический синергист GSH цистеамин и донатор GSH глутаргин, в качестве ингибитора — антагонист GSH диэтилмалеат. Контрольные опыты показали, что цистеамин, глутаргин и диэтилмалеат в предложенных дозах не вызывают стимуляцию или угнетение кроветворения, КТФ крови и системы GSH при отсутствии гипоксического стимула.

После воздействия на метаболизм GSH с помощью цистеамина происходило достоверное увеличение показателей активности системы глутатиона. Содержание GSH в эритроцитах увеличивалось на 58,11% в сравнении с величиной при гемической гипоксии, содержание GSSG — на 57,08%, активность GR — на 70,64%. Однако при этом оно оставалось достоверно ниже нормы: GSH — на 32,54%; GSSG — на 43,98%; GR — на 62,37%.

Выявлены сопряженные позитивные эффекты на эритрон: количество эритроцитов увеличивалось на 13,23% в сравнении с величиной при гемической гипоксии, содержание гемо-

глобина и показатель  $C_{\max O_2}$  — на 15,29%. Относительно более значительными были собственно кислородные реакции КТФ крови: увеличение  $P_{vO_2}$  на 14,40%,  $C_{aO_2}$  — на 21,85%,  $C_{vO_2}$  — на 45,97%, ХОК — на 11,32%,  $V_{aO_2}$  — на 34,85%,  $V_{vO_2}$  — на 58,37%, SCR — на 28,33%. Однако на уровне тканевого метаболизма значительных изменений не происходило, о чем свидетельствуют относительное уменьшение  $avD_{O_2}$  (на 6,96%) и наличие нарушений КОС крови в виде метаболического ацидоза.

Применение препарата глутаргин, который является донором глутатиона, проявлялось качественно однотипными и примерно такими же в количественном отношении реакциями изучаемых функций и показателей, как и при действии цистеамина. Однако было выявлено относительно более значительное увеличение показателей гемоглобина (на 4,3%) и GSH (на 7,2%). Имея в виду заместительные свойства экзогенного глутатиона, можно утверждать, что при более тяжелой степени гипоксии он является более эффективным средством восстановления метаболизма и функций эндогенного глутатиона, чем стимуляторы. Соответственно, полученные результаты, а именно — реакции восстановления КТФ крови, свидетельствуют о возможности коррекции гемической гипоксии с помощью средств, являющихся донорами глутатиона.

После воздействия на метаболизм GSH с помощью его антагониста — диэтилмалеата выявлена негативная реакция эритропоеза и КТФ крови, в частности, артериальной и венозной гипоксемии, образования дериватов гемоглобина. Так, показатель гемоглобина уменьшался на 2,30% относительно значения при гемической гипоксии, показатель  $V_{aO_2}$  — на 2,70%; показатель  $av D_{O_2}$  — на 5,50%, показатель  $V_{O_2}$  — на 0,83%, а показатель ХОК на 5,53% увеличивался.

Относительно более сильными были негативные эффекты диэтилмалеата на систему глутатиона: показатель GSH уменьшался относительно значения при гемической гипоксии на 9,68%, GR — на 5,46%; показатель GSSG — на 15,49%. Следует подчеркнуть, что все показатели GSH достоверно отличались от значений нормы.

Таким образом, установлено, что железодефицит проявляется анемией, гемической гипоксией и недостаточностью системы глутатиона эритроцитов. Определены эффекты регуляции метаболизма GSH в условиях гемической гипоксии с помощью активации (цистеамин, глутаргин) и угнетения (диэтилмалеат) его образования на КТФ крови, включая кислородсвязывающие свойства гемоглобина и костномозговое кроветворение. Установлено, что стимуляция образования GSH способствовала восстановлению GSH, КТФ и кислородного режима крови; угнетение образования GSH негативно сказывалось на всех системах. Применение донора глутатиона оказывало наиболее благоприятный эффект относительно нормализации GSH эритроцитов, а также вызывало значительное ограничение нарушений КТФ крови — относительное устранение гемической гипоксии.

Закономерности функциональных взаимосвязей и взаимодействия систем GSH и КТФ крови в условиях гемической гипоксии при ЖДА подтверждены с помощью корреляционного и регрессионного анализов. Выявлено существование сильных прямых корреляционных связей между показателями GSH и КТФ крови (Hb,  $V_{aO_2}$ ,  $V_{O_2}$ ), а также метаболизма железа.

Результаты исследования свидетельствуют, что в условиях гемической гипоксии возможна целенаправленная регуляция метаболизма глутатиона посредством стимуляции или угнетения его образования. Однако принципиально важным является факт относительно возможности регуляции также КТФ крови посредством влияния на систему GSH, тем самым обозначая их функциональную взаимосвязь. Общая закономерность взаимодействия

систем GSH и КТФ крови при гемической гипоксии железодефицитного генеза состоит в следующем: индуцированное стимуляцией увеличение активности GSH эритроцитов приводит к активации КТФ и оптимизации кислородного режима крови, после угнетения образования GSH происходит прогрессирование нарушений и формирование недостаточности КТФ крови.

Анализ результатов исследования обосновывает новое важное направление регуляции КТФ крови при анемиях — с помощью целенаправленного воздействия на метаболизм глутатиона, а также возможность коррекции гемической гипоксии — с помощью применения препаратов или средств, являющихся донорами глутатиона.

1. *Гіпоксія: деструктивна та конструктивна дія: матеріали Міжнар. конф. та Приельбр. бесід* (Київ, 10–12 червня; Терскол, 6–12 серпня 1998). – 238 с.
2. *Stockmann C., Fandrey J.* Hypoxia-induced erythropoietin production: a paradigm for oxygen-regulated gene expression // *Clinical and exp. physiology and pharmacology*. – 2006. – **33**, (10). – P. 968–979.
3. *Fisher J. W.* Erythropoietin: Physiology and Pharmacology Update // *Exp. Biol. and Med.* – 2003. – **228**, No 1. – P. 1–14.
4. *Лановенко І. І.* Оксид азоту – універсальний регулятор клітинних функцій // *Гематологія і переливання крові: міжвід. зб.* – 2008. – Вип. 34, Т. 2. – С. 227–234.
5. *Furchgott R. F., Zawadzki J. V.* The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*. – 1980. – **288**, No 5789. – P. 373–376.
6. *Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A.* Nitric oxide. Physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – **43**, No 2. – P. 109–142.
7. *Kumar P.* Sensing hypoxia in the carotid body: from stimulus to response // *Essays in biochemistry*. – 2007. – **43**. – P. 43–60.
8. *Semenza G. L.* Regulation of Oxygen Homeostasis by Hypoxia-Inducible Factor 1 // *Physiology*. – 2009. – **24**, No 2. – P. 97–106.
9. *Кулінський В. І., Колесниченко Л. С.* Биологическая роль глутатиона // *Успехи совр. биологии*. – 1990. – **110**, № 1. – С. 20–33.
10. *Green R. M., Graham M., O'Donovan M. R. et al.* Subcellular compartmentalization of glutathione: correlations with parameters of oxidative stress related to genotoxicity // *Mutagenesis*. – 2006. – **21**. – P. 383–390.
11. *Forman H. J., Zhang H., Rinna A.* Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis // *Mol. Aspects Med.* – 2009. – **30**, No 1–2. – P. 1–12.
12. *Pallard'o F. V., Markovic J., Garcia J. L., Vina J.* Role of nuclear glutathione as a key regulator of cell proliferation // *Ibid.* – 2009. – **30**. – P. 77–85.
13. *Vivancos P. D., Wolff T., Markovic J. et al.* A nuclear glutathione cycle within the cell cycle // *Biochem. J.* – 2010. – **431**. – P. 169–178.
14. *Середенко М. М., Дударев В. П., Лановенко І. І. и др.* Механізми розвитку і компенсації гемічної гіпоксії. – Київ: Наук. думка, 1987. – 200 с.
15. *Мальцев Г. Ю., Тышко Н. В.* Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // *Гигиена и санитария*. – 2002. – № 2. – С. 69–72.

**І. І. Лановенко, Г. П. Гащук**

### **Взаємодія глутатіону еритроцитів і кисневотранспортної функції крові при гемічній гіпоксії залізодефіцитного генезу**

*В дослідях на щурах на моделі гемічної гіпоксії залізодефіцитного генезу встановлено порушення кисневотранспортної функції (КТФ) крові (зменшення доставки і споживання O<sub>2</sub>, метаболічний ацидоз) і значне зниження вмісту (у 2,34 рази) і активності (у 4,54 рази) глутатіону (GSH) еритроцитів крові. Стимуляція утворення GSH (за допомогою цистеаміну і глутаргіну) підсилює продукцію GSH та відновлює КТФ крові; пригнічення утворення GSH (за допомогою діетилмалеату) призводить до поглиблення недостатності GSH і порушень КТФ крові. Обґрунтована можливість корекції гемічної гіпоксії за допомогою застосування донорів глутатіону.*

**I. I. Lanovenko, A. P. Gaschuk**

### **Interaction of glutathione of erythrocytes and the oxygen blood transport function in haemic hypoxia of iron deficiency genesis**

*In experiment on rats with modeling haemic hypoxia of iron deficiency genesis, the damage of the oxygen blood transport function (OBTF) (delivery and use of O<sub>2</sub> decrease, metabolic acidosis) and a decrease in the content (by 2.34 times) and activity (by 4.54 times) of GSH in erythrocytes of blood are determined. Activation of the generation of GSH (by means of cysteamine and glutargin) restores GSH and OBTF; and the depression of the generation of GSH (by means of diethylmaleate) increases the GSH deficiency and OBTF damages. The possibility of a haemic hypoxia correction by means of the use of glutathione donors is grounded.*