

2. Медицинская информатика: учеб. пособие / [Чернов В.И. и др.]. – Ростов н/Д : Феникс, 2007. – 320 с.

3. Antiphospholipid syndrome: an update / M. Merashli, H.A. Noureldine, I. Uthman [et al.] // Eur. J. Clin. Investig. – 2015. – № 45. – P. 653–662.

4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Laboratory Testing for the Lupus Anticoagulant; Approved Guideline / CLSI Document H60-A. – Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014. – 94 p. – (CLSI; Vol.34, № 6; April 2014).

5. Devreese K.M.J. Antiphospholipid antibody testing and standardization / K.M.J. Devreese // Int. Jnl. Lab. Hem. – 2014. – № 36. – P. 352–363.

6. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M.D. Lockshin, T. Atsumi [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2006. – № 4. – P. 295–306.

7. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome / D. Keeling, I. Mackie, G.W. Moore [et al.] // Br. J. Haematol. – 2012. – № 157. – P. 47–58.

8. Kitchen S. Diagnosis of haemophilia and other bleeding disorders. A laboratory manual / S. Kitchen, A. McCraw, M. Echenagucia. – [ 2nd ed.].- Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia (WFH). – 2010. – 144 p.

9. Laboratory testing for antiphospholipid syndrome / V. Pengo, A. Banzato, E. Bison [et al.] // Int. Jnl. Lab. Hem. – 2016.-- № 38 (suppl.1). – P. 27–31.

10. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection / V. Pengo, A. Tripodi, G. Reber [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2009. – № 7. – P. 1737–1740.

*Надійшла 18.10.2017 року.*

УДК 616.001.08:616.155.194.17+616-003.725

## **РЕАКТИВНІСТЬ ГЛУТАТІОНУ ЕРИТРОЦИТІВ І КИСНЕВОТРАНСПОРТНОЇ ФУНКЦІЇ КРОВІ ПРИ ГЕМІЧНІЙ ГІПОКСІЇ ГІПОПЛАСТИЧНОГО ГЕНЕЗУ**

**І.І. Лановенко, Г.П. Гашук**

*ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Київ*

**Резюме.** В дослідках на щурах на моделі гемічної гіпоксії гіпопластичного генезу встановлено порушення кисневотранспортної функції (КТФ) крові (артеріальна і венозна гіпоксемія, зменшення доставки  $O_2$ , метаболічний ацидоз) і зниження вмісту (в 1,29 рази) глутатіону (GSH) і активності (в 1,57 рази) глутатіонредуктази (GR) в еритроцитах крові. Стимуляція утворення GSH (за допомогою цистеаміну і глутаргіну) підвищує продукцію GSH, підвилює активність GR 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.

**Ключові слова:** глутатіон, кисневотранспортна функція крові, апластична анемія, гемічна гіпоксія.

## REACTIVITY OF GLUTATHIONE OF ERYTHROCYTES AND OXYGEN BLOOD TRANSPORT FUNCTION IN HAEMIC HYPOXIA OF HYPOPLASTIC GENESIS

I. I. Lanovenko, A. P. Gaschuk

*SI «Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine», Kyiv*

**Resume.** *In experiments on rats with modeling haemic hypoxia of hypoplastic genesis, the damage of oxygen blood transport function (OBTf) (arterial and venous hypoxemia, delivery O<sub>2</sub> decrease, metabolic acidosis) and a decrease in the content (by 1,29 times) of the glutathione (GSH) and activity (by 1,57 times) of the glutathione reductase (CR) in erythrocytes of blood are determined. Activation of the generation of GSH (by means of cysteamine and glutargine) increases production GSH, it strengthens activity GR and restores 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.*

**Key words:** *glutathione, oxygen blood transport function, aplastic anemia, haemic hypoxia.*

**Вступ.** Гіпоксія є ключовим ланцюгом багатьох форм первинної та вторинної патології; вона має пошкодуючу дію та одночасно мобілізує всі компенсаторно-приспосувальні реакції і механізми організму. Тому адаптація організму до гіпоксії визначає його спроможність до виживання та одужання. Сучасна теорія узагальнює закономірності і механізми негайної та довготривалої адаптації теплокровного організму до гіпоксії, включаючи визначення ролі нервової та гуморальної регуляції. При гострій гіпоксії мобілізуються реакції негайної, фізіологічної, адаптації, при хронічній гіпоксії – довготривалої, біохімічної, адаптації [1, 2, 9]. Молекулярні механізми адаптації до гіпоксії реалізуються за участю фізіологічно активних речовин – кисневих сенсорів, месенджерів і активаторів: білкового фактора, індукованого гіпоксією (HIF); еритропоєтину (ЕРО), оксиду азоту (NO) [4, 10, 12–13, 15–16]. В цьому відношенні привертає увагу глутатіон (GSH) – біологічно активна речовина, трипептид (L-ґама-глутаміл-L-цистеїнілглїцин), регулятор біохімічного і фізіологічного гомеостазу людини і тварин. Глутатіон міститься майже у всіх тканинах організму і бере участь в багатьох біохімічних і фізіологічних процесах. Як активний переносник водню глутатіон регулює

перебіг окисно-відновних реакцій, як донор SH-груп має велике значення в механізмах детоксикації, як антиоксидант є найважливішою ланкою антиоксидантного захисту, запобігання і обмеження оксидативного стресу [3, 7, 11, 14].

Глутатіон виконує виключну роль у підтримці структурної цілісності еритроцитів і в захисті гемоглобіну від дії різноманітних окислювачів, забезпечуючи функціонування його кисневозв'язуючих властивостей. Стан системи глутатіону в еритроцитах суттєво впливає на активність гемоглобіну і механізми регуляції киснетранспортної функції (КТФ) крові в цілому [14–16]. Враховуючи поліфункціональні властивості глутатіону [7, 11], актуальними є дослідження його ролі в генезі гіпоксичних станів і, особливо, гемічної гіпоксії при анеміях. Гемічна гіпоксія має складний етіопатогенез [5], тому є важливим об'єктом при вивченні біологічних властивостей EPO і NO в медико-біологічних дослідженнях. Однак цілеспрямоване вивчення участі GSH в регуляції КТФ крові при анеміях ще не проводилося. Фундаментальне дослідження генезу гемічної гіпоксії з позицій оцінки функціонального стану киснетранспортної системи (КТС), механізмів дії EPO, NO, GSH і адаптації до гіпоксії є плідотворним підходом до вирішення проблем анемії і гіпоксії.

**Мета роботи** – дослідити зміни і взаємодію реактивності глутатіону еритроцитів і киснетранспортної функції крові при гемічній гіпоксії гіпопластичного генезу.

**Матеріал та методи.** Робота виконана в експерименті на 60 лабораторних щурах лінії Вістар масою ( $242,1 \pm 9,3$ ) г на моделі апластичної анемії (АА) та, відповідно, – гемічної гіпоксії (ГГ) гіпопластичного генезу. АА моделювали шляхом застосування бензолної інтоксикації (бензол – 0,2 мл/100 г маси; підшкірно, через добу, 5 разів) з наступним зовнішнім  $\gamma$ -опроміненням (апарат «Рокус-1»: джерело опромінення –  $^{60}\text{Co}$ , доза 5 Гр). В умовах ГГ застосовували впливи на метаболізм GSH.

Проведено чотири серії дослідів: I ( $n = 10$ ) – контроль норми; II ( $n = 20$ ) – контроль утворення моделі АА (ГГ); III ( $n = 20$ ) – стимуляція утворення GSH в умовах ГГ шляхом введення: 1) агоніста GSH цистеаміну – ЦА ( $n = 10$ ) – (10 мг/100 г маси, стандартний розчин; внутрішньоочеревинно – в/о, через добу, 5 разів); 2) донору GSH глутаргіну – Гл ( $n = 10$ ) – (2 мг/100 г маси, 0,4% фізіологічний розчин; в/о, щодобово, 5 разів); IV ( $n = 10$ ) – пригнічення утворення GSH при ГГ шляхом введення антагоніста GSH (діетилмалеату – ДЕМ) – (0,05 мл/100 г маси, 20% розчин у соняшній олії; в/о, через добу, 3 рази).

Для аналізів використовували артеріальну (а) і змішану венозну (v) кров і матеріал кісткового мозку тварин. Заключні визначення показників проводили через одну–п'ять діб після останнього застосування експериментальних впливів. Інвазивні маніпуляції виконували під анестезією.

Контролювали загальний стан тварин, гемограму (кількість еритроцитів – Ер,  $\times 10^{12}/\text{л}$ ; лейкоцитів – Л,  $\times 10^9/\text{л}$ ; тромбоцитів – Тр,  $\times 10^9/\text{л}$  і ретикулоцитів – Рет,%; гематокритну величину – Гт,%; вміст гемоглобіну – Нб, г/л і кольоровий показник – КП, відн. од.; визначали показники обміну заліза, клітинний склад кісткового мозку – КМ (мієлограму і еритробластиограму).

Для оцінки стану системи глутатіону в еритроцитах крові спектрофотометрично визначали вміст відновленого (GSH) і окисненого (GSSG) глутатіону (мкмоль/л), а також активність ключового ферменту системи GSH – глутатіонредуктази (GR, мкмоль/г·хв) [8, 11].

Оцінка гемічної гіпоксії включала розгорнуту характеристику КТФ крові. Визначали показники: концентрацію загального гемоглобіну і його дериватів (метгемоглобіну і суми дериватів) – Нб, МтНб, ДНб, г/л; кількість еритроцитів, кольоровий показник; середній вміст гемоглобіну в еритроциті – СВГ, пг; концентрацію в еритроцитах 2,3-дифосфогліцерату – 2,3-ДФГ, ммоль/л; концентрацію заліза в сироватці крові – СЗ, мкмоль/л; загальну і ненасичену залізов'язуваючу спроможність сироватки крові – ЗЗЗС, НЗЗС, мкмоль/л; насичення трансферину залізом – НТЗ,%; концентрацію феритину в сироватці крові – СФ, нг/мл; напругу кисню в артеріальній і в венозній крові – РаО<sub>2</sub>, РвО<sub>2</sub>, мм рт. ст.; кисневу ємкість крові – СтахО<sub>2</sub>, об.%; вміст кисню в крові – СаО<sub>2</sub>, СвО<sub>2</sub>, об.%; артеріо-венозну різницю за киснем – аVDO<sub>2</sub>, об.%; хвилиний об'єм крові – ХОК, мл/(100 г·хв<sup>-1</sup>); об'ємну швидкість транспорту кисню кров'ю – VaO<sub>2</sub>, VvO<sub>2</sub>, мл/(100 г·хв<sup>-1</sup>); споживання кисню тканинами – VO<sub>2</sub>, мл/(100 г·хв<sup>-1</sup>); співвідношення швидкості транспорту кисню артеріальною кров'ю до його споживання – VaO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub> (SCR), відн. од.; концентрацію буферних основ в крові – ВВа, ВВv, ммоль/л; зсув буферних основ – ВЕа, ВЕv, ммоль/л; концентрацію бікарбонатів – АВа, АВv, ммоль/л; актуальну реакцію крові – рНа, рНv.

Застосовували стандартні методи вимірювань. Показники газового складу, КОС крові, транспорту і утилізації кисню визначали за допомогою автоматизованої установки і біологічного аналізатору «Radekis» (Угорщина) [9]. Результати оброблені статистичними методами, включаючи кореляційний і регресійний аналізи, за допомогою комп'ютерних прикладних програм.

**Результати та їх обговорення.** Отримані результати представлені в табл. 1 і 2. У інтактних тварин значення контрольних показників норми гемограми, обміну заліза, КТФ крові, мієлограми і глутатіону еритроцитів відповідали фізіологічним величинам для щурів [8–9, 11].

Після застосування впливів, спрямованих на пригнічення кістково-мозкового кровотворення, у тварин відтворювалася модель АА середнього ступеня тяжкості – зменшення Ер і Нв в крові в 1,5 рази в порівнянні з нормою, помірна лейкопенія і тромбоцитопенія, наявність гіпоплазії кровотворення. На цьому фоні тваринам застосовували впливи на стан GSH з визначенням досліджуваних показників. Контролем слугували тварини з відтвореною АА, які перебували в умовах спонтанного відновлення.

Таблиця 1 – Показники гемограми, обміну заліза і глутатіону при експериментальних впливах в умовах моделі гемічної гіпоксії гіпопластичного генезу ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль норми (I)	Експериментальні впливи (серія дослідів)		
		ГГ (II)	ЦА (III)	ДЕМ (IV)
Ер, $\times 10^{12}/л$	6,50 $\pm$ 0,26	4,08 $\pm$ 0,28*	4,61 $\pm$ 0,43*	4,03 $\pm$ 0,38*
Нв, г/л	144,0 $\pm$ 3,98	98,6 $\pm$ 4,94*	107,9 $\pm$ 6,31*	86,47 $\pm$ 6,19*
КП, відн. од.	0,67 $\pm$ 0,025	0,74 $\pm$ 0,046	0,72 $\pm$ 0,033	0,66 $\pm$ ,029
СВГ, пг	22,4 $\pm$ 0,85	24,8 $\pm$ 1,53	24,1 $\pm$ 1,09	22,0 $\pm$ 0,96
Л, $\times 10^9/л$	7,44 $\pm$ 0,80	5,61 $\pm$ 0,55	6,15 $\pm$ 1,10	5,27 $\pm$ 0,83*
Тр, $\times 10^9/л$	482,2 $\pm$ 50,7	362,1 $\pm$ 28,3*	380,6 $\pm$ 51,5	317,2 $\pm$ 53,6 <sup>#</sup>
ГТ, %	42,6 $\pm$ 1,60	32,9 $\pm$ 1,08*	34,2 $\pm$ 1,86*	27,2 $\pm$ 1,87* <sup>#</sup>
СЗ, мкмоль/л	14,75 $\pm$ 0,59	20,70 $\pm$ 1,38*	16,21 $\pm$ 1,07 <sup>#</sup>	28,05 $\pm$ 1,63*
ЗЗС, мкмоль/л	59,41 $\pm$ 1,55	72,44 $\pm$ 3,79*	62,30 $\pm$ 3,27* <sup>#</sup>	78,10 $\pm$ 3,92*
НЗС, мкмоль/л	44,66 $\pm$ 1,37	51,73 $\pm$ 3,54*	46,07 $\pm$ 2,58* <sup>#</sup>	49,93 $\pm$ 2,47*
НТЗ, %	24,83 $\pm$ 1,63	28,57 $\pm$ 2,49	25,99 $\pm$ 1,70	35,82 $\pm$ 2,19* <sup>#</sup>
СФ, нг/мл	3,28 $\pm$ 0,32	2,04 $\pm$ 0,35*	2,95 $\pm$ 0,39	1,88 $\pm$ 0,25*
GSH ер., мкмоль/л	3,951 $\pm$ 0,662	3,073 $\pm$ 0,443	3,837 $\pm$ 0,418	1,427 $\pm$ 0,353* <sup>#</sup>
GSSG ер., мкмоль/л	2,683 $\pm$ 0,331	2,927 $\pm$ 0,297	2,749 $\pm$ 0,406	3,805 $\pm$ 0,527* <sup>#</sup>
GR ер., кмоль/Г·хв	5,148 $\pm$ 0,926	3,286 $\pm$ 0,229*	3,861 $\pm$ 0,436	1,591 $\pm$ 0,406* <sup>#</sup>

**Примітки:** \* –  $P < 0,05$  відносно контролю норми (серія I);

<sup>#</sup> –  $P < 0,05$  відносно контролю ГГ (серія II).

При проведенні заключних вимірювань у контрольних (АА  $\rightarrow$  ГГ) тварин визначалося незначне відновлення еритрону; модель зберігала працездатність. Так, кількість Ер залишалася зниженою на 37,23% відносно

контролю норми, вміст Нв – на 31,50%, показник Гт – на 22,77% ( $P < 0,001$ ). В еритроцитах майже в два рази збільшувався вміст дериватів Нв і в 1,13 рази – 2,3-ДФГ. Визначено порушення метаболізму заліза: збільшення СЗ та зменшення СФ. В КМ виявлено подразнення мієлоїдного і мегакаріоцитарного паростків кровотворення, наступного їх звуження і гіпоплазії – на тлі зменшення загальної кількості еритроїдних елементів і лейко-еритроїдного співвідношення (до 9 : 1).

Таблиця 2 – Показники КТФ крові при експериментальних впливах в умовах моделі гемічної гіпоксії гіпопластичного генезу ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль норми ( I )	Експериментальні впливи (серія дослідів)		
		ГГ ( II )	ЦА ( III )	ДМ ( IV )
Нв, г/л	144,0 ± 3,98	98,60 ± 4,94*	107,9 ± 6,31*	86,47 ± 6,19*
MtHb, г/л	1,34 ± 0,15	2,48 ± 0,31*	1,61 ± 0,29*	3,15 ± 0,24*#
2,3-ДФГ, ммоль/л	4,49 ± 0,24	5,08 ± 0,37	3,95 ± 0,23#	6,21 ± 0,40*#
РаО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	96,11 ± 2,38	80,23 ± 3,54*	87,59 ± 3,71*	74,38 ± 3,58*
РvО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	43,99 ± 1,52	36,94 ± 3,03*	38,15 ± 2,35*	37,35 ± 2,01*
StaxO <sub>2</sub> , об. %	19,583 ± 0,712	13,415 ± 0,672*	14,674 ± 0,858*	11,759 ± 0,842*
CaO <sub>2</sub> , об. %	18,85 ± 0,477	13,02 ± 0,643*	14,32 ± 0,810*	11,62 ± 0,787*
CvO <sub>2</sub> , об. %	14,04 ± 0,591	7,79 ± 0,836*	9,18 ± 0,977*	6,70 ± 0,981*
avDO <sub>2</sub> , об. %	4,80 ± 0,191	5,22 ± 0,281	5,14 ± 0,201	4,93 ± 0,249
ХОК, мл/(100 Г·хв <sup>-1</sup> )	37,067 ± 3,812	38,137 ± 1,902	37,154 ± 3,032	28,935 ± 3,586#
VaO <sub>2</sub> , мл/(100 Г·хв <sup>-1</sup> )	7,120 ± 0,947	5,056 ± 0,501*	5,310 ± 0,617*	3,509 ± 0,625*#
VvO <sub>2</sub> , мл/(100 Г·хв <sup>-1</sup> )	5,384 ± 0,823	3,098 ± 0,485*	3,406 ± 0,495*	2,138 ± 0,529*
VO <sub>2</sub> , мл/(100 Г·хв <sup>-1</sup> )	1,736 ± 0,133	1,958 ± 0,083	1,904 ± 0,110	1,371 ± 0,118*#
SCR, відн. од.	3,994 ± 0,223	2,597 ± 0,246*	2,787 ± 0,254*	2,465 ± 0,270*
pHa	7,388 ± 0,009	7,319 ± 0,024*	7,340 ± 0,023*	7,234 ± 0,030*#
pHv	7,357 ± 0,008	7,297 ± 0,024*	7,316 ± 0,022*	7,195 ± 0,029*#

Примітки: \* –  $P < 0,05$  відносно контролю норми (серія I);

# –  $P < 0,05$  відносно контролю ГГ (серія II).

Створена модель АА характеризувалася значними порушеннями газового складу і КОС крові, транспорту і утилізації  $O_2$ . Встановлено зменшення кисневих показників:  $PaO_2$  – на 16,52%,  $PvO_2$  – на 16,03%,  $StaxO_2$  – на 31,50%,  $CaO_2$  – на 30,92%,  $CvO_2$  – на 44,50% – відносно норми ( $P < 0,05$ ). ХОК мав тенденцію до збільшення та відбувалося зменшення швидкості транспорту кисню:  $VaO_2$  – на 28,99% ( $P > 0,05$ ) і  $VvO_2$  – на 42,45% ( $P < 0,05$ ). Визначено збільшення  $avDO_2$  на 8,76% та  $VO_2$  на 12,79%. Внаслідок порушень кисневого гомеостазу розвивалася недостатність енергетичного метаболізму, про що свідчать декомпенсовані зсуви КОС крові зі зниженням рНв до  $(7,297 \pm 0,024)$  та зменшенням показника SCR в 1,54 рази ( $P < 0,001$ ). Виявлені зміни свідчать про напружений режим функціонування КТФ крові і недостатність КТС [5, 9].

У патофізіологічному визначенні сукупність порушень КТС в умовах створеної моделі АА відповідає гемічній гіпоксії (ГГ), а в разі розвитку метаболічних ускладнень і енергодефіциту – гіпоксії змішаного типу [5, 9].

Для встановлення ролі глутатиону в генезі ГГ визначали реактивність системи GSH еритроцитів при утворенні гіпоплазії кровотворення. Встановлено зменшення вмісту відновленого глутатиону (GSH) в еритроцитах в 1,29 рази, збільшення окисленого глутатиону (GSSG) в 1,09 рази і зменшення активності глутатіонредуктази (GR) в 1,57 рази ( $P < 0,05$ ). Результати свідчать, що ГГ гіпопластичного генезу в першій стадії (компенсації) призводить до незначного зменшення продукції і активності та розвитку недостатності легкого ступеня тяжкості системи глутатиону еритроцитів. Але ураження периферичного еритрону при гемічній гіпоксії залізодефіцитного генезу призводить до формування вкрай важкої недостатності системи GSH еритроцитів [6]. Ці результати мають важливе фундаментальне значення, оскільки є дані, що гостра гіпоксична гіпоксія підвищує реактивність системи глутатиону [1, 2, 11].

При вивченні впливу на метаболізм GSH в умовах ГГ ми застосовували незначні дози біохімічних агоністів і антагоністів GSH, маючи на увазі мобілізацію механізмів фізіологічної регуляції.

Після впливу на утворення GSH за допомогою ЦА вміст GSH в еритроцитах збільшувався на 24,86% відносно значень при ГГ, вміст GSSG на 6,08% зменшувався, активність GR – на 17,50% підвищувалася. Показники GSH і GSSG відповідали нормі, а показник GR був менше норми на 25,00%.

Виявлені сполучені позитивні ефекти на еритрон: кількість Ер збільшувалася на 12,99%, показники Hb і  $StaxO_2$  – на 9,39% відносно контролю ГГ. Менш сприятливими були власне реакції КТФ крові: збільшення  $PaO_2$  на 9,17%,  $CaO_2$  – на 9,96%,  $CvO_2$  – на 17,73%,  $VaO_2$  – на

5,02%,  $VvO_2$  – на 9,94%, SCR – на 7,28%; зменшення ХОК – на 2,58%.; зниження  $VO_2$  – на 2,75%. Однак, на рівні тканинного метаболізму суттєвих змін не відбувалося і зберігалися порушення КОС крові у вигляді метаболічного ацидозу.

Застосування стимуляції утворення GSH за допомогою препарату глутаргін проявлялося якісно однотипними, але кількісно потужнішими адаптаційними реакціями досліджуваних функцій і показників, ніж при дії цистеаміну. Зокрема, було виявлено більш значне збільшення ключових показників: Hb – на 16,03% і GSH – на 15,73%. З огляду на замісні властивості екзогенного глутатіону, можна стверджувати, що при гіпоксії більш важкого ступеня він є більш ефективним засобом відновлення метаболізму і функцій ендogenous глутатіону, ніж стимулятори. Відповідно, отримані результати, а саме – реакції відновлення КТФ крові, демонструють можливість корекції гемічної гіпоксії за допомогою засобів, що є донорами глутатіону.

Після впливу на метаболізм GSH за допомогою його антагоністу ДЕМ виявлена негативна реакція еритропоезу і КТФ крові, зокрема, артеріальної і венозної гіпоксемії, утворення дериватів гемоглобіну, транспорту і утилізації кисню. Так, показник Hb зменшувався на 12,34%, показник  $CaO_2$  – на 10,70%, показник  $avDO_2$  – на 5,72%; показник ХОК – на 24,13%; показник  $VaO_2$  – на 30,60%,  $VO_2$  – на 29,98% – відносно контролю ГГ. Значне зменшення споживання кисню та розвиток декомпенсованого ацидозу змішаного типу свідчать про розвиток важкої загальної патології та декомпенсації КТС [5].

Відносно сильнішими були прямі негативні ефекти ДЕМ на систему глутатіону еритроцитів. Так, показник GSH зменшувався відносно контролю ГГ в 2,15 рази, показник GR зменшувався в 2,07 рази, а показник GSSG в 1,30 рази збільшувався. Слід зазначити, що всі показники GSH достовірно відрізнялись від значень норми. Така реактивність свідчить про глибоке ураження системи глутатіону при ГГ та формування оксидативного стресу [7].

Закономірності функціональних взаємозв'язків і взаємодії систем GSH і КТФ крові при гемічній гіпоксії гіпопластичного генезу підтверджені за допомогою кореляційного і регресійного аналізів. Виявлено існування сильних прямих кореляційних зв'язків між показниками GSH і КТФ крові (Hb,  $VaO_2$ ,  $VO_2$ ), а також метаболізму заліза.

Таким чином, встановлено, що гіпоплазія кровотворення призводить до розвитку апластичної анемії, гемічної гіпоксії та недостатності системи глутатіону еритроцитів. Визначені ефекти регуляції метаболізму GSH в умовах гемічної гіпоксії за допомогою активації (цистеамін, глутаргін) і пригнічення

(діетилmaleат) його утворення на КТФ крові, включаючи кисневозв'язуючі властивості гемоглобіну і кістковомозкове кровотворення. Встановлено, що стимуляція утворення GSH сприяє відновленню GSH, КТФ і кисневого режиму крові; пригнічення утворення GSH надає негативний вплив на всі системи. Застосування донора глутатіону надає найсприятливіший ефект щодо нормалізації GSH еритроцитів, а також викликає значне обмеження порушень КТФ крові – відносно усунення гемічної гіпоксії.

Результати досліджень свідчать, що в умовах гемічної гіпоксії можлива цілеспрямована регуляція метаболізму глутатіону за допомогою стимуляції або пригнічення його утворення. Однак принципово важливим є факт відносно можливості регуляції також КТФ крові шляхом впливу на систему GSH, тим самим позначаючи їхній функціональний взаємозв'язок. Загальна закономірність взаємодії GSH еритроцитів і КТФ крові при гемічній гіпоксії гіпопластичного генезу полягає в наступному: після пригнічення утворення GSH відбувається прогресування порушень і формування недостатності КТФ крові; індуковане стимуляцією утворення підвищення активності GSH приводить до відновлення КТФ і оптимізації кисневого режиму крові.

### Висновки

1. В експерименті на щурах на моделі гемічної гіпоксії гіпопластичного генезу встановлено типові порушення кисневотранспортної функції (КТФ) крові і розвиток недостатності системи глутатіону (GSH) еритроцитів.

2. Обґрунтовано новий напрям регуляції КТФ крові при гемічній гіпоксії – за допомогою цілеспрямованого впливу на метаболізм GSH (застосування агоністів та антагоністів), а також можливість корекції гемічної гіпоксії – за допомогою застосування препаратів або засобів, що є донорами глутатіону.

### Література

1. Внесок школи М. М. Сиротиніна в дослідження конструктивних та деструктивних механізмів розвитку гіпоксичних станів організму / П.В. Білошицький, І.І. Лановенко, Ю.М. Онопчук, О.М. Ключко // Тр. Крымского гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – 2006. – Т. 142, ч. 3. – С. 23–26.

2. Гіпоксія: деструктивна та конструктивна дія : матеріали Міжнародної конференції та Приельбруських бесід (Київ, 10–12 червня; Терскол, 6–12 серпня 1998). – К., 1998. – 238 с.

3. Кулинский В.И. Биологическая роль глутатиона / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Успехи совр. биологии. – 1990. – Т. 110, № 1. – С. 20–33.

4. Лановенко І. І. Оксид азоту – універсальний регулятор клітинних функцій / І.І. Лановенко // Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. – 2008. – Вип. 34, Т. I. – С. 227–234.

5. Лановенко И. И. Кислородный гомеостаз и генез гипоксии при анемиях / И.И. Лановенко // Вестник гематологии. – 2012. – Том VIII, № 4. – С. 42–43.
6. Лановенко И.И. Взаимодействие глутатиона эритроцитов и кислород-транспортной функции крови при гемической гипоксии железодефицитного генеза / И.И. Лановенко, А.П. Гашук // Доклады НАНУ. – 2012. – № 12. – С. 178–185.
7. Лановенко І. І. Глутатіон і оксидативний стрес / І.І. Лановенко, А.С. Тимченко, Т.М. Цугорка // Гематологія і переливання крові : міжвідомчий збірник. – 2012. – Вип. 36. – С. 138–148.
8. Мальцев Г.Ю. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г.Ю. Мальцев, Н.В. Тышко // Гигиена и санитария. – 2002. – № 2. – С. 69–72.
9. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / М.М. Середенко, В.П. Дударев, И.И. Лановенко [и др.] – К. : Наук. думка, 1987.–200с.
10. Fisher J.W. Erythropoietin: Physiology and Pharmacology Update / James W. Fisher // Exp. Biol. and Med. – 2003. – Vol. 228, No 1. – P. 1–14.
11. Forman H.J. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis / Henry Jay Forman, Hongqiao Zhang, and Alessandra Rinna // Mol. Aspects Med. – 2009. – Vol. 30, No 1-2. – P. 1–12.
12. Kumar P. Sensing hypoxia in the carotid body: from stimulus to response / P. Kumar // Essays in biochemistry. – 2007. – Vol. 43. – P. 43-60.
13. Moncada S. Nitric oxide. Physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R.M.J. Palmer, E.A. Higgs // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol. 43, No 2. – P. 109–142.
14. Role of nuclear glutathione as a key regulator of cell proliferation / F.V. Pallard'o, J. Markovic, J.L. Garc'ia, J. Vina // Mol. Aspects Med. – 2009. – Vol. 30. – P. 77–85.
15. Semenza G.L. Regulation of Oxygen Homeostasis by Hypoxia-Inducible Factor 1 / G.L. Semenza // Physiology. – 2009. – Vol. 24, No 2. – P. 97–106.
16. Stockmann C. Hypoxia-induced erythropoietin production: a paradigm for oxygen-regulated gene expression / C. Stockmann, J. Fandrey // Clinical and experimental physiology and pharmacology. – 2006. – 33 (10). – P. 968–979.

*Надійшла 18.09.2017 року.*