

УДК 57.033:57.043

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.54809

## АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА КРОВИ МЫШЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ ВИБРАЦИОННОГО СТРЕССА

© О. И. Доценко

*Исследована динамика уровня GSH и активностей ферментов его метаболизма глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы крови мышей, находящихся в течение 14-ти дней в условиях вибрационного стресса. Проведена оценка функционально-динамических связей между параметрами антиоксидантной системы глутатиона. Показана роль ферментной системы глутатиона при старении эритроцитов в условиях напряженного (экстремального) эритропоэза, инициируемого вибрацией*

**Ключевые слова:** низкочастотная вибрация, окислительный стресс, глутатион восстановленный, ферменты системы глутатиона, кровь

*The dynamics of GSH level and the activities of its metabolism enzymes glutathione reductase, glutathione-S-transferase, glutathione peroxidase of blood of mice that are within 14 days under vibratory stress was investigated. The assessment of functional and dynamic relationships between the parameters of the antioxidant glutathione was carried out. The role of the enzyme glutathione system in aging red blood cells under conditions of stress (extreme) erythropoiesis initiated vibration was shown*

**Keywords:** low-frequency vibrations, oxidative stress, reduced glutathione, enzymes of glutathione system, blood

### 1. Введение

Вибрация относится к физическим факторам, приводящим к возникновению стресса [1]. Оказывая стрессорное воздействие, вибрация стимулирует гипоталамо-адреналовую систему, обеспечивая необходимый уровень биологически активных аминов, изменяет активность окислительно-восстановительных процессов [2], играющих важную роль в обеспечении неспецифической резистентности организма.

Закономерной неспецифической реакцией кровеносных органов на стресс является эритропоэз. Ранее [3] было установлено, что вибрация в интервале частот 8–16 Гц, амплитудой  $0,8 \pm 0,12$  мм вызывает дестабилизацию мембран эритроцитов с последующей ликвидацией поврежденных клеток, их заменой молодыми клетками в процессе эритропоэза. С увеличением частоты воздействия (интервал частот 24–32 Гц) стресс индуцированные нарушения эритропоэза и клеточного состава периферической крови выражались в подавлении эритропоэза, опустошении резерва зрелых эритроцитов, снижении их кислотной резистентности.

Известно, что в условиях гипоксии, развивающейся при вибрационном воздействии, наблюдается гиперпродукция активных форм кислорода (АФК) [4, 5], в следствие чего существенно возрастает возможность окислительной модификации биологически важных субстратов – белков, липидов, нуклеиновых кислот свободными радикалами. Эти процессы могут ограничиваться низкомолекулярными и ферментативными звеньями антиоксидантной системы (АОС), в которых ключевая роль принадлежит компонентам, участвующим в метаболизме глутатиона. Восстановленный глутатион (GSH) – основной цитозольный биоантиоксидант в эритроцитах, играющий важную роль в совокупной работе ферментов, использующих его в нейтрализации продуктов свободнорадикального окисления (глутатионпероксидаза,

глутатион-S-трансфераза) и ферментов, участвующих в восстановлении окисленного глутатиона (глутатионредуктаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа). Более того, при наличии достаточного внутриклеточного уровня GSH способны многократно восстанавливаться антирадикальные свойства таких природных антиоксидантов, как витамина Е и С, в комплексе эффективно защищающих липиды от перекисного окисления свободными радикалами.

Роль глутатионовой системы при старении эритроцитов в условиях напряженного (экстремального) эритропоэза, инициируемого вибрацией, не изучена.

### 2. Постановка проблемы

1 Изучение динамики уровня GSH и активностей ферментов его метаболизма – глутатионредуктазы (GR) (КФ 1.6.4.2), глутатион-S-трансферазы (GST) (КФ 2.5.1.18), глутатионпероксидазы (GP) (КФ 1.11.1.9) крови мышей, находящихся в течение 14-ти дней в условиях вибрационного стресса.

2. Оценка функционально-динамических связей между параметрами антиоксидантной системы глутатиона.

### 3. Литературный обзор

Потребность в надежном и постоянном снабжении организма человека и млекопитающих кислородом удовлетворяется за счет специализированных клеток – эритроцитов. Подобная специализация этих клеток привела к утрате многих метаболических функций, необходимых для существования большинства других клеток организма. Эритроциты не имеют ни ядра, ни органелл; и все же эта клетка является метаболически активной, способной выживать в кровотоке и выполнять свою функцию.

Физиологическая функция эритроцита неразрывно связана с образованием АФК, играющих важ-

ную роль в механизмах повреждения биомолекул [6]. Данные литературы свидетельствуют о том, что окислительная модификация аминокислотных остатков является для эритроцитарных белков процессом необратимым, поскольку в этих клетках отсутствует аппарат восстановления утраченных белковых молекул. Окисленные же SH-группы белков способны восстанавливаться в тиолтрансферазной реакции с участием глутатиона и компонентов, участвующих в его метаболизме (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (G6PDG), GR, GP, GST, аскорбат, токоферол), совместное действие которых обеспечивает защиту белковых и липидных структур от негативного действия АФК [7, 8].

Таким образом, глутатионовый механизм поддержания нативной структуры белковой молекулы в эритроцитах является альтернативой отсутствующему в этих клетках рибосомальному аппарату, за счет которого возможно поддерживается количество и функциональная активность эритроцитарных белковых молекул.

Изучение функционирования системы глутатиона при старении эритроцитов, образованных в условиях нормального и напряженного эритропоэза, может способствовать пониманию определенных закономерностей механизмов с участием изученных параметров и позволяет охарактеризовать состояние различных внутриклеточных механизмов, участвующих в реализации стресс-реакции.

Известно, что в основе патогенеза действия вибрации находится кислородное голодание тканей, вследствие гиперпродукции активных форм кислорода [4, 5]. В случае кислородного голодания происходит раздражение костного мозга и в кровь поступает большое количество «молодых», возможно незрелых эритроцитов, что направлено на ликвидацию дефицита кислорода и избытка углекислого газа в организме [9]. Снижение количества «старых» и увеличение «молодых» эритроцитов крови экспериментальных животных является компенсаторным явлением на развитие гипоксии [10, 11].

Ускоренная специализация эритроидных клеток в закисленной среде периферической крови усиливает в этих клетках окислительные процессы, в результате чего выявляются характерные изменения в системе ферментативной защиты. Нарушение внутриклеточного состояния со стороны АОС, включающей глутатион, является ключевым фактором в старении эритроцитов, продуцированных в условиях нормального и напряженного эритропоэза.

Таким образом, полученные результаты представляют интерес в выяснении общих возраст-зависимых механизмов и гипоксических состояний.

#### 4. Методы изучения активности системы глутатиона крови мышей в условиях вибрационного стресса

Опыты были проведены на белых беспородных мышах самцах приблизительно одного возраста и массы, содержащихся в условиях вивария на обыч-

ном рационе. Животные были разделены на 5 групп. Первая группа животных не подвергалась вибрации и использовалась в качестве контроля. Животные 2–5 групп подвергались ежедневной тридцатиминутной вибрации с частотами 8, 16, 24 и 32 Гц, амплитудой  $0,8 \pm 0,12$  мм (интенсивность вибрации 78,74–97,2 Дб соответственно) в течение 14-ти дней. Вибрацию животных осуществляли с помощью электро-механического преобразователя, подключенного к генератору сигналов низких частот.

Состояние антиоксидантной системы глутатиона исследовали ежедневно, с 1-го по 5-й, а затем в 7-й, 9-й и 14-й дни эксперимента.

Кровь для анализа брали сразу после окончания вибрации из хвостовых вен. 0,02 мл крови животного вносили в 13,5 мл физиологического раствора. Для лизиса эритроцитов, к 2 мл суспензии добавляли 2 мл раствора сапонина (0,01 г/дл). В полученных гемолизатах определяли активность ферментов антиоксидантной системы и содержание GSH.

Общую активность GR изучали путем измерения скорости окисления NADPH в присутствии окисленного глутатиона (GSSG) при 340 нм. Одновременно регистрировали скорость окисления NADPH в отсутствие GSSG, что позволяет учесть количество NADPH, окисляемое NADPH-оксидазой [12]. Общую активность GST определяли по скорости ферментативного связывания восстановленного глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом с образованием S-(2,4-динитрофенил)–глутатиона, имеющего максимум светопоглощения при 340 нм [13]. Активность GP определяли по скорости окисления GSH в присутствии  $H_2O_2$  [14]. Количество GSH после остановки реакции определяли фотометрически (412 нм), используя цветную реакцию взаимодействия SH-групп с 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной) кислотой с образованием окрашенного продукта – тионитрофенильного аниона. Контрольная проба (для определения неферментативного окисления GSH в присутствии  $H_2O_2$ ) вместо гемолизата содержала равный объем дистиллированной воды. Количество неокисленного глутатиона в пробе определяли по калибровочной зависимости, построенной с использованием раствора восстановленного глутатиона точно известной концентрации. Активности всех ферментов выражали в мкМ/мин·г Hb.

Содержание GSH (мкМ/л·г Hb) определяли в классической реакции Элмана [14]. Содержание гемоглобина в крови мышей определяли гемиглобинцианидным унифицированным методом по стандартным наборам.

При построении зависимостей, приводимых ниже, использовались усредненные данные. Статистический анализ полученных результатов проводили в программе Statistica. Достоверность различий между среднegrupповыми показателями оценивали с помощью непараметрического рангового критерия Уилкоксона. Для оценки наличия связи между исследованными параметрами проводили корреляционный анализ по Пирсону.

**5. Апробация результатов исследований**

Динамика изменения активности GP в крови мышцей, подвергавшихся вибрации, показана на рис. 1. Зависимость 1 отражает изменение активности GP в группе контроля. При воздействии с частотами 8 и 16 Гц изменение активности GP было крайне немотонным, что вероятно было связано со значительными колебаниями количества эритроцитов в крови животных. В группе мышцей, подвергавшихся вибрационному воздействию с частотой 8 Гц, активность GP мало отличалась от группы контроля. Достоверное увеличение активности наблюдали с 7-го по 14-й дни эксперимента, вероятно за счет поступления молодых эритроцитов в кровотока в результате эритропоэза [3] (рис. 1, зависимость 2).

При вибрационном воздействии с частотой 16 Гц активность GP в первые три дня эксперимента достоверно (в 1,4 раза,  $p < 0,05$ ) превышала контроль (рис. 1, зависимость 3), что может свидетельствовать, с одной стороны, об интенсификации процессов перекисного окисления под действием вибрационного стресса и накоплении  $H_2O_2$  и перекисей органических

соединений, с другой стороны, об эффективной работе компенсаторных механизмов в ответ на действие стресс-фактора. На четвертый день эксперимента активность GP снизилась до уровня контроля, что было связано с удалением старых клеток и снижением общего количества эритроцитов в крови [3]. С 5-го по 14-й дни вибрационного воздействия активность GP возрастала. В 5-й день эксперимента активность фермента превысила контрольный уровень в 2 раза, с 9-й по 14-й дни – 2,8-3 раза. Как было показано ранее, вибрационное воздействие с частотой 16 Гц вызывает напряженный эритропоэз, в связи с чем, популяция эритроцитов крайне неоднородна. В этот период фракция эритроцитов, состоит из клеток, продуцированных в условиях напряженного эритропоэза. По данным эритрограмм [3], из кровяного русла уходит популяция клеток, образованных в условиях нормального эритропоэза и заменяется популяцией эритроцитов, продуцированных при напряженном эритропоэзе. Как известно эти клетки имеют высокий уровень активности ферментов антиоксидантной защиты.

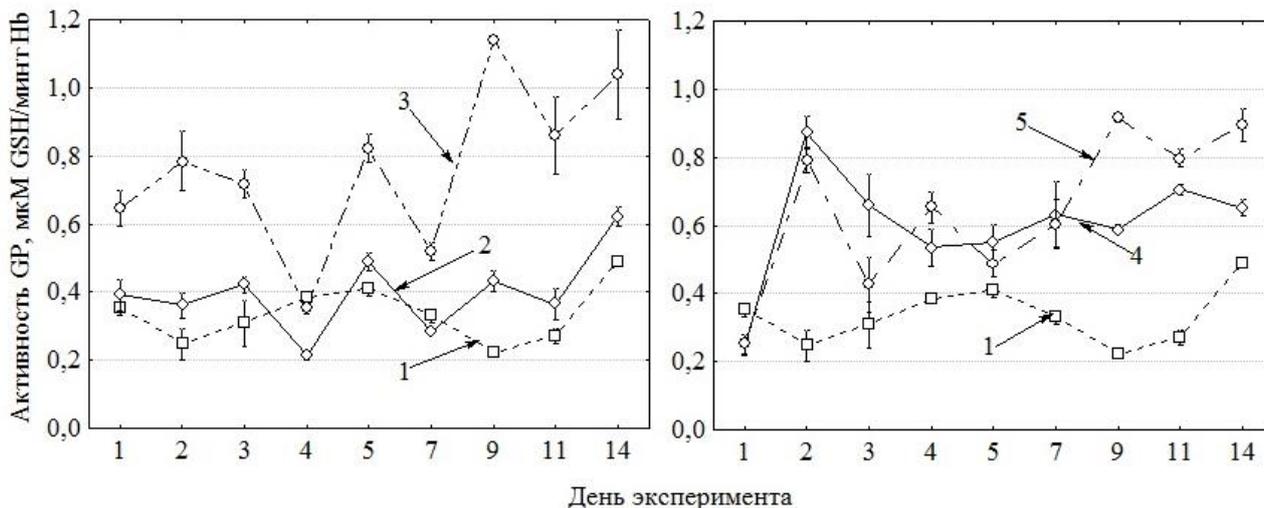


Рис. 1. Динамика изменения активности глутатионпероксидазы в мкмоль/мин·г Hb эритроцитов мышцей, подвергавшихся вибрации с частотами 8 Гц (2), 16 Гц – (3), 24 Гц – (4) В, 32 Гц - (5). 1- Изменение активности GP в группе контроля

При воздействии с частотами 24 и 32 Гц активность GP в первый день эксперимента достоверно не отличалась от уровня контроля. Во второй день эксперимента активность GP возрастала 2–2,3 раза. В последующие дни эксперимента активность GP снижалась, однако все равно превышала контрольный уровень (превышение уровня  $1,44 \pm 0,7$  раз). Если при вибрационном воздействии 24 Гц изменение активности GP с 7-го по 14-й дни эксперимента было незначительным, то при воздействии с частотой 32 Гц активность GP в этот временной промежуток превысила уровень контроля в 1,8–2 раза.

GR наряду с GP образует глутатионзависимую ферментную цепь, обеспечивающую разрушение перекисей механизмом, не приводящим к образованию свободных радикалов. Динамика изменения ак-

тивности GR в крови мышцей, подвергавшихся вибрации, показана на рис. 2.

В группе мышцей, подвергавшихся вибрационному воздействию с частотой 8 Гц, в первый день эксперимента активность GR достоверно не отличалась от группы контроля, со 2-го по 4-й дни, активность GR возрастала и в четвертый день эксперимента активность фермента в  $2,02 \pm 0,27$  раз превышала контрольный уровень. С 5-го по 14-й дни активность фермента снизилась и поддерживалась на стационарном уровне в 1,2–1,5 раз превышая контрольный (рис. 2, зависимость 2).

В группе мышцей, подвергавшихся вибрационному воздействию с частотой 16 Гц, активность GR в первые три дня эксперимента была ниже уровня контроля, хотя и наблюдалась тенденция к росту активности это-

го фермента. На четвертый день активность фермента достигла контрольного уровня. В 5-й по 7-й дни эксперимента активность фермента в 1,2–1,3 раза превышала этот показатель в контрольной группе мышей. С 9-го по 14-й дни активность GR была достаточно высокой (превышение контрольного уровня в 2,2–1,5 раз).

Рост активности GR (максимальный с 9-х по 14-е сутки) может быть связан с необходимостью поддержания необходимого уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах, поскольку GR катализирует реакцию восстановления сульфгидрильных групп глутатиона.

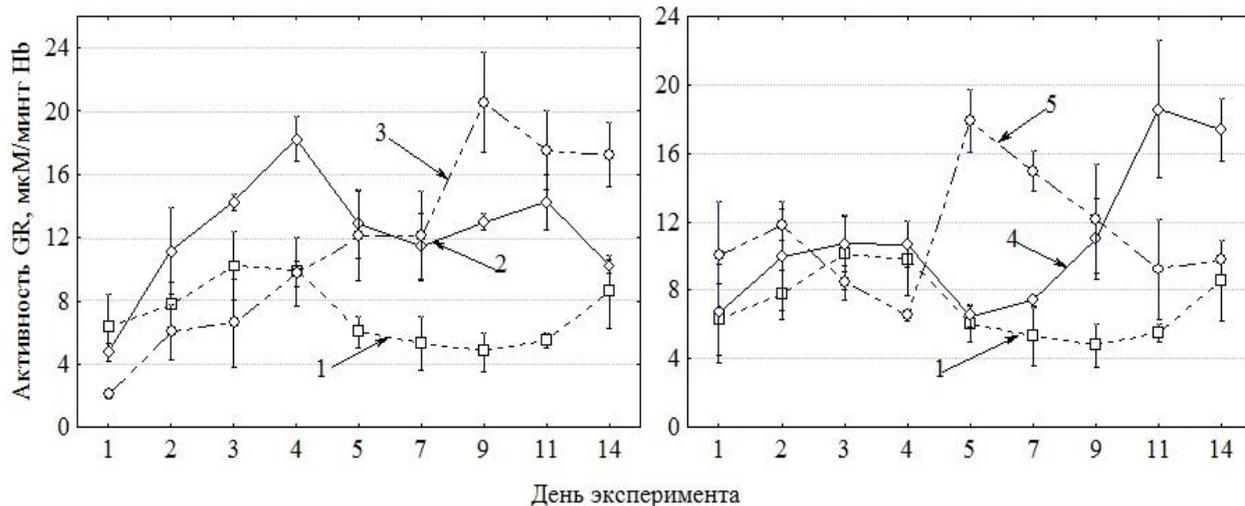


Рис. 2. Динамика изменения активности GR в мкмоль/мин·г Нб в эритроцитах мышей, подвергавшихся вибрации с частотами 8 Гц – (2), 16 Гц –(3), 24 Гц –(4), 32 Гц –(5). 1- Изменение активности фермента в группе контроля

В группах животных, подвергавшихся вибрации с частотами 24 и 32 Гц, активность GR в течение пяти дней достоверно не отличалась от этого показателя в группе контроля. Рост активности фермента зафиксирован в экспериментальной группе, подвергавшейся воздействию с частотой 24 Гц с 9-го по 14 дни эксперимента: на 9-й день активность фермента возросла в  $1,22 \pm 0,45$  раз, на 11-й день – в  $2,06 \pm 0,77$  раз, на 14-й день – в  $1,93 \pm 0,35$  раз (рис. 2, зависимость 4). В группе животных, подвергавшихся вибрации с частотой 32 Гц, на 5-й день эксперимента активность фермента резко возросла и в последующие дни эксперимента удерживалась на уровне, превышающий контроль. Как видно из рис. 2 активность GR с 7-го по 14-й дни снижалась и в 14-й день эксперимента недостоверно отличалась от контроля.

но обладает выраженной глутатионпероксидазной активностью по отношению к эндогенным субстратам – гидроперекисям полиненасыщенных жирных кислот.

В экспериментальных группах животных, подвергавшихся вибрации с частотами 8 и 16 Гц, значительный рост активности GST (2,4–2,5 раз) фиксировали с 4-го по 7-й дни эксперимента. В начале и конце эксперимента активность GST достоверно не отличалась от этих показателей в группе контроля (рис. 3). Известно, что GST индуцируется токсическими электрофильными метаболитами, поэтому повышение ее активности может свидетельствовать об увеличении содержания последних в организме [15].

Рост активности GR с 9-го по 14-й дни вибрационного воздействия с частотами 8, 16 и 24 и 32 Гц коррелировал с высоким уровнем активности GP. В связи с этим, увеличение активности GP, в данном случае, можно рассматривать как адаптационную реакцию, направленную на поддержание необходимого уровня глутатиона, расходуемого глутатионпероксидазой.

В группах мышей, подвергавшихся вибрационному воздействию с частотами 24 и 32 Гц, активность GST с первого по четвертый дни эксперимента возрастала. На четвертый день эксперимента активность GST превышала контрольный уровень в  $2,09 \pm 0,37$  и  $2,25 \pm 0,17$  раз соответственно. Начиная с пятого дня эксперимента наблюдали снижение активности GST. С 7-го по 14-й дни эксперимента активность GST снижалась до уровня контроля ( $p > 0,05$ ).

Динамика изменения активности GST крови мышей, подвергавшихся вибрации показана на рис. 3. GST, в отличие от GP, не действует на  $H_2O_2$ ,

Динамика изменения GSH крови мышей, находящихся в условиях вибрации, показана на рис. 4.

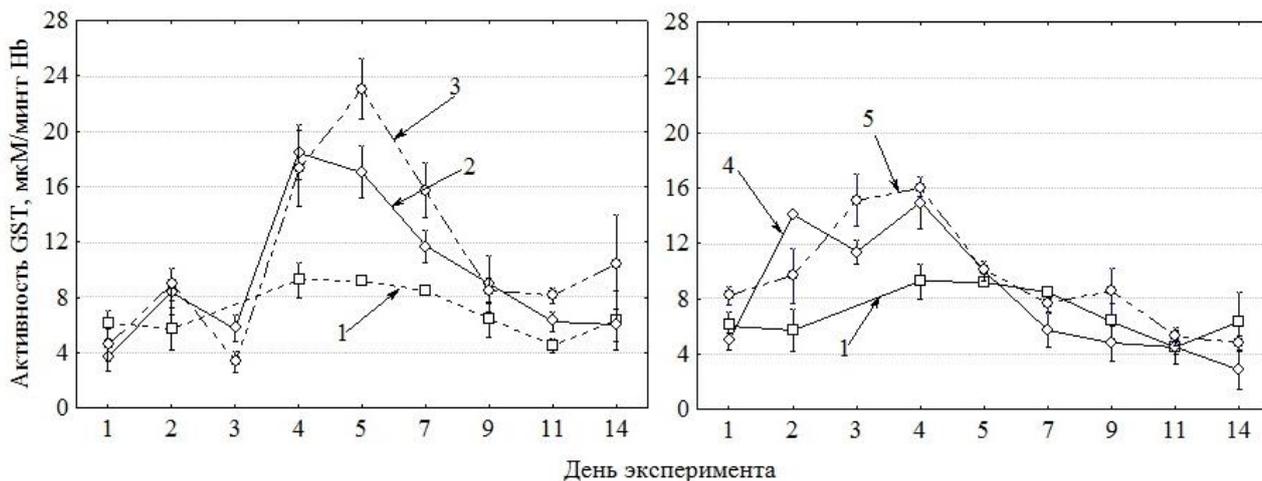


Рис. 3. Динамика изменения активности GST в мкмоль/мин·г Hb эритроцитов мышей, подвергавшихся вибрации с частотами 8 Гц – (2), 16 Гц – (3), 24 Гц – (4), 32 Гц – (5).  
1- Изменение активности фермента в группе контроля

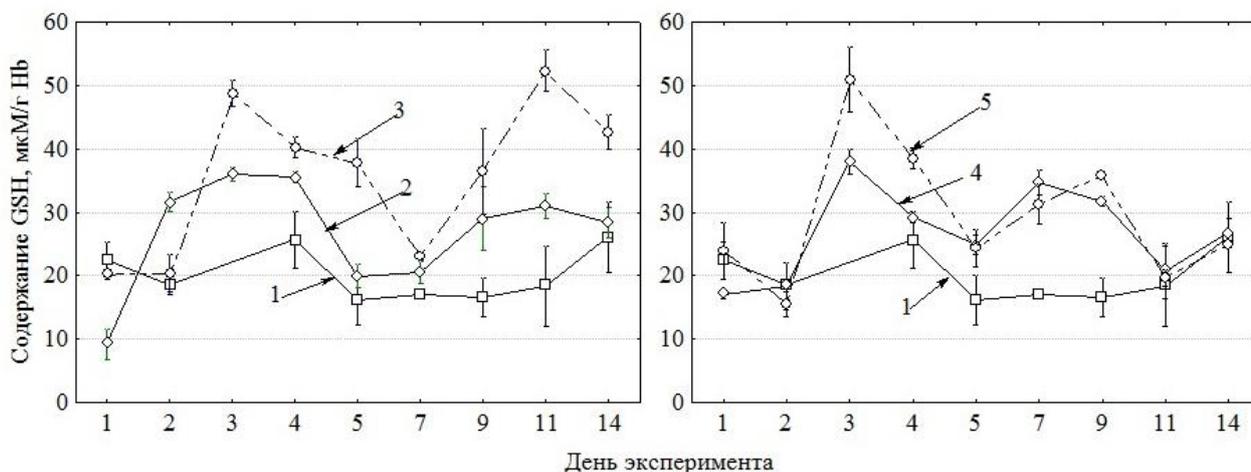


Рис. 4. Динамика изменения восстановленного глутатиона в мкмоль/г Hb эритроцитов в эритроцитах мышей, подвергавшихся вибрации с частотами 8 Гц – (2), 16 Гц – (3), 24 Гц – (4), 32 Гц – (5).  
1- Изменение активности фермента в группе контроля

Во всех экспериментальных группах животных фиксировали двухфазный характер изменения GSH. В 3-й и 4-й дни эксперимента содержание восстановленного глутатиона превышало контрольный уровень в  $1,74 \pm 0,02$  при воздействии с частотой 8 Гц,  $2,16 \pm 0,29$  – 16 Гц,  $1,64 \pm 0,30$  – 24 Гц,  $2,186 \pm 0,43$  – 32 Гц.

Второй всплеск увеличения содержания восстановленного глутатиона в крови наблюдали с 9-го по 14-й дни эксперимента в экспериментальных группах, подвергавшихся вибрации с частотами 8 и 16 Гц. Рост восстановленного глутатиона коррелировал с высоким уровнем активности ГР, выполняющей регенерацию GSH. В группах, подвергавшихся вибрации с частотами 24 и 32 Гц, увеличение содержания GSH в  $1,6 \pm 0,15$  раз фиксировали с 7-го по 9-й дни эксперимента.

На рис. 5 показана взаимосвязь активностей ферментов системы глутатиона с содержанием глутатиона в крови животных. На рис. 5, А показана корреляционная взаимосвязь между ферментами в груп-

пе контроля. Видно, что коэффициенты корреляции невысокие, хотя и показана их достоверность. Обнаруженные положительные корреляции между GSH и GP ( $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ), а также GST ( $r=0,49$ ,  $p<0,05$ ) свидетельствуют о возможном участии GSH в регуляции активности указанных антиоксидантных ферментов. Это может объясняться тем, что более активные ферменты GST и/или GP расходуют GSH на обезвреживание АФК и ксенобиотиков в большей степени, чем он восстанавливается GR из окисленной формы GSSG ( $r=0,44$ ,  $p>0,05$ ).

Для групп животных, подвергавшихся вибрации с частотами 8 и 16 Гц установлено не только усиление корреляционных связей, но и появление новых (рис. 5, Б, В). Все коэффициенты корреляции достоверны.

По данным эритрограмм [3], из кровяного русла уходит популяция клеток, образованных в условиях нормального эритропоза, и заменяется популяцией эритроцитов, продуцированных при

напряженном эритропоэзе. В периферической крови присутствуют две популяции эритроцитов, продуцированных при нормальном и напряженном эритропоэзе. В этот период фракция молодых эритроцитов состоит из клеток, продуцированных в

условиях напряженного эритропоэза, во фракции старых клеток присутствуют эритроциты, образованные в условиях нормального эритропоэза, общая эритроцитарная масса представлена смешанной популяцией.

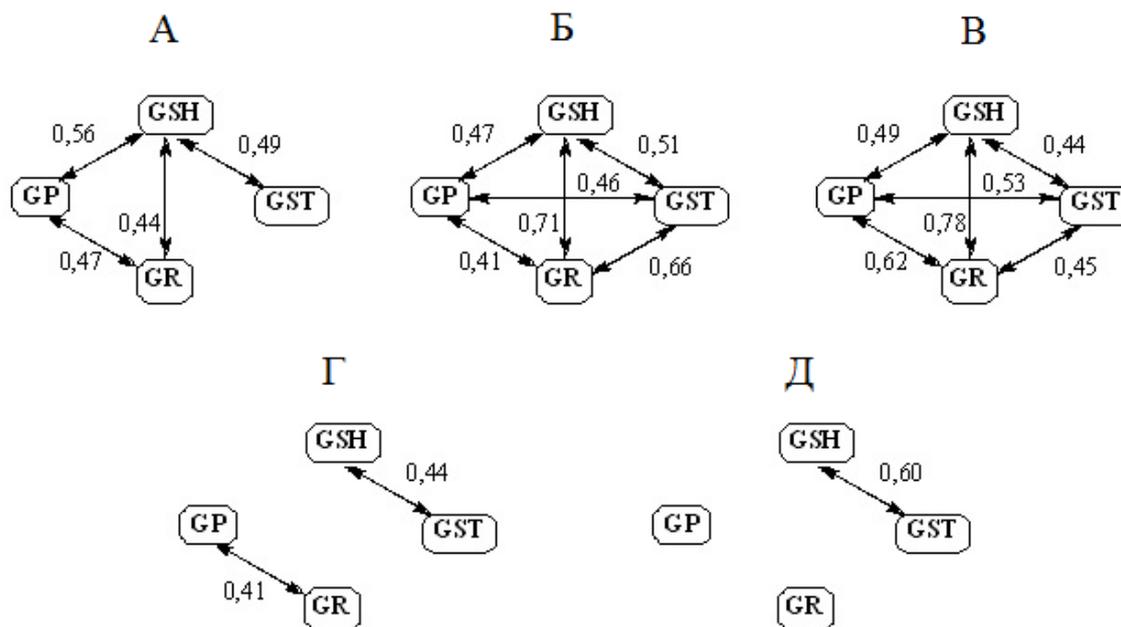


Рис. 5. Корреляционная связь между исследуемыми ферментами и глутатионом. А – без вибрации, Б – вибрационное воздействие с частотой 8 Гц, В – 16 Гц, Г – 24 Гц, Д – 32 Гц

Ранее было показано, что старение эритроцитов сопровождается падением активности энзиматических систем гликолиза и пентозофосфатного пути (PPP) [16] и, что фракция молодых эритроцитов характеризуется наибольшей активностью исследуемых ферментов.

Обращает на себя внимание факт усиления связи между глутатионом и глутатионредуктазой. Необходимый внутриклеточный уровень GSH в эритроцитах поддерживается за счет совместной работы GR ( $r=0,71$  (8 Гц) и  $r=0,78$  (16 Гц),  $p<0,05$ ) и G6PDG, а также его биосинтеза. В пользу последнего свидетельствуют экспериментальные данные, показавшие наличие рецепторов (CD36) к эритропоэтину на поверхности мембраны у ранних ретикулоцитов [17, 18]. Griffith (1999) утверждает, что эритропоэтин является ингибитором  $\gamma$ -глутамилцистеин синтетазы, принимающей участие в биосинтезе GSH. С переходом ретикулоцита в эритроцит наблюдается активирование синтеза GSH, связанное с исчезновением указанных рецепторов с поверхности плазматической мембраны. В связи с этим, пополнение GSH в эритроцитах будет происходить в основном за счет глутатионредуктазной активности.

Полученные результаты корреляционного анализа свидетельствуют о высокой степени использования глутатиона в метаболических процессах, что характерно для молодых клеток. Из чего можно заключить, что использование GSH различными глутатионовыми системами (ГП, GST) в комплексе обеспечивает эффективную защиту клетки. Кроме того,

появляется корреляция между ГП и GST, и GR и GST. При вибрационном воздействии 16 Гц возрастает корреляция между ГП и GR.

Эритроциты, продуцированные в условиях напряженного эритропоэза, являются качественно новыми клетками и отличаются от нормальных эритроцитов некоторыми метаболическими особенностями и физико-химическими свойствами.

Особенности «стресс» – эритроцитов могут быть связаны с перестройкой всего эритропоэтического процесса, с запуском зарепрессированной в норме программы «терминального» или «резервного» эритропоэза. При терминальном эритропоэзе клетки эритроидного ряда анемизированных животных проходят ускоренный цикл развития в результате возможных перескоков делений эритроидных клеток на ранних стадиях развития. Стимуляция эритропоэза при этом выражается в индукции дифференцировки стволовых клеток в эритроидном направлении, укорочении интермитотического цикла редукцией оног или нескольких промежуточных митотических делений, уменьшением объема неэффективного эритропоэза, укороченным созреванием неделящихся клеток.

При вибрационном воздействии 24 и 32 Гц количество старых эритроцитов с крови экспериментальных животных значительно превышает содержание молодых клеток [3]. Исчезает корреляция между ферментами и ферментами и глутатионом. Для группы животных, подвергающихся вибрации с частотой 24 Гц, остается корреляция между глутати-

оном и GST и GP и GR. Однако коэффициенты корреляции снижаются. Для группы животных, подвергающихся вибрации с частотой 32 Гц, остается корреляция только между глутатионом и GST. Заметное возрастание значимости GST во фракции, в которой преобладают старые эритроциты может происходить по нескольким причинам. GST, как известно, помимо нейтрализации "вредных" для клетки соединений путем их конъюгации с GSH, обладает еще неселективной активностью по отношению к органическим гидроперекисям, а также тиолтрансферазной активностью [19]. Исходя из этого, можно предположить, что на фоне снижения уровня GP и повышения окислительных процессов с возрастом эритроцита возрастает "комплексная" значимость GST, выраженная в нейтрализации липоперекисей, электрофильных соединений и восстановлении дисульфидных групп в белках.

**6. Выводы**

1. Комплексное исследование ферментной системы глутатиона крови показало активное ее участие в механизмах формирования адаптивных механизмов к действию низкочастотной вибрации.

2. Показана корреляционная взаимосвязь между ферментами и глутатионом, и между GP и GR в группе контроля. Для групп животных, подвергавшихся вибрации с частотами 8 и 16 Гц установлено не только усиление корреляционных связей, но и появление новых. Для группы животных, подвергающихся вибрации с частотой 24 Гц, остается корреляция между глутатионом и Г-S-T и ГПО и GR. Для группы животных, подвергающихся вибрации с частотой 32 Гц, остается корреляция только между глутатионом и Г-S-T. При этом возрастает "комплексная" значимость Г-S-T, выраженная в нейтрализации липоперекисей, электрофильных соединений и восстановлении дисульфидных групп в белках.

**Литература**

1. Долгушин, М. В. Влияние вибрационного стресса на функционально-метаболический статус лейкоцитов крови [Текст] / М. В. Долгушин, Н. С. Давыдова // Биомедицинская химия. - 2013. - Т. 59, Вып. 1. - С. 97-103.

2. Рукавишников, В. С. Итоги и перспективы научных исследований по проблеме формирования сенсорного конфликта при воздействии шума и вибрации в условиях производства [Текст] / В. С. Рукавишников, В. А. Панков, М. В. Кулешова и др. // Медицина труда и промышленная экология. - 2009. - № 1. - С. 1-5.

3. Доценко, О. И. Кислотно-гемолитическая устойчивость эритроцитов напряженного эритропоэза в условиях низкочастотной вибрации [Текст] / О. И. Доценко // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, екологія. - 2014. - Т. 22, Вып. 1. - С. 53-59.

4. Доценко, О. И. Активность супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов и некоторых тканей мышей в условиях низкочастотной вибрации [Текст] / О. И. Доценко, В. А. Доценко, А. М. Мищенко // Фізика живого. - 2010. - Т. 18, № 1. - С. 107-113.

5. Капустник, В. А. Оксидантный стресс при хроническом воздействии энергомеханических колебательных движений в производственных условиях: профилактика и реабилитация [Текст] / В. А. Капустник, Л. А. Полякова // Лікарська справа. - 2005. - № 7. - С. 75-79.

6. Pandey, K. B. Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans [Text] / K. B. Pandey, S. I. Rizvi // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. - 2010. - Vol. 3, Issue 1. - P. 2-12. doi: 10.4161/oxim.3.1.10476

7. Jozefczak, M. Glutathione is a key player in metal-induced oxidative stress defenses [Text] / M. Jozefczak, T. Remans, J. Vangronsveld, A. Cuypers // International Journal of Molecular Sciences. - 2012. - Vol. 13, Issue 3. - P. 3145-3175. doi: 10.3390/ijms130331

8. Raftos, J. E. Glutathione synthesis and turnover in the human erythrocyte: alignment of a model based on detailed enzyme kinetics with experimental data [Text] / J. E. Raftos, S. Whillier, P. W. Kuchel // Journal of Biological Chemistry. - 2010. - Vol. 285, Issue 31. - P. 23557-23567. doi: 10.1074/jbc.M109.067017

9. Haase, V. H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors [Text] / V. H. Haase // Blood Reviews. - 2013.- Vol. 27, Issue 1. - P. 41-53. doi: 10.1016/j.blre.2012.12.003

10. Haase, V. H. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism [Text] / V. H. Haase // AJP: Renal Physiology. - 2010. - Vol. 299, Issue 1. - P. F1-F13. doi: 10.1152/ajprenal.00174.2010

11. Paulson, R. F. Stress erythropoiesis: new signals and new stress progenitor cells [Text] / R. F. Paulson, L. Shi, D.-C. Wu // Current opinion in hematology. - 2011. - Vol. 18, Issue 3. - P. 139-145. doi: 10.1097/moh.0b013e32834521c8

12. Юсупова, Л. Б. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов [Текст] / Л. Б. Юсупова // Лаб. дело. - 1989. - № 4. - С. 19-21.

13. Карпищенко, А. И. Глутатионзависимая антиоксидантная система в некоторых тканях крыс в условиях острого отравления дихлорэтаном [Текст] / А. И. Карпищенко, С. И. Глушков, В. В. Смирнов // Токсикологический вестник. - 1997. - № 3. - С. 17-23.

14. Разыграев, А. В. Определение глутатионпероксидазной активности в сыворотке крови человека с использованием пероксида водорода и 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной) кислоты [Текст] / А. В. Разыграев, А. В. Арутюнян // Клинич. лаб. диагностика. - 2006. - № 6. - С. 13-16.

15. Кулинский, В. И. Система глутатиона в эритроцитах и плазме крови при вирусных гепатитах [Текст] / В. И. Кулинский, З. А. Леонова, Л. С. Колесниченко, И. В. Малов, Ю. А. Данилов // Биомедицинская химия. - 2007. - Т. 53, Вып. 1. - С. 91-98.

16. Minetti, G. Cell age-related monovalent cations content and density changes in stored human erythrocytes [Text] / G. Minetti, A. Ciana, A. Profumo, M. Zappa, C. Vercellati, A. Zanella et. al // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects. - 2001.-Vol. 1527, Issue 3. - P. 149-155. doi: 10.1016/s0304-4165(01)00159-3

17. Fillet, G. Monitoring of erythropoiesis by the serum transferrin receptor and erythropoietin 1 [Text] / G. Fillet, Y. Beguin // Acta Clinica Belgica. - 2001. - Vol. 56, Issue 3. - P. 146-154. doi: 10.1179/acb.2001.024

18. Lee, E.-J. Marked anemic hypoxia deteriorates cerebral hemodynamics and brain metabolism during massive intracerebral hemorrhage [Text] / E.-J. Lee, Y.-C. Hung // Journal of the Neurological Sciences. - 2001. - Vol. 190, Issue 1-2. - P. 3-10. doi: 10.1016/s0022-510x(01)00567-6

19. Колосова, М. В. Изменение активности глутатион-S-трансферазы эритроцитов, продуцированных в условиях напряженного эритропоэза [Текст]: сб. науч. работ / М. В. Колосова, А. М. Кудряшов, Н. М. Титова. - Актуальные проблемы биологии. - Томск, 2004. - С. 81-82.

## References

1. Dolgushin, M. V., Davydova, N. S. (2013). Influence of vibration-induced stress on functional-metabolic status of blood leukocytes [Vliyanie vibracionnogo stressa na funktsional'no-metabolicheskij status lejkocitov krovi]. *Biomeditsinskaya khimiya*, 59 (1), 97-103.
2. Rukavishnikov, V. S., Pankov, V. A., Kuleshova, M. V. et al (2009). Results and prospects of scientific research on sensory conflict under exposure to noise and vibration at work [Itogi i perspektivy nauchnyh issledovaniy po probleme formirovaniya sensornogo konflikta pri vozdeystvii shuma i vibracii v usloviyah proizvodstva]. *Medicina Truda i Promyshlennaja Jekologija*, 1, 1-5.
3. Dotsenko, O. I. (2014). Acid-hemolytic stability of erythrocytes of intense erythropoiesis under conditions of low-frequency vibration [Kislотно-gemoliticheskaja ustojchivost' jерitrocitov naprjazhennogo jерitropojeza v usloviyah nizkочastotnoj vibracii]. *Visn. Dnipropetr. Univ. Ser. Biol. Ekol.*, 22 (1), 53-59.
4. Dotsenko, O. I., Dotsenko, V. A., Mischenko, A. M. (2010). The activity of erythrocytes superoxide dismutase and catalase and some other tissues at condition of low frequency vibration [Aktivnost' superoksiddismutazy i katalazy v jерitrocitah i nekotoryh tkanjah myshej v usloviyah nizkочastotnoj vibracii]. *Physics of the Alive*, 18 (1), 107-113.
5. Kapustnik, V. A., Polyakova, L. A. (2005). Oxidative stress under chronic effect of power-mechanical oscillatory motions in working conditions: prevention and rehabilitation [Oksidantnyj stress pri hronicheskom vozdeystvii jenergomehanicheskikh kolebatel'nyh dvizhenij v proizvodstvennyh usloviyah: profilaktika i reabilitacija]. *Likars'ka sprava. Vrachebnoe delo*, 7, 75-79.
6. Pandey, K. B., Rizvi, S. I. (2010). Markers of Oxidative Stress in Erythrocytes and Plasma During Aging in Humans. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3 (1), 2-12. doi: 10.4161/oxim.3.1.10476
7. Jozefczak, M., Remans, T., Vangronsveld, J., Cuypers, A. (2012). Glutathione Is a Key Player in Metal-Induced Oxidative Stress Defenses. *International Journal of Molecular Sciences*, 13 (12), 3145-3175. doi: 10.3390/ijms130331
8. Raftos, J. E., Whillier, S., Kuchel, P. W. (2010). Glutathione Synthesis and Turnover in the Human Erythrocyte: alignment of a model based on detailed enzyme kinetics with experimental data. *Journal of Biological Chemistry*, 285 (31), 23557-23567. doi: 10.1074/jbc.m109.067017
9. Haase, V. H. (2013). Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Reviews*, 27 (1), 41-53. doi: 10.1016/j.blre.2012.12.003
10. Haase, V. H. (2010). Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *AJP: Renal Physiology*, 299 (1), F1-F13. doi: 10.1152/ajprenal.00174.2010
11. Paulson, R. F., Shi, L., Wu, D.-C. (2011). Stress erythropoiesis: new signals and new stress progenitor cells. *Current Opinion in Hematology*, 18 (3), 139-145. doi: 10.1097/moh.0b013e32834521c8
12. Iusupova, L. B. (1989). Increasing the accuracy of determining the glutathione reductase activity of erythrocytes [O povyshenii tochnosti opredelenija aktivnosti glutathionreduktazy jерitrocitov]. *Lab. Delo*, 4, 19-21.
13. Karpishchenko, A. I., Glushkov, S. I., Smirnov, V. V. (1997). Glutathione-dependent antioxidant system in rats tissues at an acute intoxication by dichloroethane. [Glutathionzavisimaja antioksidantnaja sistema v nekotoryh tkanjah krysv v usloviyah ostrogo otravlenija dihlorjetanom] *Toxicological review*, 3, 17-23.
14. Razygrayev, A. V., Arutyunyan, A. V. (2006). Determination of human serum glutathione peroxidase activity, by using hydrogen peroxide and 5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoic acid) [Opredelenie glutathionperoksidaznoj aktivnosti v syvorotke krovi cheloveka s ispol'zovaniem peroksida vodoroda i 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzovoj kisloty)]. *Klinicheskaja laboratornaia diagnostika*, 6, 13-16.
15. Kulinsky, V. I., Leonova, Z. A., Kolesnichenko, L. S., Malov, I. V., Danilov, Yu. A. (2007). Glutathione system in erythrocytes and blood plasma in viral hepatitis [Sistema glutathiona v jерitrocitah i plazme krovi pri virusnyh gepatitah]. *Bio-meditsinskaja himija*, 58 (1), 91-98.
16. Minetti, G., Ciana, A., Profumo, A., Zappa, M., Vercellati, C., Zanella, A. et al (2001). Cell age-related monovalent cations content and density changes in stored human erythrocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1527 (3), 149-155. doi: 10.1016/s0304-4165(01)00159-3
17. Fillet, G., Beguin, Y. (2001). Monitoring of erythropoiesis by the serum transferrin receptor and erythropoietin I. *Acta Clinica Belgica*, 56 (3), 146-154. doi: 10.1179/acb.2001.024
18. Lee, E.-J., Hung, Y.-C. (2001). Marked anemic hypoxia deteriorates cerebral hemodynamics and brain metabolism during massive intracerebral hemorrhage. *Journal of the Neurological Sciences*, 190 (1-2), 3-10. doi: 10.1016/s0022-510x(01)00567-6
19. Kolosova, M. V., Kudryashov, A. M., Titova, N. M. (2004). Changes in the activity of glutathione-S-transferase erythrocytes produced in the conditions of intense erythropoiesis [Izmenenie aktivnosti glutathion-S-transferazy jерitrocitov v usloviyah naprjazhennogo jерitropojeza]. *Pressing problems of biology, medicine and ecology. Tomsk*, 81-82.

Рекомендовано до публікації д-р біол. наук Нецветов М. В.

Дата надходження рукопису 14.10.2015

Доценко Ольга Ивановна, кандидат химических наук, доцент, кафедра биофизики, Донецкий национальный университет, ул. Фрунзе, 4, г. Винница, Украина, 21007

E-mail: dots\_don@ukr.net