

© Беленичев И. Ф., Литвиненко Е. С.

УДК 612.822.014.1:577.112

Беленичев И. Ф., Литвиненко Е. С.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ МОДУЛЯЦИИ ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ВЛИЯНИЕ НА ЛЕТАЛЬНОСТЬ, НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ, ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНМК

Запорожский государственный медицинский университет
(г. Запорожье)

vitalena90@gmail.com

Данная работа выполнена в рамках кафедральной НИР «Молекулярно-биохимические механизмы формирования митохондриальной дисфункции нейронов головного мозга в условиях острой церебральной ишемии: новые мишени для нейропротекции», № государственной регистрации 0113U000797; 2013-2015.

Вступление. Рост и распространенность ишемических поражений головного мозга среди населения во всем мире продолжает неуклонно расти, не смотря на прогресс современной нейрофармакологии [1,2]. В условиях острого нарушения мозгового кровотока (ОНМК) происходит истощение, и срыв системы антиоксидантной защиты организма. Экспериментальные данные свидетельствуют о важной роли свободных радикалов, цитокинов, гормонов, активных форм кислорода, дериватов оксида азота, окисленных тиолов, продуктов окислительной модификации белков и нуклеиновых кислот в запуске сигналитета апоптоза ведущего в конечном итоге к гибели нейрона. В сложившихся условиях важным аспектом в комплексной терапии мозговых инсультов становится фармакологическая регуляция молекулярных и биохимических механизмов эндогенной нейропротекции. В этой связи изучение и применение структурных аналогов и модуляторов эндогенной нейропротекции, является перспективным [3]. Через призму эндогенной нейропротекции стали рассматриваться физиологические механизмы многих регуляторных и защитных белков, факторов транскрипции, эндогенных нейроантиоксидантов, в частности, интермедиаты системы глутатиона [4]. Стабилизация функционирования антиоксидантной системы глутатиона позволит защитить ткани головного мозга от проявлений оксидативного и нитрозирующего стресса, предупредить митохондриальную дисфункцию, энергетический дисбаланс и другие постишемические нарушения [5,6].

Целью нашего исследования было изучить влияние модуляторов системы глутатиона – селеназы, глутоксима и глутаредоксина на летальность, неврологический дефицит и показатели тиол-дис-

ульфидной системы в головном мозге животных с ОНМК.

Объект и методы исследования. Экспериментальная часть выполнена на 137 самцах монгольских песчанок (*Meriones unguiculatus*) массой 60-80 г. Животные содержались на стандартном рационе питания и питья с 12 часовым циклом смены света/темноты на протяжении всего эксперимента. Исследования на животных проводились в соответствии с Директивой Европейского Союза 2010/10/63 EU. Экспериментальные группы формировали по 14-15 особей одинакового веса в группе. Согласно с программой исследования, использовали общепринятую в данное время модель экспериментального острого нарушения мозгового кровообращения – необратимую одностороннюю перевязку общей сонной артерии. Операцию выполняли под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг), путём хирургического доступа выделяли общую сонную артерию, подвели под нее шёлковую лигатуру и перевязывали. Для изучения действия препаратов животным вводили селеназу (Arzneimittel GmbH, Germany) – 50 мкг/кг, глутоксим (ФАРМА-ВАМ, Москва) – 50 мг/кг и глутаредоксин (Sigma, Aldrich) – 200 мкл/кг в течение всего срока наблюдения (4 суток). Препараты вводили внутривентриально 1 раз в сутки. Животным контрольной группы на протяжении эксперимента внутривентриально вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Животным группы сравнения по той же схеме вводили пираретам в дозе 500 мг/кг. В качестве интактной группы использовали ложнопериорированных животных, которым выделяли сонную артерию, но не перевязывали. По окончании эксперимента согласно протоколу исследования, животных наркотизировали тиопенталом натрия (40 мг/кг), декапитировали, вскрывали черепную коробку и извлекали головной мозг.

Нейропротективные эффекты изучаемых препаратов оценивали по их влиянию на выживаемость и неврологический статус животных, который определяли по шкале Stroke-index McGrow. Исследование биохимических маркеров проводили в гомогенате головного мозга. Мозг промывали в 0,25 М сахарозном буфере (pH 7,4) охлажденном до 20С и

Таблица 1.

Влияние глутоксима, селеназы и глутаредоксина на неврологический статус по шкале McGrow и летальность монгольских песчанок с церебральной ишемией, M ± m

| Группы | 1 сутки | | 2 сутки | | 3 сутки | | 4 сутки | | % выживших к 4 суткам/общая численность группы |
|----------------------|---------------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|--|
| | Индекс McGrow | Летальность | Индекс McGrow | Летальность | Индекс McGrow | Летальность | Индекс McGrow | Летальность | |
| Ложнооперированные | 0,166 ± 0,06 | 0 | 0,066 ± 0,04 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 100/15 |
| Контроль (ОНМК) | 9,134 ± 0,36 | 6 | 9,385 ± 0,40 | 7 | 9,521 ± 0,40 | 4 | 10,52 ± 0,52 | 9 | 36,58/41 |
| ОНМК + глутоксим | 7,277 ± 0,82* | 3 | 4,166 ± 0,29*# | 0 | 4,033 ± 0,24*# | 0 | 4,033 ± 0,24*# | 0 | 83,3/18 |
| ОНМК + селеназа | 7,157 ± 0,83* | 4 | 5,607 ± 0,68* | 1 | 4,812 ± 0,35* | 0 | 4,562 ± 0,36* | 0 | 73,68/19 |
| ОНМК + глутаредоксин | 7,125 ± 0,82* | 5 | 4,5 ± 0,34*# | 0 | 4,266 ± 0,27*# | 0 | 4,266 ± 0,27*# | 0 | 75/20 |
| ОНМК + пирацетам | 8,187 ± 0,68 | 6 | 6,972 ± 0,70* | 2 | 6,5 ± 0,74* | 2 | 5,571 ± 0,45* | 0 | 58,3/24 |

Примечание: * — изменения статистически значимы по отношению к группе контроля (p<0,05);

— изменения статистически значимы по отношению к группе референс-препарата (пирацетама) (p<0,05).

измельчали в 10 кратном объеме этого же буфера, используя гомогенизатор Silent Crusher S (Heidolph) [12]. Грубую часть гомогената удаляли путем центрифугирования при 40С на центрифуге Eppendorf-5804R при 3000 об/мин в течение 20 мин. Для получения цитозольной и митохондриальной фракций, гомогенат центрифугировали при 11000 g при 40С на центрифуге Sigma 3-30K. Полученный материал использовали для проведения биохимических и иммуноферментных методик. Общий белок определяли биуретовым методом. Состояние тиол-дисульфидной системы в головном мозге оценивали по уровню восстановленного глутатиона (GSH) и свободных SH-групп. Содержание GSH, SH-групп определяли спектрофотометрически [1,3]. Содержание нитротирозина определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа методом ELISA с использованием стандартного тест-набора «Nitrotyrosine ELISA Kit» («HyCult biotechnology») в соответствии с прилагаемой к набору инструкции. Нормальность распределения

оценивали по критериям Колмогорова-Смирнова (D) и Shapiro-Wilk (W). Полученные данные были проанализированы вариационно-статистическим

Таблица 2.

Влияние глутоксима, селеназы и глутаредоксина на показатели восстановленных тиолов и нитротирозина в мозге монгольских песчанок с церебральной ишемией, M ± m

| Группы животных | GSH, мкмоль/г белка | -SH, мкмоль/г белка | Нитротирозин, нмоль/г ткани |
|------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|
| Ложнооперированные (n = 15) | 4,30 ± 0,830 | 19,10 ± 1,82 | 10,9 ± 0,39 |
| Контроль (ОНМК) (n = 15) | 0,62 ± 0,051 | 4,80 ± 0,62 | 47,59 ± 0,76 |
| ОНМК + глутоксим (n = 15) | 2,99 ± 0,2* | 14,01 ± 1,34* | 12,38 ± 0,31*# |
| ОНМК + селеназа (n = 14) | 2,31 ± 0,15* | 10,80 ± 0,46* | 21,39 ± 0,5*# |
| ОНМК+ глутаредоксин (n = 15) | 2,63 ± 0,14* | 13,58 ± 3,32* | 11,9 ± 1,13*# |
| ОНМК+ пирацетам (n = 15) | 1,05 ± 0,08* | 6,10 ± 0,42* | 44,96 ± 1,05 |

Примечание:

* — изменения статистически значимы по отношению к группе контроля (p<0,05);

— изменения статистически значимы по отношению к группе референс-препарата (пирацетама) (p<0,05).

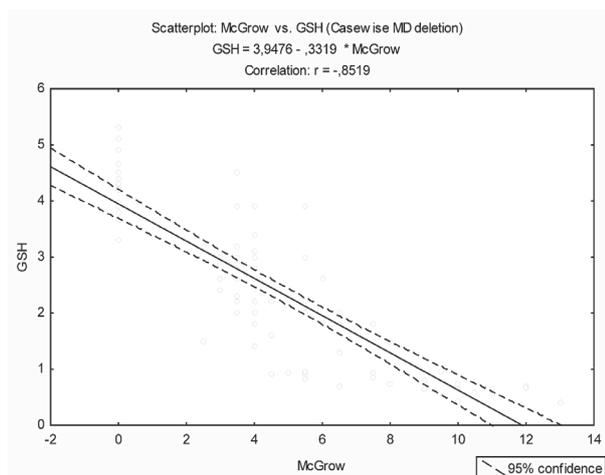


Рис. 1. Зависимость неврологической симптоматики от уровня восстановленного глутатиона у экспериментальных животных.

методом с использованием критерия t-Стюдента, U-параметра Манна-Уитни и критерия χ^2 . Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Все результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего, для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [3].

Результаты исследования и их обсуждение. Исследование неврологического статуса животных по шкале McGrow показало, что у ложнооперированных песчанок не развивалось тяжелых неврологических нарушений в виде парезов и параличей. Отмечено проявление легкой неврологической симптоматики в виде вялости движений в 33,3% случаев от общей численности группы на 1 сутки эксперимента. У животных контрольной группы в остром периоде наблюдались как умеренно выраженные неврологические нарушения (вялость, замедленность движений, слабость конечностей, птоз, манежные движения в 66,6-100% случаев), так и тяжелые — парезы (53,3%) и параличи конечностей (33,3%) (табл. 1). Введение селеназы, глутоксима и глутаредоксина на протяжении 4 суток эксперимента существенно снижало проявление легкой неврологической симптоматики и приводило к отсутствию парезов и параличей конечностей. Пирацетам уменьшал процент животных с легкой неврологической симптоматикой и способствовал снижению процента животных с парезами до 7,14%.

В ходе эксперимента, на протяжении 4 суток после операции, в группе ложнооперированных гибели животных не наблюдали. В группе контроля случаи гибели песчанок отмечались до 4 суток включительно (табл. 1). Показатель выживаемости в этой группе уменьшился с 85% на первые сутки до 36,5% на 4 сутки. В группах животных получавших глутоксим и глутаредоксин гибель животных отмечена только на протяжении первых суток. В группе с введением селеназы и пирацетама смертность

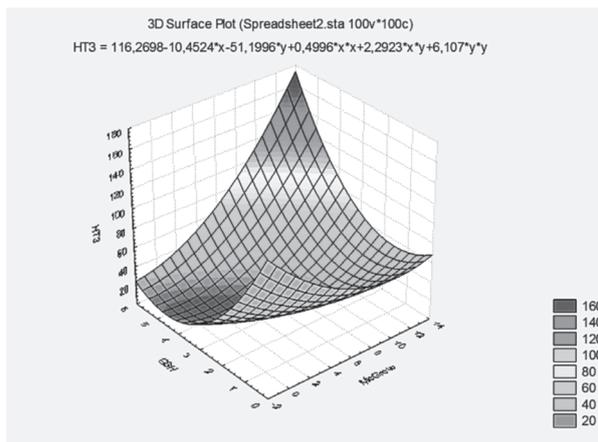


Рис. 2. Сопряженность изменений уровней глутатиона и нитротирозина с развитием неврологического дефицита у экспериментальных животных.

наблюдалась на протяжении двух суток. Процент выживших животных в экспериментальных группах значительно превосходил группу контрольной патологии и группу животных получавших пирацетам (табл. 1). Модуляция глутатионовой системы способствовала ограничению патофизиохимических реакций окислительного и нитрозирующего стресса, и как следствие, снижала нейрональные потери в условиях церебральной ишемии (табл. 2).

Так, на фоне введения препаратов отмечено снижение маркера нитрозирующего стресса-нитротирозина: в группе с введением глутоксима – на 73,94%; селеназы — на 55%; глутаредоксина – на 75%. В группе животных получавших пирацетам статистически значимых отличий от группы контроля не наблюдалось. На фоне введения препаратов экспериментальным животным отмечено повышение восстановленного глутатиона и свободных -SH групп. Фармакотерапия глутоксимом повышала концентрацию восстановленной формы глутатиона на 4,67 раза, -SH – в 2,9 раза; введение селеназы вызывало повышение GSH в 3,7 раза, -SH – в 2,25 раза; а глутаредоксина – в 4,19 и 2,82 раза соответственно (табл. 2).

Влияние модуляторов системы глутатиона на выживаемость и неврологическую симптоматику можно объяснить наличием антиоксидантных свойств у этих препаратов, что выражается в прямом митопротекторном действии (процесс S-глутатионирования, восстановление тиольных групп белков митохондриальной мембраны) и нормализующим влиянием на функционирование пентозо-фосфатного шунта [1,6]. По нашему мнению, механизм действия экспериментальных препаратов заключается в следующем. Селеназа, опосредованно, через модуляцию активности глутатионпероксидазы (ГПП), поддерживает процесс окислительного фосфорилирования в клетке. Глутоксим выступает в качестве субстрата для глутатионредуктазы (ГР) и γ -глутамилтрансферазы (γ -GT), вступает в реакции S-глутатионирования. Являясь фармакологическим аналогом окисленного глутатиона,

молекула глутаксима воздействует на сигнальные молекулы и рецепторы аналогично окисленному глутатиону (GSSG). Кроме того, данный препарат воспроизводит эффекты ИЛ-2, посредством экспрессии его рецепторов, что приводит к снижению цитотоксического отека в острый период ишемии. Глутаредоксин вызывает транскрипцию генов антиоксидантных ферментов [11-15], защищает мембраны митохондрий от повреждающего действия свободных радикалов, тормозя шоковое открытие гигантской митохондриальной поры и, тем самым, восстанавливает энергопродуцирующие способности этих клеточных органелл [7,8].

Таким образом, как видно из **таблицы 2**, под действием препаратов происходит стабилизация функционирования антиоксидантной системы глутатиона, что позволяет защитить ткани головного мозга от негативных проявлений оксидативного и нитрозирующего стресса, а именно формирование митохондриальной дисфункции, энергетического дисбаланса, неврологического дефицита и, в конечном итоге гибели животных. В ходе нашего эксперимента отмечена корреляционная зависимость между тяжестью неврологических проявлений, уровнем восстановленного глутатиона и нитротирозина.

Наличие или отсутствие линейной связи между показателями, а также их тесноту и статистическую значимость определяли вычислением критерия корреляции Пирсона (r) [9,10,16]. Проведенный статистический анализ и построение диаграмм рассеивания подтверждает наличие зависимости формирования неврологического дефицита и уровня восстановленного глутатиона ($r = -0,85$) (**рис. 1**). Вычисленный коэффициент корреляции подтверждается визуальной 3D-диаграммой (**рис. 2**), на кото-

рой графически изображена взаимосвязь динамики содержания глутатиона, нитротирозина и балла неврологического дефицита по шкале McGrow. При расчете линейной регрессии в качестве зависимой переменной выступал неврологический балл. Полученные результаты указывают на значительную точность линейной модели: коэффициент множественной корреляции $R = 0,852$; коэффициент детерминации $R^2 = 0,726$; скорректированный $R^2 = 0,722$ при $F = 227,6$; коэффициент Beta для глутатиона - $0,85$ ($p < 0,0001$), для нитротирозина $0,783$ ($p < 0,0001$).

Выводы. Результаты проведенных исследований показывают, что в сравнении с ложнооперированными животными в группе песчанок с ОНМК значительно выше показатели летальности и тяжелых неврологических проявлений. Селеназа, глутоксима и глутаредоксин при курсовом введении снижают гибель животных с ОНМК и улучшают показатели неврологического статуса по шкале McGrow. Полученные данные подтверждают наличие у селеназы, глутоксима и глутаредоксина антиоксидантных свойств. Последние определяются их способностью восстанавливать тиол-дисульфидное равновесие и снижать высокие уровни нитротирозина при ишемическом повреждении мозга, что уменьшает постинсультные нейрональные потери.

Перспективы дальнейших исследований. Полученные результаты положительной неврологической динамики и снижение смертности экспериментальных животных на фоне модуляции системы глутатиона являются основанием рекомендовать дальнейшее детальное изучение антиоксидантных и нейропротективных свойств исследуемых препаратов.

Литература

1. Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т / В.В. Алексеев; под ред. А.И. Карпищенко. — Т. 2. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 792 с.
2. Беленичев И.Ф. Нейропротекция и нейропластичность / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Е.А. Нагорная [и др.]. — К.: Логос, 2015. — 510 с.
3. Беленичев И.Ф. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М. Колесник [и др.]. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. — С. 262.
4. Буй Тхи минь Тху. Фармакологическая характеристика селеносодержащих соединений (обзор) / Буй Тхи Минь Тху // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. — Пятигорск. ГФА, Пятигорск, 2007. — Вып. 62. — С. 448-450.
5. Бурова Е.Б. Трансактивация рецептора эпидермального фактора роста окисленным глутатионом и его фармакологическим аналогом глутоксим в клетках А 431 / Е.Б. Бурова, К.П. Василенко, В.Г. Антонов, Н.Н. Никольский // Доклады академии наук. — 2005. — Т. 404, №1. — С. 1-3.
6. Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга / О.А. Гомазков. — М.: Высшая школа, 2003. — 200 с.
7. Исайкин А.И. Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта / А.И. Исайкин // Трудный пациент. — 2010. — Т. 8, № 4. — С. 27-30.
8. Кулинский В.И. Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма у больных старших возрастных групп с хронической церебральной ишемией / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко, В.В. Шпрах [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2005. — Т. 1 (39). — С. 63-65.
9. Чекман І.С. Антиоксиданти: клініко-фармакологічний аспект / І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев, Н.О. Горчакова [та ін.] // Український медичний часопис. — 2014. — I/II, № 1 (99). — С. 22-28.
10. Чекман І.С. Доклінічне дослідження специфічної активності потенціальних нейропротективних препаратів: методичні рекомендації / І.С. Чекман, Ю.І. Губський, І.Ф. Беленічев [и др.]. — К., 2010 — 81 с.
11. Шанько Ю.Г. Современные представления о механизмах патогенеза повреждений мозга и нейропротекторной терапии / Ю.Г. Шанько, А.Л. Танин, А.Н. Наледько [и др.] // ARS MEDICA. — 2009. — № 3 (13). — С. 97-105.
12. Aldwin Suryo Rahmanto Selenium-containing Amino Acids as Direct and Indirect Antioxidants / Aldwin Suryo Rahmanto, Michael J. Davies // Life. — 2012. — № 64 (11). — P. 863-871.

13. Danyelle M. Townsend Novel Role for Glutathione S-Transferase π : Regulator of Protein S-Glutathionylation Following Oxidative and Nitrosative Stress / Danyelle M. Townsend, Yefim Manevich, Lin He [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. — 2008. — P. 1-23.
14. Danyelle M. Townsend NOV-002, a Glutathione Disulfide Mimetic, as a Modulator of Cellular Redox Balance / Danyelle M. Townsend, Lin He, Steven Hutchens [et al.] // Cancer Res. — 2008. — № 68 (8). — P. 2870-2877.
15. Danyelle M. Townsend Pharmacology of a mimetic of glutathione disulfide, NOV-002 / Danyelle M. Townsend, Kenneth D. Tew // Biomedicine & Pharmacotherapy. — 2008. — P. 1-4.
16. Suresh L. Mehta Selenium preserves mitochondrial function, stimulates mitochondrial biogenesis, and reduces infarct volume after focal cerebral ischemia / Suresh L. Mehta, Santosh Kumari, Natalia Mendeleev, P. Andy Li // BMC Neuroscience. — 2012. — № 12 (3). — P. 45-50.

УДК: 612.822.014.1:577.112

НЕЙРОПРОТЕКТИВНІ ЕФЕКТИ ПРИ МОДУЛЯЦІЇ ГЛУТАТИОНОВОЇ СИСТЕМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ: ВПЛИВ НА ЛЕТАЛЬНІСТЬ, НЕВРОЛОГІЧНИЙ ДЕФІЦИТ, ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГПМК

Беленічев І. Ф., Литвиненко Е. С.

Резюме. На моделі незворотної односторонньої оклюзії загальної сонної артерії у монгольських піщанок вивчено вплив модуляторів системи глутатіону — глутоксіма, селенази і глутаредоксіна на летальність і неврологічний статус тварин. Відзначено вплив цих препаратів на динаміку показників тиол-дисульфідної системи і нітротирозину. Селеназа в дозі 50 мкг/кг, глутоксім в дозі 50 мг/кг і глутаредоксін в дозі 200 мкл/кг приводили до приросту відновленого глутатіону і вільних -SH груп, зниження нітротирозину. На тлі модуляції глутатіонової системи використовуваними препаратами зареєстровано зниження летальності і постінсультних неврологічних проявів у експериментальних тварин.

Ключові слова: селеназа, глутоксім, глутаредоксін, глутатіонова система, церебральна ішемія.

УДК: 612.822.014.1:577.112

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ МОДУЛЯЦИИ ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ВЛИЯНИЕ НА ЛЕТАЛЬНОСТЬ, НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ, ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНМК

Беленичев И. Ф., Литвиненко Е. С.

Резюме. На модели необратимой односторонней окклюзии общей сонной артерии у монгольских песчанок изучено влияние модуляторов системы глутатиона – глутоксима, селеназы и глутаредоксина на летальность и неврологический статус животных. Отмечено влияние этих препаратов на динамику показателей тиол-дисульфидной системы и нитротирозина. Селеназа в дозе 50 мкг/кг, глутоксим в дозе 50 мг/кг и глутаредоксин в дозе 200 мкл/кг приводили к приросту восстановленного глутатиона и свободных -SH групп, снижению нитротирозина. На фоне модуляции глутатионової системи використовуваними препаратами зареєстровано зниження летальності і постінсультних неврологічних проявів у експериментальних тварин.

Ключевые слова: селеназа, глутоксим, глутаредоксин, глутатионовая система, церебральная ишемия.

UDC: 612.822.014.1:577.112

NEUROPROTECTIVE EFFECTS AS A RESULT OF THE BRAIN GLUTATHIONE SYSTEM MODULATION: EFFECTS ON MORTALITY, NEUROLOGICAL DEFICIT, AND OXIDATIVE STRESS IN EXPERIMENTAL STROKE

Belenichev I. F., Lytvynenko E. S.

Abstract. The growth and spread of ischemic brain lesions among people around the world continues to grow steadily, in spite of the progress made in modern neuropharmacology. Under these circumstances an important aspect in the treatment of cerebral stroke becomes the pharmacological regulation of the molecular and biochemical mechanisms of endogenous neuroprotection. Stabilization of the functions of the antioxidant glutathione system will help protect brain tissue from oxidative and nitrosative manifestations of stress, prevent mitochondrial dysfunction, energy imbalance and other post-ischemic disorders. *The aim of our study* was to investigate the effect of modulators of the glutathione system — selenase, glutoxim and glutaredoxin — on mortality, neurological deficit and indicators of thiol-disulfide system in the brains of animals with stroke.

Object and methods. The experimental part was conducted on 137 male Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*) weighing between 60 and 80 g. In accordance to the research program, an irreversible one-way ligation of the common carotid artery was utilized, which presently is generally accepted as an experimental model of acute cerebral circulatory disorders. To study the effect of experimental drugs they were administered intraperitoneally one time daily for 4 days, starting from the first ones, after recovery from anesthesia. Comparison drug and physiological solution (control group) were administered in the same way. Efficiency of glutathione system modulators (selenase – 50 μ g/kg, glutoxim – 50 mg/kg, glutaredoxin – 200 μ l/kg) and comparison drug (pyracetam – 500 mg/kg) evaluated by their influences on mortality, neurological deficit, the level of reduced glutathione, free thiols and nitrotyrosine in brain tissue.

Results. The results of these studies show that compared with the sham operated animals, the group of gerbils with stroke showed significantly higher mortality rates and severe neurological symptoms. A course of treatment with selenase, glutoxim and gutaredoxin reduced animal mortality from stroke and improved their neurological sta-

tus on the McGrow scale. These indicators have a negative correlation with the level of reduced glutathione and free thiols and positively correlated with the level of nitrotyrosine. The results confirm the presence of antioxidant and neuroprotective properties in selenase, glutoxim and glutaredoxin This is determined by their ability to restore the thiol-disulfide equilibrium, decrease the high levels of nitrotyrosine in the ischemic brain of experimental animals. These properties were identified by their ability to restore the thiol-disulfide balance and reduce the high levels of nitrotyrosine in ischemic brain injury, resulting in the reduction of neuronal loss following a stroke.

Conclusion. Increase in the levels of restored forms of glutathione and reduction of nitrotyrosine as a result of the conducted pharmacological correction of the glutathione system modulators in animals with cerebral ischemia contributes to positive neurological dynamics and a reduction in mortality.

Keywords: selenase, glutoxim, glutaredoxin, glutathione system, cerebral ischemia.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 15.05.2016 року