

И. Ф. Беленичев, Е. С. Литвиненко

Влияние модуляторов системы глутатиона – селеназы и глутоксима на энергетический обмен головного мозга в условиях экспериментального острого нарушения мозгового кровообращения

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: модуляторы системы глутатиона, селеназа, глутоксим, энергетический обмен, головной мозг, церебральная ишемия

За последние 20 лет произошли истинно революционные открытия в нейробиологии, нейрофизиологии и нейрофармакологии, которые привели к полной реструктуризации и реорганизации знаний в этой области и к иному пониманию нейропротекции. Появились понятия нейротрофичность, нейропластичность, эндогенная нейропротекция. За этот период тенденция к поиску препаратов с нейропротективными свойствами среди структурных аналогов эндогенных нейропротекторов возросла с огромной скоростью [1, 2]. Через призму эндогенной нейропротекции стали рассматриваться многие защитные белки, факторы транскрипции, антиоксиданты, в частности, система глутатиона [3, 4]. Система глутатиона принимает участие в реализации целого ряда важнейших физиологических процессов: детоксикации и антиоксидантной защиты; в биохимических превращениях витаминов С, Е, липоевой кислоты и убихинона; в регуляции тиол-дисульфидного равновесия; в процессе транспорта аминокислот; в поддержании восстановленной среды клетки; в регуляции углеводного, липидного и энергетического обмена, в поддержании оптимального состояния и функций мембран митохондрий; оказывает регулирующее влияние на синтез белков теплового шока (HSP); принимает участие в реализации механизмов программируемой клеточной гибели [5]. В этой связи в качестве перспективных нейропротекто-

ров рассматриваются не только глутатион восстановленный и его структурные аналоги, но факторы небелковой природы, регулирующие систему глутатиона [1]. Анализ данных литературы показывает, что подавляющее число работ посвящено описанию различных аспектов действия восстановленного глутатиона – антиоксидантного, противоишемического, гепато-, нейро- и кардиопротективного [1–5]. Очень мало экспериментальных работ, посвященных нейропротективному действию окисленного глутатиона и механизму его действия [6–8]. В работах, посвященных модуляторам Se-зависимой глутатионпероксидазы – селениту натрия, Se-метионину, Se-глутатиону при ишемии головного мозга и сердца, описаны только антиоксидантные аспекты их действия [9–11]. До настоящего времени нет единого представления о влиянии глутатиона и интермедиатов на энергетический метаболизм нервной ткани при ишемии и его вклада в суммарный нейропротективный эффект. Ряд авторов отмечает наличие у выбранных нами препаратов прямого митопротекторного действия, они защищают мембраны митохондрий от повреждающего действия свободных радикалов, препятствуют открытию гигантской митохондриальной поры, тем самым могут способствовать восстановлению энергопродуцирующих способностей этих клеточных органелл [1, 7, 8].

Цель исследования – изучение энерготропного действия глутоксима и селеназы в условиях острого нарушения мозгового кровотока (ОНМК) по таким показателям: АТФ, АМФ, АДФ, лактат, пируват, малат, энергетический заряд (ЭЗ), энергетический потенциал

(ЭП), индекс фосфорилирования (ИФ), термодинамический контроль дыхания (ТКД).

Материалы и методы. Экспериментальная часть выполнена на самцах монгольских песчанок (*Meriones unguiculatus*) массой 60–80 г. Животных, по 5 особей в клетке, содержали на стандартном рационе питания и питья с 12-часовым циклом смены света/темноты на протяжении всего эксперимента. Исследования на животных проводили в соответствии с Директивой Европейского Союза 2010/10/63 EU. Экспериментальные группы формировали по 10 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), путем хирургического доступа выделяли общую сонную артерию и накладывали на нее шелковую лигатуру. Для изучения действия препаратов животным с ОНМК (по типу ишемического инсульта) вводили селеназу (Biosyn Arzneimittel GmbH) – 50 мкг/кг (10 животным) [17] и глутоксим (ЗАО «ФАРМА-ВАМ») – 50 мг/кг [1] (10 животным) в течение всего срока наблюдения (4 суток). Препараты вводили внутривентриально 1 раз в 1 сутки. Животным контрольной группы на протяжении эксперимента внутривентриально вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Животным группы сравнения по той же схеме вводили пираретам (ООО «НИКО») – 500 мг/кг. По окончании эксперимента животных наркотизировали тиопенталом натрия (40 мг/кг), декапитировали, вскрывали черепную коробку и извлекали головной мозг. Мозг промывали в 0,25 моль/л сахарозном буфере (pH 7.4), охлажденном до температуры 2 °C и измельчали в 10-кратном объеме (содержание белка 0,8–1,0 г/л) этого же буфера в гомогенизаторе Silent Crusher S (фирмы Heidolph) [12]. Грубую часть гомогената удаляли путем центрифугирования при температуре 4 °C на центрифуге Eppendorf-5804R в течение 20 мин.

Полученный материал использовали для проведения биохимических методик. Общий белок определяли биуретовым методом. Для оценки процессов углеводно-энергетического обмена и окисления в цикле Кребса в гомогенате мозга определяли уровень адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ) методом тонкослойной хроматографии [12], а также пируват модифицированным методом Умбрайт [13], лактат и малат ферментативным методом [12, 13]. Показатели ЭЗ, ЭП, ИФ, ТКД рассчитывали по общепринятым формулам [12]. Анализ нормальности распределения оценивали по критериям Колмогорова-Смирнова (D) и Shapiro-Wilk (W). Полученные данные были проанализированы вариационно-статистическим методом с использованием критерия Стьюдента (t). Все результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего, p – уровень значимости. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Результаты обработаны с применением лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5)

Результаты и их обсуждение. Моделирование ОНМК приводило к типичным ишемическим нарушениям энергетического метаболизма мозга – энергодефициту, активации гликолиза, дискоординации в цикле Кребса (табл. 1) [14]. Отмечалось значительное снижение уровней АТФ на 60,8 % и АДФ на 42,5 % к 4 суткам эксперимента. Уровень АМФ в группе контроля отличался от уровня в группе ложнооперированных животных – был выше на 91,7 %, что дополнительно усиливает агрессивные последствия оксидативного стресса в постишемической зоне [15]. Применение селеназы и глутоксима при ОНМК привело к повышению содержания АТФ и АДФ по сравнению с контрольными значениями – глутоксима на 105,49 и 65,12 % соответственно ($p < 0,05$), селеназы на 81,31 и 30,43 % соответственно ($p < 0,05$) Применение пираретама привело к повышению уровня АТФ на 63,73 %, значения АМФ не были статистически значимыми по сравнению с группой контроля.

Уровень адениловых нуклеотидов в гомогенате головного мозга монгольских песчанок при церебральной ишемии и применении глутоксима и селеназы, $M \pm t$

| Группа животных | АТФ, мкмоль/г ткани | АДФ, мкмоль/г ткани | АМФ, мкмоль/г ткани |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Ложно оперированные животные, n = 10 | 2,32 ± 0,09 | 0,40 ± 0,02 | 0,12 ± 0,01 |
| Ишемия (контроль), n = 10 | 0,91 ± 0,05 | 0,23 ± 0,02 | 0,23 ± 0,01 |
| Ишемия + глутоксим 50 мг/кг, n = 10 | 1,87 ± 0,11* | 0,38 ± 0,03* | 0,12 ± 0,01* |
| Ишемия + селеназа 50 мкг/кг, n = 10 | 1,65 ± 0,12* | 0,30 ± 0,04* | 0,13 ± 0,01* |
| Ишемия + пирацетам 500 мг/кг, n = 9 | 1,49 ± 0,12* | 0,27 ± 0,04 | 0,16 ± 0,01 |

Примечание. Тут и в табл. 2, 3: *изменения статистически значимы по отношению к группе контроля ($p < 0,05$).

На основании полученных результатов и для более полного понимания глубины энергетического дисбаланса в условиях ОНМК были рассчитаны следующие показатели: ЭЗ, ЭП, ИФ и ТКД (табл. 2). В группе контрольной патологии показатель ЭЗ был снижен на 15,9 % по отношению к ЛО, что говорит о превалировании энергопотребительных над энергообразующими процессами, что в конечном итоге ведет к гибели клеток головного мозга в условиях энергодефицита. Курсовое введение модуляторов тиол-дисульфидной системы (ТДС) повышает уровень ЭЗ на 17,56 % для глутоксима и на 16,21 % – селеназы по отношению к не леченым животным. Значение этого показателя в экспериментальных группах превышает таковой в группе референс препарата. К 4 суткам эксперимента выявлено резкое снижение ЭП в контрольной группе (на 32,75 %), что свидетельствует о снижении активности дыхательной цепи митохондрий. Применение исследуемых препаратов в экспериментальных группах способствовало коррекции митохондриальной дисфункции и повышению ЭП (глутоксим на 26,15 %, селеназа на 41,00 %), что может свидетельствовать о способности исследуемых препаратов предупреждать снижение скорости дыхания митохондрий [12]. В группе пирацетама отличия не были статистически значимыми. Аналогичным образом складывается ситуация в отношении ИФ и ТКД. ИФ, отображающий отношение АТФ к сумме АДФ и АМФ, снижен в

контрольной группе на 55,82 % в сравнении с интактной группой, что подтверждает выраженность нарушений энергетического гомеостаза у животных с ОНМК. В группах животных, получавших исследуемые препараты, ИФ значительно выше чем в группе контрольной патологии (глутоксим на 89,84 %, селеназа на 94,41 %), что свидетельствует о наличии у исследуемых препаратов способности корригировать дисбаланс в системе АТФ-АДФ-АМФ. Курсовое введение исследуемых препаратов привело к повышению индекса ТКД (глутоксим на 216 %, селеназа на 130 %) в сравнении с группой контрольной патологии, который ниже на 69,96 %, чем в группе ЛО к 4 суткам эксперимента. Низкий уровень ТКД в группе контрольной патологии, по нашему мнению, свидетельствует об усилении разобщения процессов окисления и фосфорилирования в электронно-транспортной цепи митохондрий, что согласуется с данными литературы [12]. Способность исследуемых препаратов корригировать уровни адениловых нуклеотидов и соотношение АТФ/АДФ+АМФ в условиях острой церебральной ишемии приводит к повышению ТКД.

Исследование показателей энергетического обмена (табл. 3) в группе контроля подтверждает наличие в головном мозге животных с ОНМК энергодефицита и лактат-ацидоза: уровень лактата повысился на 285,71 % на фоне снижения содержания пирувата и малата на 50,00 %. Применение модуляторов

Параметры энергообмена в гомогенате головного мозга монгольских песчанок при церебральной ишемии и применении глутоксима и селеназы, М ± т

| Группа животных | Энергетический заряд | Энергетический потенциал | Индекс фосфорилирования | Термодинамический контроль дыхания |
|-------------------------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| Ложно оперированные животные, n=10 | 0,88 ± 0,14 | 5,80 ± 0,31 | 4,46 ± 0,53 | 3,33 ± 0,23 |
| Ишемия (контроль), n = 10 | 0,74 ± 0,12 | 3,90 ± 0,17 | 1,97 ± 0,53 | 1,00 ± 0,15 |
| Ишемия + глутоксим 50 мг/кг, n = 10 | 0,87 ± 0,11* | 4,92 ± 0,22* | 3,74 ± 0,51* | 3,16 ± 0,21* |
| Ишемия + селеназа 50 мкг/кг, n = 10 | 0,86 ± 0,13 | 5,50 ± 0,25* | 3,83 ± 0,52* | 2,30 ± 0,23* |
| Ишемия + пирацетам 500 мг/кг, n = 9 | 0,84 ± 0,11* | 4,20 ± 0,31 | 3,04 ± 0,51 | 2,50 ± 0,53 |

системы глутатиона привело к увеличению синтеза АТФ за счет интенсификации аэробных путей окисления глюкозы, о чем свидетельствует повышение уровня малата (глутоксим на 147,36 %; селеназа на 52,63 %) и пирувата (глутоксим на 68,18 %; селеназа на 50 %). Содержание лактата при этом снижается на 40,74 % в группе, получавшей глутоксим, и на 37,03 % группе, получавшей селеназу по сравнению с контролем. Применение пирацетама к 4 суткам эксперимента увеличивало концентрацию лактата на 51,85 % относительно контрольной группы, тем самым усиливая проявления лактат-ацидоза, что согласуется с результатами исследований [2–4].

Энерготропное действие модуляторов системы глутатиона можно объяснить прямым митопротекторным действием

с наличием выраженного антиоксидантного механизма (восстановление тиольных групп белков митохондриальной мембраны, процесс S-глутатионилирования) и действием через пентозо-фосфатный шунт [1, 6]. Кроме того, глутоксим опосредованно через подавление экспрессии провоспалительных факторов – IL-1B, TNF-α, возможно, способен тормозить сигнальные пути митоптоза и формирование митохондриальной дисфункции [1]. Селеназа опосредованно через ГПР и реакции S-глутатионилирования [7–9] защищает мембраны митохондрий от повреждающего действия свободных радикалов, тормозя шок-открытие гигантской митохондриальной поры и, тем самым, восстанавливает энергопродуцирующие способности этих клеточных органелл [1].

Таблица 3

Показатели энергетического метаболизма в гомогенате головного мозга монгольских песчанок при церебральной ишемии и применении глутоксима и селеназы, М ± т

| Группа животных | Лактат, мкмоль/г ткани | Пируват, мкмоль/г ткани | Малат, мкмоль/г ткани |
|--|------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Ложно оперированные животные, (n = 10) | 2,10 ± 0,10 | 0,44 ± 0,08 | 0,38 ± 0,03 |
| Ишемия (контроль), (n = 10) | 8,10 ± 0,18 | 0,22 ± 0,02 | 0,19 ± 0,01 |
| Ишемия + глутоксим 50 мг/кг, (n = 10) | 4,80 ± 0,12* | 0,37 ± 0,02* | 0,47 ± 0,02* |
| Ишемия + селеназа 50 мкг/кг, (n = 10) | 5,1 ± 0,28* | 0,33 ± 0,02* | 0,29 ± 0,04* |
| Ишемия + пирацетам 500 мг/кг, (n = 9) | 12,30 ± 0,41* | 0,30 ± 0,02* | 0,20 ± 0,02 |

Выводы

1. Курсовое введение модуляторов системы глутатиона – селеназы (50 мкг/кг · сут) и глутоксима (50 мг/кг · сут) животным с ОНМК приводит на 4 сутки эксперимента к повышению содержания АТФ и АДФ на фоне снижения АМФ в головном мозге, уменьшает дисбаланс в системе адениловых нуклеотидов, указывая на уменьшение энергетического дефицита в ишемизированном головном мозге.
 1. Нейропротекция и нейропластичность / И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, Е. А. Нагорная [и др.]. – Киев : Логос, 2015. – 510 с.
 2. Гомазков О. А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга / О. А. Гомазков. – Москва : Высшая школа, 2003. – 200 с.
 3. Современные представления о механизмах патогенеза повреждений мозга и нейропротекторной терапии / Шанько Ю. Г., Танин А. Л., Наледько А. Н. [и др.] // ARS MEDICA. – 2009. – № 3 (13). – С. 97–105.
 4. Исайкин А. И. Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта / Исайкин А. И. // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 27–30.
 5. Novel Role for Glutathione S-Transferase α : Regulator of Protein S-Glutathionylation Following Oxidative and Nitrosative Stress / Danyelle M. Townsend, Yefim Manevich, Lin He. [et al.] // J. Biological chemistry. – 2008. – P. 1–23.
 6. Трансактивация рецептора эпидермального фактора роста окисленным глутатионом и его фармакологическим аналогом глутоксим в клетках A 431 / Бурова Е. Б., Василенко К. П., Антонов В. Г., Никольский Н. Н. // Доклады академии наук. – 2005. – Т. 404, № 1. – С. 1–3.
 7. NOV-002, a Glutathione Disulfide Mimetic, as a Modulator of Cellular Redox Balance/ Danyelle M. Townsend, Lin He [et al.] // Cancer Res. – 2008. – V. 68, № 8. – P. 2870–2877.
 8. Townsend Danyelle M. Pharmacology of a mimetic of glutathione disulfide, NOV-002 / Danyelle M. Townsend, Kenneth D. Tew // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2008. – P. 1–4.
 9. Selenium-containing Amino Acids as Direct and Indirect Antioxidants / Aldwin Suryo Rahmanto, Michael J. Davies // Life. – 2012. – № 64 (11). – P. 863–871.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов: методические рекомендации / Чекман И. С., Губский Ю. И., Беленичев И. Ф. [и др.]. – Киев, 2010. – 81 с.
 13. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т / В. В. Алексеев; под ред. А. И. Карпищенко. – Т. 2. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 792 с.
 14. Антиоксиданти: клініко-фармакологічний аспект / Чекман І. С., Беленічев І. Ф., Горчакова Н. О. [та ін.] // Український медичний часопис. – 2014. – Т. I/II, № 1 (99). – С. 22–28.
 15. Рациональная нейропротекция / Беленичев И. Ф., Черний В. И., Колесник Ю. М. [и др.]. – Донецк : Издатель Заславский А. Ю., 2009. – 262 с.
 16. Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма у больных старших возрастных групп с хронической церебральной ишемией / Кулинский В. И., Колесниченко Л. С., Шпрах В. В. [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – Т. 1 (39). – С. 63–65.
 17. Литвиненко Е. С. Модуляция активности сопряженных систем NO/глутатион в ишемизированном головном мозге экспериментальных животных препаратом селеназа в различных дозах / Литвиненко Е. С., Беленичев И. Ф. // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т. 22, № 1. – С. 33–38.
2. Курсовое введение модуляторов системы глутатиона – селеназы и глутоксима животным с ОНМК способствует нормализации окисления в цикле Кребса (повышение малата) и уменьшению лактат-ацидоза (снижение лактата) на фоне повышения пирувата.
3. Модуляторы системы глутатиона – селеназа и глутоксим по влиянию на основные показатели энергетического обмена головного мозга (АТФ, АМФ, АДФ, лактат, пируват, малат, ЭЗ, ЭП, ИФ, ТЖД) превосходят пирацетам.

І. Ф. Беленічев, Е. С. Литвиненко

Вплив модуляторів системи глутатіону – селенази та глутоксиму на енергетичний обмін головного мозку за умов експериментального гострого порушення мозкового кровообігу

На моделі необоротної односторонньої оклюзії загальної сонної артерії в монгольських піщанок вивчені енерготропні властивості модуляторів системи глутатіону – глутоксиму та селенази за умов гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК). За умов ГПМК (за типом ішемічного інсульту) на

4 добу експерименту спостерігали значне зниження вмісту АТФ, АДФ, малату та пірувату на тлі підвищення вмісту лактату і АМФ у гомогенаті головного мозку тварин. Відзначено різке зниження індексів енергетичного гомеостазу головного мозку (ЕП, ЕЗ, ТДК, ІФ) на 4 добу після моделювання ішемії, що підтверджує порушення енергетичного метаболізму в контрольній групі. Відзначено, що селеназа в дозі 50 мкг/кг і глутоксим у дозі 50 мг/кг призводять до підвищення вмісту АТФ на тлі підвищення АДФ і зниження АМФ. На тлі корекції глутоксимом (50 мг/кг) і селеназою (50 мкг/кг) виявлено нормалізацію окиснення в циклі Кребса (підвищення малату) і зменшення лактат-ацидозу (зниження лактату) на тлі підвищення пірувату. Проведені дослідження підтверджують здатність у досліджуваних препаратів вирівнювати дисбаланс у системі аденилових нуклеотидів (підвищення ЕП, ЕЗ, ІФ, ТДК). За впливом на показники енергетичного метаболізму головного мозку селеназа і глутоксим статистично значимо перевершували пірацетам. На нашу думку, цю дію досліджуваних препаратів пов'язано з їхніми мітопротективним і антиоксидантним механізмами дії.

Ключові слова: модулятори системи глутатіону, селеназа, глутоксим, енергетичний обмін, головний мозок, церебральна ішемія

И. Ф. Беленичев, Е. С. Литвиненко

Влияние модуляторов системы глутатиона – селеназы и глутоксима на энергетический обмен головного мозга в условиях экспериментального острого нарушения мозгового кровообращения

На модели необратимой односторонней окклюзии общей сонной артерии у монгольских песчанок изучены энерготропные свойства модуляторов системы глутатиона – глутоксима и селеназы в условиях острого нарушения мозгового кровотока (ОНМК). В условиях ОНМК (по типу ишемического инсульта) на 4 сутки эксперимента наблюдается значительное снижение содержания АТФ, АДФ, малата и пирувата на фоне повышения содержания лактата и АМФ в гомогенате головного мозга животных. Отмечено резкое снижение индексов энергетического гомеостаза головного мозга (ЭП, ЭЗ, ТДК, ИФ) на 4 сутки после моделирования ишемии, что подтверждает нарушение энергетического метаболизма в контрольной группе. Отмечено, что селеназа в дозе 50 мкг/кг и глутоксим в дозе 50 мг/кг приводят к повышению содержания АТФ на фоне повышения АДФ и снижения АМФ. На фоне коррекции глутоксимом (50мг/кг) и селеназой (50 мкг/кг) выявлена нормализация окисления в цикле Кребса (повышение малата) и уменьшение лактат-ацидоза (снижение лактата) и повышение пирувата. Проведенные нами исследования подтверждают способность у исследуемых препаратов выравнивать дисбаланс в системе адениловых нуклеотидов (повышение ЭП, ЭЗ, ИФ, ТДК). По влиянию на показатели энергетического метаболизма головного мозга селеназа и глутоксим статистически значимо превосходили пирацетам. По нашему мнению, данное действие исследуемых препаратов связано с их митопротективным и антиоксидантным механизмами действия.

Ключевые слова: модуляторы системы глутатиона, селеназа, глутоксим, энергетический обмен, головной мозг, церебральная ишемия

I. F. Belenichev, E. S. Lytvynenko

Effect of glutathione system modulators selenase and glutoxime on the energy metabolism of the brain in experimental stroke

The energotropic properties of glutathione system modulators-glutoxime and selenase in conditions of acute cerebral blood flow(stroke) were studied. An irreversible unilateral occlusion of carotid artery in Mongolian gerbils on day 4 of the experiment produced significant decrease in the content of both ATP and ADP, pyruvate and malate in brain fissue accompanied by increased AMP and lactate. A sharp decrease of brain energy homeostasis parameters (energetic charge, energetic potential, thermodynamic breath control, phosphorylation index) on the 4th day after ischemia were shown, confirming significant violations of energy metabolism in the control group. It is noted that administration of selenase in dose 50 µg/kg and glutoxime in dose 50 mg/kg led to increasing of the content of ATP and ADP, and to decreasing of AMP content as compared to control group ($p \geq 0,05$) on the 4th day of the experiment. As the result of correction with glutoxime (50 mg/kg) and selenase (50 µg/kg) it was shown the restoration of Krebs cycle functioning and an inhibition of anaerobic glycolysis in the brain (increasing levels of malate ,pyruvate and decreasing of lactate level). Our studies have confirmed the ability of experimental drugs to restore the balance in the adenylic nucleotides system (energetic charge, energetic potential, thermodynamic breath control, phosphorylation index increasing). Glutoxime and selenase were superior ($p \geq 0,05$) as compared to group treated with the piracetam. In our opinion, this effect of drugs are due to its ability to prevent mitochondrial dysfunction and its antioxidant action.

Key words: glutathione system modulators, selenase, glutoxime, energy metabolism, brain, cerebral ischaemia

Надійшла: 27 липня 2015 р.

Контактна особа: Беленічев І. Ф., Запорізький державний медичний університет, буд. 26, пр-т Маяковського, м. Запоріжжя, 69035.