

И. Ф. Беленичев, Е. С. Литвиненко, Т. И. Субачева

Маркеры окислительной модификации белка и нитрозирующего стресса при экспериментальном ишемическом инсульте и фармакологической модуляции системы глутатиона

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: селеназа, глутоксим, глутаредоксин, церебральная ишемия, оксидативный стресс, антиоксиданты

В механизмах ишемической нейродеструкции важную роль играет оксидативный стресс, в основе которого лежит гиперпродукция активных форм кислорода (АФК) биоэнергетическими и нейрохимическими системами головного мозга [1–3]. Накопление в нейрональной клетке продуктов окислительной модификации белков (ОМБ), липидов, нуклеиновых кислот приводит к дисфункции митохондрий, дефициту энергии, снижению чувствительности и специфичности рецепторов, нарушению синаптической передачи, а в дальнейшем – к некротической или апоптической (в зависимости от концентрации АФК и антиоксидантного дефицита) гибели определенной популяции нервных клеток и как следствие – развитию у выживших пациентов когнитивного дефицита [4–6]. Вышеизложенное обосновывает применение антиоксидантов в качестве средств вторичной нейропротекции. Сегодня проходят клинические испытания такие антиоксиданты, как PBN, троллокс, раксфлат. В клинике широко применяются эмоксипин, мексидол, тиотриазолин. В качестве перспективного направления вторичной нейропротекции рассматривается модуляция различных звеньев глутатионовой системы нейрона – Se-глутатионпероксидаза, синтез и восстановление глутатиона. Глутатионпероксидаза, относящаяся к третьей защитной

системе, катализирует распад гидроперекисей липидов нерадикальным путем, регулирует синтез трансммиттеров, апоптический АФК-зависимый сигналитет нейроапоптоза [7–9]. Селенсодержащие белки являются «ловушками» алкоксильных радикалов и участвуют в неферментативном распаде гидроперекисей липидов [10–12]. Нами получены убедительные данные о позитивном влиянии на энергетический обмен ишемизированного мозга модуляторов глутатионовой системы – глутоксима, селеназы и глуторедоксина. Оправданным является исследование собственного антиоксидантного действия этих препаратов

Цель исследования – оценить антиоксидантное действие глутоксима, селеназы, глутаредоксина в условиях острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по влиянию на основные показатели оксидативного и нитрозирующего стресса.

Материалы и методы. Экспериментальная часть выполнена на 60 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 ЕУ. Экспериментальные группы формировали по 10 особей одинакового веса в группе. Согласно с программой исследования, использовали общепринятую в данное время модель экспериментального острого нарушения мозгового крово-

обращения – 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 [13]. Препараты вводили в течение 4 суток, внутривенно, 1 раз в 1 сутки в дозах: селеназу (Arzneimittel GmbH, Germany) – 50 мкг/кг (10 особей), глутоксим (ФАРМАВАМ, Москва) – 50 мг/кг (10 особей), глутаредоксин (Sigma Aldrich) – 200 мкг/кг (10 особей), референс-препарат пирарцетам (Пирарцетам – Дарница) (500 мг/кг). Животным контрольной и интактной групп на протяжении исследования внутривенно вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. По окончании эксперимента согласно протоколу исследования животных наркотизировали тиопенталом натрия (40 мг/кг), вскрывали черепную коробку и извлекали головной мозг [14]. Для исследования биохимических маркеров получали гомогенат головного мозга. Мозг промывали в 0,25 моль/л сахарозном буфере (рН 7,4), охлажденном до 2 °С, и измельчали в 10-кратном объеме (содержание белка 0,8–1,0 г/л) этого же буфера в гомогенизаторе Silent Crusher S (фирмы Heidolph). Грубую часть гомогената удаляли путем центрифугирования при 4 °С на центрифуге Eppendorf-5804R в течение 20 мин. Для получения цитозольной и митохондриальной фракций, гомогенат центрифугировали при 11 000 g при 4 °С на центрифуге Sigma 3-30K. Полученный материал использовали для проведения биохимических и иммуноферментных методик.

Содержание продуктов окислительной модификации белка определяли по уровню альдегидфенилгидразонов (АФГ) и кетондинитрофенилгидразонов (КФГ) методом В. Halliwell [17], супероксидсмутазу (СОД) по методу Чевари с соавт. [17], каталазу по методу Корольюк. Нитротирозин и стабильный метаболит оксида азота определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), используя наборы реактивов фирмы Nuncult и R&D Systems, Inc.

Нормальность распределения оценивали по критериям Колмогорова-Смирнова (D) и Shapiro-Wilk (W). Полученные данные были проанализированы вариационно-статистическим методом с использованием критерия Стьюдента (t). Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». 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 и их обсуждение. Моделирование острого нарушения мозгового кровообращения приводит к активации оксидативного и нитрозирующего стрессов в головном мозге экспериментальных животных. Так, у животных с ОНМК на 4 сутки эксперимента регистрировали снижение показателей антиоксидантной системы (активность каталазы снизилась на 43,9 %, СОД – на 31,96 % в сравнении с группой интактных животных). На фоне истощения антиоксидантной системы организма отмечается увеличение содержания продуктов ОМБ в головном мозге животных с ОНМК (АФГ – на 125,2 %, КФГ – на 201,8 %) и маркеров нитрозирующего стресса, уровень стабильного метаболита оксида азота – нитротирозина выше в 4,36 раза, а общих нитритов – на 75,53 % в сравнении с интактной группой в этот срок наблюдения.

В условиях оксидативного стресса АФК атакует макромолекулы клеточной мембраны нейрона, что приводит к их окислительной модификации и деструкции. Пероксидные продукты окисления мембранных липидов нарушают регулярную упаковку мембранного бислоя и вызывают образование в мембране дефектных зон [1]. Окислительная модификация белковых молекул приводит к нарушению способности мембран генерировать, проводить нервный импульс к нарушению рецеп-

торных, медиаторных, энергетических, секреторных и метаболических систем клетки [1]. Накопление нейротоксических продуктов оксидативного и нитрозирующего стрессов приводит к инициации и активному протеканию апоптоза и в конечном итоге к формированию стойкого неврологического и когнитивного дефицита и гибели нейрона [1]. Введение модуляторов тиолдисульфидной системы животным с ОНМК привело к угнетению реакций оксидативного и нитрозирующего стресса, разной степени выраженности. Так, на фоне введения препаратов отмечено снижение маркеров ОМБ и нитрозирующего стресса: глутоксима – АФГ на 49,24 %, КФГ на 52,40 %, нитротирозина на 73,94%, общих нитритов на 39,85 %; селеназы – АФГ на 39,60 %, КФГ на 49,39 %, нитротирозина на 55,00 %, общих нитритов на 23,96 %; глутаредоксина – АФГ на 54,38 %, КФГ на 63,25 %, нитротирозина на 75,00 %, общих нитритов – на 41,10 %. В группе животных, получавших пирарцетам, статистически значимых отличий от группы контроля не наблюдали. На фоне введения препаратов экспериментальным животным отмечено повышение активности в системе антиоксидантных ферментов: глуток-

сима – СОД на 22,2 %, каталазы на 23,9 %; селеназы – СОД на 29,96 %, каталазы – на 28,26 %; глутаредоксина – СОД на 33,21 % и каталазы на 36,95 % (табл. 1, 2).

Изучаемые модуляторы системы глутатиона оказывают антиоксидантное действие в условиях ОНМК, позитивно влияя на отдельные звенья-мишени этой системы. Сила этого действия напрямую зависит от значимости этих звеньев в механизмах эндогенной нейропротекции и нейропластичности [15, 16]. Так, селеназа, активируя селенозависимую ГПР, снижает уровень пероксидных соединений, а также способна снижать уровень провоспалительных медиаторов, образующихся на ГПР-регулируемом участке липоксигеназного пути. Последний механизм антиоксидантного действия селеназы ограничивает экспрессию iNOS и продукцию цитотоксических дериватов NO [1]. Однако, судя по уровню нитротирозина в группе селеназы, это звено регуляции нитрозирующего стресса не является приоритетным, так как избыток АФК подавляет экспрессию, а не активность ГПР [1]. Кроме того, нитрозирующий стресс может инициироваться не только лейкотриенами, но и другими молекулярными факторами [18]. Глутоксим

Таблица 1

Маркеры окислительного и нитрозирующего стресса в гомогенате мозга монгольских песчанок в условиях церебральной ишемии и применения глутоксима, селеназы и глутаредоксина, M ± t

Группа животных	Нитротирозин, нмоль/г ткани	Нитриты, мкмоль/г ткани	АФГ, у. е./г белка	КФГ, у. е./г белка
Интактные, n = 10	10,90 ± 1,28	23,30 ± 1,32	1,47 ± 0,17	0,55 ± 0,04
Ишемия (контроль), n = 10	47,60 ± 4,20	40,90 ± 1,98	3,31 ± 0,26	1,66 ± 0,15
Ишемия + глутоксим 50 мг/кг, n = 10	12,40 ± 1,15**	24,60 ± 1,08*	1,68 ± 0,12**	0,79 ± 0,50**
Ишемия + селеназа 50 мкг/кг, n = 10	21,40 ± 2,24**	31,10 ± 2,10*	2,00 ± 0,19*	0,84 ± 0,07*
Ишемия + глутаредоксин 200 мкл/кг, n = 10	11,90 ± 1,13**	24,10 ± 1,72*	1,51 ± 0,17**	0,61 ± 0,05**
Ишемия + пирарцетам 500 мг/кг, n = 10	45,00 ± 3,52	37,95 ± 1,20	2,80 ± 0,20	1,20 ± 0,16

*Примечание. Здесь и в табл. 2: *изменения статистически значимы по отношению к группе контроля (p < 0,05), **изменения статистически значимы по отношению к группе референс-препарата пирарцетама (p < 0,05).*

Активность антиоксидантных ферментов в гомогенате мозга монгольских песчанок в условиях церебральной ишемии и применения глутоксима, селеназы и глутаредоксина, $M \pm t$

Группа животных	Активность СОД, у. е./мг белка · мин	Актив-ность каталазы, мкат/мг белка	Активность глутатион-редуктазы, мкмоль/ мин · г белка	Активность глутатион-пероксидазы, нмоль/ мин · г белка
Интактные, n = 10	244,30 ± 9,40	8,20 ± 0,26	19,50 ± 1,35	61,80 ± 2,90
Ишемия (контроль), n = 10	166,20 ± 4,50	4,60 ± 0,22	5,20 ± 0,72*	14,20 ± 1,54*
Ишемия + глутоксим 50 мг/кг, n = 10	203,10 ± 4,50**	5,70 ± 0,21*	9,20 ± 0,57*	24,87 ± 2,42*
Ишемия + селеназа 50 мкг/кг, n = 10	216,00 ± 6,50**	5,90 ± 0,23*	10,10 ± 0,85*	31,70 ± 2,19*
Ишемия + глутаредоксин 200 мкл/кг, n = 10	221,40 ± 4,71**	6,30 ± 0,43*	21,80 ± 1,70*	25,93 ± 2,77*
Ишемия + пирацетам 500 мг/кг, n = 10	168,42 ± 4,10	4,90 ± 0,22	5,50 ± 0,6	19,03 ± 1,42*

опосредовано через подавление экспрессии провоспалительных факторов – IL-1B, TNF- α , возможно, тормозит сигнальные пути митоптоза и формирование митохондриальной дисфункции. И таким образом тормозит НАДН – оксидоредуктазную продукцию АФК биоэнергетическими реакциями в митохондриях [19]. Глутоксим также значительно подавляет IL-1B – зависимую экспрессию iNOS и инициацию нитрозирующего стресса. Глутоксим защищает мембраны митохондрий от повреждающего действия свободных радикалов в качестве субстрата для ГП, γ -глутамилтрансферазы (γ -GT) и реакции S-глутатионилирования [20–22]. Глутоксим, являясь структурным аналогом глутатиона и воздействуя на более важные звенья-мишени, по ряду показателей превосходит селеназу [1].

Глутаредоксин вносит существенный вклад в регуляцию сигнальной трансдукции через соотношение процессов глутатионилирования и деглутатионилирования. Когда значение отношения GSH/GSSG снижено, глутаредоксин временно может осуществлять процесс S-глутатионилирования, а при сниже-

нии действия окислительного стресса катализирует реакцию деглутатионилирования [23]. Тиолы активного центра глутаредоксина формируют комплексы с железо-серными кластерами (Grx2/Fe-S), которые являются редокс-сенсорами: при высоких значениях GSH/GSSG, глутаредоксин удерживается им в неактивном состоянии, а вот высвобождение ферментативно активного Grx происходит при окислительном сдвиге клеточного редокс-статуса [23]. Также данные литературных источников отмечают у глутаредоксина способность выступать в качестве сенсорного фактора регуляции сигнальных каскадов MAP-киназ JNK1 и p38, чувствительного к редокс-статусу микроокружения [1, 23].

Выводы

1. Курсовое введение модуляторов системы глутатиона селеназы (50 мкг/кг/сут), глутоксима (50 мг/кг/сут) и глуторедоксина (200 мкл/кг/сут) животным (монгольским песчанкам) с ОНМК приводит на 4 сутки эксперимента к повышению активности антирадикальных ферментов

СОД и каталазы на фоне снижения маркеров оксидативного – (АФГ, КФГ) и нитрозирующего – (нитрогрозина, NO) стресса в головном мозге, что свидетельствует о снижении интенсивности этих патобиохимических процессов.

2. Введение селеназы, глутоксима и глутаредоксина в представленных дозах приводит к активации одного из звеньев эндогенной нейропротек-

ции – глутатионового звена тиол-дисульфидной системы – повышению активности ГР и ГПР.

3. Селеназа, глутоксим и глутаредоксин по влиянию на маркеры оксидативного и нитрозирующего стресса и активность антиоксидантных ферментов достоверно превосходят пирарцетам. Наиболее значимым действием среди модуляторов ТДС обладает глутаредоксин.

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. Шанько Ю. Г. 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. Трансактивация рецептора эпидермального фактора роста окисленным глутатионом и его фармакологическим аналогом глутоксим в клетках А 431 / Бурова Е. Б., Василенко К. П., Антонов В. Г., Никольский Н. Н. // Доклады академии наук. – 2005. – Т. 404, № 1. – С. 1–3.
6. 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.
7. Орлова А. С. Соматические расстройства и свободнорадикальные процессы при цереброваскулярной болезни / Орлова А. С. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 220–224.
8. Рациональная нейропротекция / Беленичев И. Ф., Черний В. И., Колесник Ю. М. [и др.]. – Донецк : Издатель Заславский А. Ю., 2009. – С. 262.
9. Современные возможности терапии мозгового инсульта. В прицеле – нейропротекция / Одинак М. М., Янишевский С. Н., Цыган Н. В. [и др.] // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 4. – С. 9–102.
10. Луцкий М. А. Некоторые особенности этиологии и патогенеза ишемического инсульта / Луцкий М. А., Фролов В. М., Бочарникова Н. М. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 652–655.
11. 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.
12. 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.
13. Xiangjia Zhu Selenium effectively inhibits 1,2-dihydroxynaphthalene-induced apoptosis in human lens epithelial cells through activation of PI3-K / Xiangjia Zhu, Kun Guo, Yi Lu // Akt pathway. Molecular Vision. – 2011. – № 17. – P. 2019–2027.
14. Ганцгорн Е. В. Патофизиологические основы современной фармакотерапии острой нейропротекции / Ганцгорн Е. В., Хлопонин Д. П., Макляков Ю. С. // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 2. – С. 4–12.
15. Frequency and determinants of lipid testing in ischemic stroke and transient ischemic attack: findings from get with the guidelines-stroke / Smith E. E., Pan W., Olson D. [et al.] // Stroke. – 2010. – V. 41 (2). – P. 232–238.
16. Арушанян Э. Б. Инсульт и эпифиз / Арушанян Э. Б., Наумов С. С. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 12 (Вып. 2). – С. 67–74.
17. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов: методические рекомендации // Чекман И. С., Губский Ю. И., Беленичев И. Ф. [и др.]. – Киев, 2010 – 81 с.
18. 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.
19. Колесник Ю. М. Экспрессия васкулоэндотелиального фактора роста и характеристика эндотелиоцитов сосудов головного мозга животных с церебральной ишемией: Фармакологические эффекты нового метаболитропного препарата Лизиний / Колесник Ю. М., Беленичев И. Ф., Мазур И. А. [и др.] // Патология. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 89–95.

-
-
20. Кулинский В. И. 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.
 21. Free radical in Biology and Medicine./ Halliwell B., Gutteridge M. C. // Oxford. Clarendon press. – 1999. – 320 p.
 22. Велесницкая Д. В. Использование глутатиона для перорального приема в целях увеличения его концентрации в крови крыс / Велесницкая Д. В., Пехота Н. Н., Ценкель Н. А. // Фундаментальные науки – медицине. Материалы международной научной конференции: тез. док. – Минск, 2013. – С. 122–124.
 23. Калинина Е. В. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов / Калинина Е. В., Чернов Н. Н., Новичкова М. Д. // Успехи биологической химии. – 2014. – Т. 54. – С. 299–348.

І. Ф. Беленічев, Е. С. Литвиненко, Т. І. Субачьова

Маркери окиснювальної модифікації білка та нітрозуючого стресу за умов експериментального ішемічного інсульту та фармакологічної модуляції системи глутатіону

Мета дослідження – вивчення антиоксидантних властивостей модуляторів системи глутатіону (селенази, глутоксиму, глутаредоксину) за умов експериментальної ішемії головного мозку. Дослідження проведено на 60 самцях монгольських піщанок масою 60–80 г. Ішемічний інсульт моделювали шляхом незворотної односторонньої перев'язки загальної сонної артерії. Ефективність модуляторів системи глутатіону (селенази – 50 мкг/кг, глутоксиму – 50 мг/кг, глутаредоксину – 200 мкл/кг) та препарату порівняння пірацетаму (500 мг/кг) оцінювали за впливом на маркери оксидативного (уміст продуктів окисної модифікації білка – ОМБ, активність СОД та каталази) та нітрозуючого (уміст нітротирозину та NO) стресу в тканині головного мозку тварин. Експериментальні препарати, препарат порівняння та фізіологічний розчин (контрольна група) вводили внутрішньоочеревинно 1 раз на 1 добу протягом 4 діб, розпочинаючи введення після виходу тварин з наркозу. Виводили тварин з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) на 4 добу спостереження.

Встановлено, що модельована ішемія мозку призводить до зниження активності антирадикальних ферментів – каталази та СОД й до збільшення вмісту нейротоксичного маркера нітрозуючого стресу – нітротирозину і маркерів ОМБ. У дослідженні представлено здатність модуляторів системи глутатіону позитивно впливати на молекулярно-біохімічні зміни в ішемізованому головному мозку експериментальних тварин, що проявилось збільшенням активності антирадикальних ферментів, СОД та каталази, зниженням вмісту маркерів нейродеструкції – нітротирозину та ОМБ. Результати дослідження свідчать про зниження інтенсивності процесів оксидативного і нітрозуючого стресу у разі застосування модуляторів системи глутатіону, що підтверджує наявність у них антиоксидантних властивостей.

Ключові слова: селеназа, глутоксим, глутаредоксин, антиоксидантна активність, ішемічний інсульт, оксидативний стрес

І. Ф. Беленічев, Е. С. Литвиненко, Т. І. Субачева

Маркеры окислительной модификации белка и нитрозирующего стресса при экспериментальном ишемическом инсульте и фармакологической модуляции системы глутатиона

Цель исследования – изучение антиоксидантных свойств модуляторов системы глутатиона (селеназы, глутоксима, глутаредоксина) в условиях экспериментальной ишемии головного мозга. Исследование проведено на 60 самцах монгольских песчанок массой 60–80 г. Ишемический инсульт моделировали путем необратимой односторонней перевязки общей сонной артерии. Эффективность модуляторов системы глутатиона (селеназы – 50 мкг/кг, глутоксима – 50 мг/кг, глутаредоксина – 200 мкл/кг) и препарата сравнения пирацетаму (500 мг/кг) оценивали по влиянию на маркеры оксидативного (содержание продуктов окисной модификации белка – ОМБ, активность СОД та каталазы) и нитрозирующего (содержание нитротирозина и NO) стресса в ткани головного мозга животных. Экспериментальные препараты, препарат сравнения и физиологический раствор (контрольная группа) вводили внутривентрикулярно 1 раз в 1 сутки на протяжении 4 суток, начиная введение после выхода животных из наркоза. Животных выводили из эксперимента под тиопенталовым наркозом (40 мг / кг) на 4 сутки наблюдения.

Установлено, что моделированная ишемия мозга приводит к снижению активности антирадикальных ферментов – каталазы и СОД и к увеличению содержания нейротоксического маркера нитрозирующего стресса – нитротирозина и маркеров ОМБ. В исследовании представлена способность модуляторов системы глутатиона положительно влиять на молекулярно-биохимические изменения в ишемизированном головном мозге экспериментальных животных, что проявилось увеличением активности антирадикальных ферментов, СОД и каталазы, снижением содержания

маркеров нейродеструкции – нитротирозина и ОМБ. Результаты исследования свидетельствуют о снижении интенсивности процессов оксидативного и нитрозирующего стресса при использовании модуляторов системы глутатиона, что подтверждает наличие антиоксидантных свойств у изученных препаратов.

Ключевые слова: селеназа, глутоксим, глутаредоксин, антиоксидантная активность, церебральная ишемия, оксидативный стресс

I. F. Belenichev, E. S. Lytvynenko, T. I. Subachova

Markers of oxidative modification of proteins and nitrosating stress in the experimental ischemic stroke and pharmacological modulation of glutathione system

The aim of this work was to study the antioxidant properties of glutathione system modulators (selenase, glutoxim, glutaredoxin) in experimental brain ischemia. The study was conducted on 60 male Mongolian gerbils with weight of 60–80 g. Ischemic stroke was modeled by an irreversible one-way ligation of the common carotid artery. Efficiency of glutathione system modulators (selenase – 50 µg/kg, glutoxim – 50 mg/kg, glutaredoxin – 200 µl/kg) and comparison drug (pyracetam – 500 mg/kg) evaluated by their influences on the markers of oxidative (content of products oxidative modification of proteins – OMP, SOD and catalase activities) and nitrosating (content of nitrotyrosine and NO) stresses in brain tissue.

Experimental drugs, comparison drug and physiological solution (control group) were administered intraperitoneally one time daily for 4 days, starting from the first ones, after recovery from anesthesia. The animals were taken out from the experiment under thiopental anesthesia (40 mg/kg) on the 4th day of observation. It was found that simulated ischemia of the brain leads to a decrease in antiradical enzymes activity – catalase and SOD, and an increase in the content of nitrosating stress neurotoxic marker – nitrotyrosine, and markers OMP also. The work presents the ability of modulators of glutathione positive influence on molecular – biochemical changes in the ischemic brain of experimental animals, which manifested by an increase in activity of antiradical enzymes – SOD and catalase and decrease in levels of neurodestruction markers – nitrotyrosine and OMP.

The results obtained show the decrease in intensity of the processes of oxidative and nitrosating stresses that confirms the presence of the antioxidant properties of experimental drugs – glutathione system modulators (selenase, glutoxim, glutaredoxin).

Key words: selenase, glutoxim, glutaredoxin, antioxidant activity, cerebral ischemia, oxidative stress

Надійшла: 21 січня 2016 р.

Контактна особа: Беленічев Ігор Федорович, доктор біологічних наук, професор, кафедра фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет, буд. 26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 39035. Тел.: + 38 0 61 234 27 41.
Електронна пошта: ifb1914@mail.ru