

32. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30:1010–1016. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.006>
33. Maloney EM, Gurbaxani BM, Jones JF. et al. Chronic fatigue syndrome and high allostatic load. *Pharmacogenomics*. 2006;7:467–473. <https://doi.org/10.2217/14622416.7.3.467>
34. Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24:236–252. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0014>
35. Figueira ML, Ouakinin S. From psychosomatic to psychological medicine: what's the future? *Current Opinion in Psychiatry*. 2008;21:4:412-416. doi: 10.1097/YCO.0b013e328300c731
36. Sachar EJ, Hellman L, Roffwarg HP. et al. Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1973;28:19–24. doi:10.1001/archpsyc.1973.01750310011002
37. Convit A, Wolf OT, Tarshish C, de Leon MJ. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;100:2019–2022. <https://doi.org/10.1073/pnas.0336073100>
38. De Leon MJ, Convit A, Wolf OT. et al. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:10966–10971. <https://doi.org/10.1073/pnas.191044198>
39. Haan MN. Therapy insight: type 2 diabetes mellitus and the risk of late-onset Alzheimer's disease. *Nature Clin Pract Neurol*. 2006;2:159–166. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0124>
40. Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY. et al. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci*. 2006;26:12165–12173. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3576-06>
41. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD. et al. Idiopathic pain disorders: pathways of vulnerability. *Pain* 2006;123:226–230. doi: 10.1016/j.pain.2006.04.015
42. Houdenhove BV, Luyten P. Beyond dualism: the role of life stress in chronic pain. *Pain*. 2005;113:238–247. doi: 10.1016/j.pain.2004.10.010
43. Davidson TL, Kanoski SE, Walls EK, Jarrard LE. Memory inhibition and energy regulation. *Physiol Behav*. 2005;86:731–746. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.09.004>
44. Byrne ML, Whittle S, Allen NB. The Role of Brain Structure and Function in the Association Between Inflammation and Depressive Symptoms: A Systematic Review. *Psychosomatic Medicine*. 2016;78:4:389-400. doi: 10.1097/PSY.0000000000000311
45. Hovhannisyan LP, Mkrtychyan GM, Sukiasian SH, Boyajyan AS. Alterations in the complement cascade in post-traumatic stress disorder. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2010;6:3:1-5. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-3>
46. Оганесян ЛП, Мкртчян ГМ, Бояджян АС. и соавт. Маркеры воспаления при посттравматическом стрессовом расстройстве. Цитокины и воспаление. 2012; 11:1:42-45.
47. Оганесян ЛП, Бояджян АС, Мкртчян ГМ. и соавт. Иммуные комплексы как индикаторы хронического воспаления, сопутствующего посттравматическому стрессовому расстройству. Медицинская иммунология. 2012;14:6:545-548. doi: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2012-6-545-548>
48. Психосоматические расстройства в клинической практике / Под ред. акад. РАН А.Б. Смулевича. М.: МЕДпрессинформ. 2016. 776 с.
49. Гиляровский ВА. Избранные труды. М., Медицина, 1973. 328 с.

**РІВЕНЬ МАРКЕРІВ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ І НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ДЕПРИВАЦІЇ РІВНЯ ГЛУТАТІОНУ ТА ВВЕДЕННІ ПОЗИТИВНИХ МОДУЛЯТОРІВ ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ**

*Литвиненко О.С.*

*Запорізький державний медичний університет, асистент, к.біол.н.*

*Кучер Т.В.*

*Запорізький державний медичний університет, асистент, к.біол.н.*

**MARKER LEVELS OF THIOL-DISULPHIDE SYSTEM AND NITROSATIVE STRESS DURING DEPRIVATION OF GLUTATION LEVEL AND INTRODUCTION OF POSITIVE MODULATORS**

*Lytvynenko O.*

*Zaporizhia State Medical University, Assistant, Ph.D.*

*Kucher T.*

*Zaporizhia State Medical University, Assistant, Ph.D.*

**АНОТАЦІЯ**

Проаналізовано дані біохімічних маркерів отриманих в ході дослідження нейрональної суспензії головного мозку білих щурят. Внесення 1-хлор-2,4-дінитробензена (CDNB) в контрольну суспензію нейронів

привело до депривації рівня відновленого глутатіону (-86,4%,  $p < 0,05$ ). Виснаження системного рівня глутатіону викликало неконтрольовану продукцію токсичних дериватів оксиду азоту, доказом чого служить підвищення рівня нітротирозину в суспензії нейронів (+ 70,7%,  $p < 0,05$ ) на 60 хвилини інкубації, що в свою чергу призводить до зниження рівня важливого компонента ендогенної нейропротекція білка - шаперона HSP70 (-50,3%  $p < 0,05$ ). Біохімічними дослідженнями встановлено, що преінкубація культури нейронів з селеназою підвищує рівень ВГ на 136% ( $p < 0,05$ ) і HSP70 на 35% ( $p < 0,05$ ) на тлі зниження рівня нітротирозину на 40,3% ( $p < 0,05$ ).

#### ABSTRACT

Analyzed the data of biochemical markers received in the course of pre-development of neuronal suspension of the white rat cubs brain. The introduction of 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB) into the control suspension of neurons caused deprivation of the amount of reduced glutathione (-86.4%,  $p < 0.05$ ). The increase in the systemic level of glutathione was associated with the uncontrolled production of toxic derivatives of nitric oxide, which is confirmed by an increase in the level of nitrotyrosine in the neurons suspension (+ 70.7%,  $p < 0.05$ ) at the sixtieth minute of incubation. Events occurring due to nitrosative stress lead to decreased level of HSP70 protein (-50.3%  $p < 0.05$ ). Biochemical studies have established that pre-incubation of a neurons culture with selenase led to a significant increase in the level of reduced glutathione by 136% ( $p < 0.05$ ), an increase in HSP70 protein by 35% ( $p < 0.05$ ) against the background of a decrease in the level of nitrotyrosine by 40, 3% ( $p < 0.05$ ).

**Ключові слова:** нейропротекція, NAC, селеназа, тиол-дисульфідна система, глутатіонредуктаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансфераза.

**Keywords:** neuroprotection, NAC, selenase, thiol-disulfide system, glutathionereductase, glutathioneperoxidase, glutathione transferase.

**Постановка проблеми.** Проблема гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) продовжує зберігати надзвичайну медичну і соціальну значущість [1,2,3]. Інсульти є другою за значимістю причиною смертності та провідною причиною інвалідності серед жителів України, створюючи серйозне навантаження для системи охорони здоров'я, економіки і всього суспільства [5]. У зв'язку з цим надзвичайно актуально застосовувати науково обгрунтований підхід для раціонального вибору лікарських засобів, призначених оптимізувати стандартну терапію. Тому дослідження молекулярно-біохімічних уражень головного мозку при ГПМК та розробка нових підходів до таргетної нейропротекції, найбільш перспективними мішенями якої вважаються підвищення механізмів ендогенної нейропротекції та нейропластичності [1], визначає актуальність цього дослідження з можливістю використання отриманих результатів в клінічній практиці.

**Мета.** Дослідити нейропротективну дію селенази *in vitro* при додаванні токсичних доз CDNB по впливу на рівень глутатіону відновленого, нітротирозину та HSP70 білку.

**Матеріали і методи:** Виділення збагачених фракцій нейронів і нейроглії проводилося в два етапи[6]. Для досліджень *in vitro* нейрони виділяли з кори головного мозку 30-денних білих щурят. Отриману клітинну суспензію розділяли на серії: 1. інтактна; 2. контрольна, в якій індукували депривацію глутатіонової ланки [6]; 3. дослідна, в якій індукували депривацію глутатіонової ланки з додаванням досліджуваних субстанції і селенази в концентрації  $10^{-5}$ М [6].

Депривацію глутатіонової ланки тиол-дисульфідної системи здійснювали шляхом введення до інкубаційного середовища CDNB – селективного інгібітора глутатіон-S-трансферази, що утворює кон'югати з глутатіоном [1]. CDNB вносили в концентрації 80 мкмоль/л з подальшою інкубацією нейрональної суспензії 15, 30, 60 хв при температурі 37°C. Селеназу в концентрації  $10^{-5}$ М додавали

за 15 хвилин до подальшого додавання CDNB [6]. Стан тиол-дисульфідної системи головного мозку оцінювали за ступенем активності ферментів, що регулюють тиол-дисульфідну рівновагу: глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази а також відновленого та окисненого глутатіону - спектрофотометрично. [6]. Концентрацію ВГ та ОГ визначали флуориметрично[6]. HSP<sub>70</sub> визначали методом Вестерн-блот аналізу [7]. Нітротирозин-методом ELISA. Статистична обробка даних наукових досліджень проводилась з використанням пакету програм «STATISTICA® for Windows 6.0». Описова статистика включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), медіан (Me), стандартних похибок середнього ( $\pm m$ ) та інтерквартильний розмах (інтервал) - значення 25-го і 75-го процентилів. Порівняльний аналіз проводили за допомогою непараметричного U-критерію Мана-Уїтні. Для порівняння незалежних змінних в більш ніж двох вибірках застосовували критерій Kruskal-Wallis. Порівняння груп за якісною ознакою проводили за допомогою критерію  $\chi^2$  з аналізом таблиць спряженості. Для аналізу закономірностей зв'язку між окремими показниками проведений кореляційний аналіз за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності  $p < 0,05$  (95%).

**Результати та обговорення.** Внесення в інкубаційне нейрональне середовище 1-хлор-2,4-динітробензолу (CDNB-80 мкмоль) – селективного інгібітора глутатіон-S-трансферази, який утворює з GSH кон'югати призвело до депривації глутатіонової ланки ТДС [8,9]. На користь цього твердження свідчить тенденція до зниження даного показника починаючи з 15 хвилини інкубації, а також на 30 хвилини, тоді як різкий дефіцит ВГ (зниження рівня на 86,41%,  $p < 0,05$ ) наряду зі зниженням активності Г-S-T на 51% ( $p < 0,05$ ), на тлі підвищення вмісту ОГ на 194% ( $p < 0,05$ ) в культурі нейронів в порівнянні з інтактом спостерігали на 60 хвилині (табл.1).

Показники ТДС, HSP70 і нітротирозину в нейрональній суспензії після додавання CDNB на 15, 30 і 60 хвилині інкубації (M ± m, n = 10)

Показник	Інтактна нейрональна суспензія			Контрольна нейрональна суспензія		
	15 хв	30 хв	60 хв	15 хв	30 хв	60 хв
1	2	3	4	5	6	7
ВГ, мкм/гбілка	4,05±0,21	3,95±0,4	3,68±0,34	3,75±0,26	2,26±0,28	0,350±0,15*
ОГ, мкм/гбілка	0,140±0,11	0,125±0,09	0,112±0,035	0,235±0,08	0,300±0,06	0,330±0,07*
Нітротирозин, нм/г білка	3,98 ±0,36	4,15±0,28	5,53± 0,28	4,28 ±0,27	5,45±0,46	9,42 ±0,22*
HSP70, у.о. /г білка	14,6± 0,28	14,6±0,21	14,8±0,43	18,7±0,95	8,3± 0,74	5,0±0,32*
ГПО мкм/хв*г білка	27,9± 3,9	29,3± 2,1	30,9± 2,9	23,2± 0,91	12,4± 3,6	7,1±1,54*
Г-S-T мкм/хв*г білка	18,04±0,25	17,51±0,53	18,50±0,26	19,40±0,29	14,20±0,28	8,91±0,88*
ГР мкм/ хв*г білка	14,12±0,39	14,30 ±0,13	14,62±0,32	13,55 ±0,37	12,98 ±0,39	6,21 ± 0,56*

Примітки : \* –  $p \leq 0,05$  відповідно до інтактної групи

Виснаження функціонально активного ВГ в нейрональній клітині призводить до порушення експресії генів, які активують фактори транскрипції; до порушення внутрішньоклітинної сигналізації, до зниження активності ферментів, які беруть участь в регуляції процесів апоптозу [10]. Відомо, що ВГ пригнічує експресію субодиниць c-Fos і Jun транскрипційного фактору AP-1, який бере участь в апоптозі і клітинній проліферації [10]. Зниження рівня ВГ призводить до порушення в роботі глутатіон-залежних ферментів, які беруть участь в системі антиоксидантного захисту клітини, в структурній і функціональній регуляції роботи біологічних мембран. Усе це призводить до порушення роботи рецепторного апарату клітини, мітохондріальної дисфункції, зниження синтезу АТФ, порушення роботи Na, K-АТФази. А збільшення рівня ОГ, яке пов'язане з виснаженням пулу ВГ, здатне викликати глутатіонілювання редокс-чутливих білків з ферментативною та рецепторною функцією, білків, які забезпечують сигнальну трансдукцію. Таким чином, ОГ в нейроні через активацію факторів транскрипції AP-1, NF-kB, Bcl-2, p53, індукує запуск каскаду ефекторних каспаз, що неминує призводить до збільшення числа нейронів, які вступили в апоптоз [10].

Тенденцію подібну зниженню ВГ і Г-S-T починаючи з 15 хвилини ми реєстрували і у відношенні активності ключових ферментів глутатіонової системи глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази. Зниження активності ГР на 65% на 60 хвилину інкубації поряд зі зниженням продукції НАДФН в пентозофосфатному циклі ще більше збільшує дефіцит ВГ через неможливість його ресинтезу. Зниження активності ГПО на 77% в порівнянні з інтактними нейронами на 60 хвилині інкубації може служити раннім маркером нейротрофічної

дисфункції нейрона (табл.1) [11]. До того ж, згідно літературних даних, ГПО бере активну участь у знешкодженні пероксинітрита і розщепленні нітрозотіолів, що в умовах дефіциту ферменту підвищує зміст першого і знижує біодоступність оксиду азоту, що в умовах нітрозативного стресу ще більше погіршує ситуацію [12]. Доказом останнього служить зазначене нами підвищення рівня нітротирозину в суспензії нейронів на 70,7% ( $p < 0,05$ ) на 60 хвилині інкубації (табл. 1).

Зсув ТДР, порушення в роботі глутатіон-пов'язаних ферментів, посилення процесів нітрозативного стресу призводять до зміни синтезу компонентів ендогенної цитопротекції – HSP<sub>70</sub> білків. Введення в інкубаційне середовище CDNB викликало неоднозначні зміни в змісті HSP<sub>70</sub>. Так на 15 хвилині інкубації ми реєстрували зростання вмісту білка на 28,1% в порівнянні з інтактною суспензією нейронів, що визначає функцію HSP<sub>70</sub> як білка шаперона, і свідчить про активацію резервно-адаптаційних механізмів захисту нейрона. Далі, починаючи з 30 хвилини інкубації, ми відзначали падіння вмісту шаперона. А максимальна втрата зареєстрована нами на 60 хвилині інкубації (на 73,4%,  $p < 0,05$ ) у порівнянні з 15 хвилиною інкубації, що свідчить про зрив адаптаційно-приспосувальних механізмів захисту нейрона (табл.1).

На підставі отриманих даних були розраховані коефіцієнти кореляції. Нами встановлено, що низький рівень ВГ безпосередньо корелював з низьким рівнем HSP<sub>70</sub> в нейрональній суспензії (коефіцієнт множинної кореляції Спірмена  $R = 0,83773$ ) (рис.1). Нами також було визначено тісний негативний кореляційний зв'язок між HSP<sub>70</sub> і нітротирозином (коефіцієнт множинної кореляції Спірмена  $R = -0,8681$ ) (рис.2).

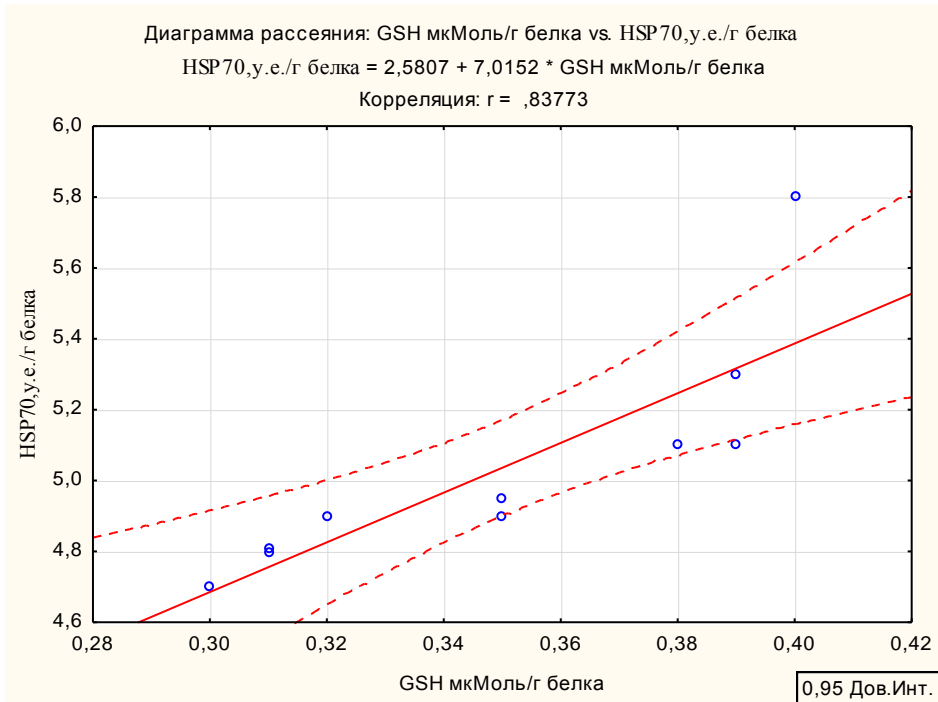


Рис. 1. Кореляційна залежність між рівнем ВГ і HSP70 в умовах депривації системного рівня глутатіону.

Все вище викладене підтверджено 3D графіком залежності відновленого глутатіону, нітритирозину і білка –шаперона HSP70 (рис.3).

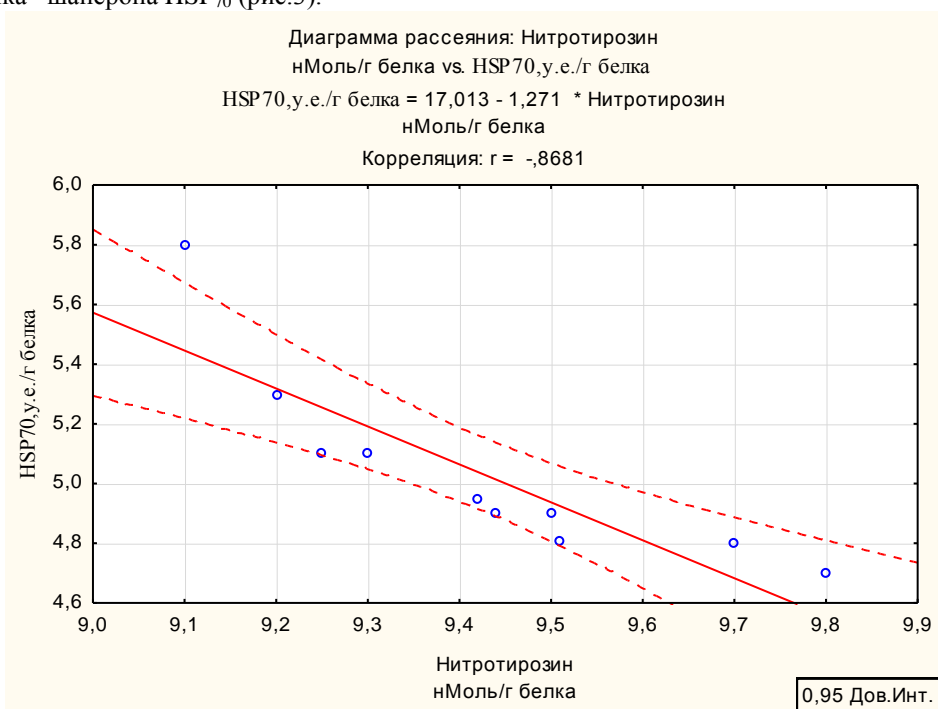


Рис. 2. Кореляційна залежність між рівнем нітротирозина і HSP70 в умовах депривації системного рівня глутатіону.

3М Графики поверхностей для Нитротирозин нМоль/г белка и HSP70, у.е./г белка и GSH мкМоль/г белка

Таблица данных 84 3v\*11с

Нитротирозин нМоль/г белка = Расстояние взвешенных наименьших квадратов

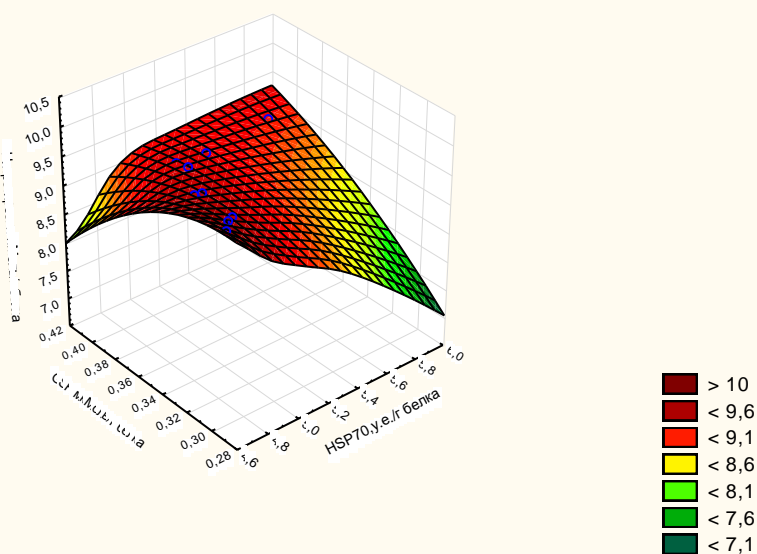


Рис. 3. Зв'язаність змін рівнів ВГ і HSP<sub>70</sub> з рівнем нітротирозину в умовах депривації системного рівня глутатіону

З метою фармакологічної корекції описаних патологічних змін нейрона нами *in vitro* був використаний модулятор ТДС - селеназа, який вносили в концентрації ( $10^{-5}$ М) до суспензії нейронів за 15 хвилин до внесення CDNB. Інтегральним показником ефективності застосування селенази є його зда-

тність підвищувати рівень відновленої форми глутатіону в суспензії нейронів з CDNB. Ми спостерігали статистично значущі зміни в рівні відновленого глутатіону. Так, селеназа підвищувала рівень ВГ на 136%, в порівнянні з контрольною суспензією нейронів (табл.2)

Таблиця 2

Вплив селенази на рівень біохімічних маркерів при депривації глутатіонової ланки ТДС *in vitro* (60 хв. спостереження) ( $M \pm m$ ; Q50,(Q25;Q75), n = 10)

Показники	Інтактна суспензія нейронів	Суспензія нейронів з додаванням CDNB (80мкМ) (контроль)	Суспензія нейронів з додаванням CDNB+ селеназа ( $10^{-5}$ )	Суспензія нейронів з додаванням CDNB+ тіотріазолін ( $10^{-5}$ )
1	2	3	4	5
нітротирозин, нм/гтканини	5,52±0,77 5,5 (5,4÷5,7)	9,42±0,43** 9,43 (9,3÷9,5)	5,62 ± 0,66*# 5,7 (5,4÷5,8)	6,10±0,64* 6,1 (5,6÷6,6)
ВГ, мкм/ г білка	3,68±0,34 3,69 (3,4÷3,9)	0,32±0,15** 0,35 (0,31÷0,39)	1,18 ± 0,27* 1,19 (1,10÷1,2)	1,24 ± 0,15* 1,24 (1,21÷1,28)
ОГ, мкм/ г білка	0,112±0,04 0,112 (0,092÷0,132)	0,330±0,07** 0,332 (0,30÷0,34)	0,224±0,09* 0,224 (0,21÷0,24)	0,167±0,07* 0,167 (0,147÷0,187)
ГПО, мкм/хв.*Г білка	30,9± 2,9 30,4 (28,8÷30,9)	7,1±1,54** 7,3 (7,0÷7,5)	15,7±2,19*# <sup>3</sup> 15,5 (15,0÷15,9)	10,0±1,81* 10,1 (9,9÷10,1)
ГР,мкм/ хв.*Г білка	14,6±0,32 14,4 (13,9÷14,8)	6,2 ± 0,56** 6,2 (6,2÷6,5)	9,6 ± 0,85* 10,1 (9,0÷10,6)	5,3±0,39 5,5 (4,7÷5,9)
Г-S-T мкм/ хв.*Г білка	18,50±0,26 18,4 (18,2÷18,8)	8,91±0,88** 8,8 (8,5÷9,2)	16,77±0,26*# 16,4 (16,3÷16,8)	14,99±1,0* 14,9 (14,4÷15,6)
HSP <sub>70</sub> , у.о./гбілка	14,81±0,43 14,8 (14,4÷14,9)	7,00±0,62** 6,9 (6,8÷7,1)	9,45±0,58* 9,7 (9,3÷9,9)	10,00± 0,47* 10,0 (9,7÷10,2)

Примітки: р–рівень статистичної значущості при порівнянні виборок за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA(критерій Краскела-Уолліса),\*– $p \leq 0,05$  відповідно до контрольної групи, \*\*– $p \leq 0,05$  відповідно до ЛО групи, #– $p \leq 0,05$  відповідно до групи, яка отримувала тіотриазолін, <sup>2</sup>– $p \leq 0,05$  відповідно до групи, яка отримувала селеназу.

Підвищення рівня ВГ відбувалося на тлі відновлення активності глутатіон-залежних ферментів: Г-S-T (селеназа 88,2%,  $p < 0,05$ ), ГР (селеназа 88,2%), ГПО (селеназа 121,1%,  $p < 0,05$ ;) в порівнянні з контрольною суспензією нейронів.

Нормалізація функціонування ТДС відбувалася на тлі зниження глутатіону окисненого під дією селенази на 51,5% ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з контролем.

Біохімічними дослідженнями встановлено, що введення в інкубаційне середовище селенази ( $10^{-5}$ М) викликало суттєве зниження проявів нітрозативного стресу, на що вказує зниження вмісту нітротирозину на 40,33% відповідно в порівнянні з контролем (табл. 2).

Позитивний вплив щодо механізмів ендогенної нейропротекції проявлялося в підвищенні рівня HSP<sub>70</sub> білка під дією селенази на 35% відповідно по відношенню до контролю.

Важливо відзначити, що підвищення рівня ВГ, HSP<sub>70</sub> і зниження нітротирозину та ОГ в суспензії нейронів преінкубованих з препаратом порівняння тіотриазоліном виявилися статистично значущими ( $p < 0,05$ ).

Виходячи з отриманих в ході дослідження даних випливає, що реалізація нейропротективної дії селенази в умовах нейродеструкції, викликаної високими дозами CDNB, пов'язана з їх позитивним впливом на компоненти ендогенної нейропротекції (HSP<sub>70</sub>) за допомогою відновлення ТДР і нормалізації функціонування глутатіон-залежних ферментів. Селеназа запобігає окисненню SH-груп цистеїну або відновлюють S-S - зв'язки білків, ферментів, факторів транскрипції, які зазнали впливу токсичних доз CDNB. Це попереджає виникнення незворотних структурних та функціональних пошкоджень біологічних мембран і забезпечує адекватне функціонування рецепторного апарату нейрона і регулює процеси сигнальної трансдукції.

Підвищення рівня ВГ під дією селенази можна віднести на рахунок її здатності грати роль «паски» вільних радикалів та регуляції активності генів відповідальних за синтез ферментів ГПО і тіоредоксинредуктази.

Отримані дані про позитивний вплив селенази на систему глутатіону, як компонента ендогенної нейропротекції, збігаються з результатами досліджень, спрямованих на вивчення нейропротективного ефекту тіолвмісних препаратів, насамперед N-ацетил-L-цистеїну (в подальшому NAC), за умов хронічної алкогольної інтоксикації (Кучер Т.В., 2018). В них доведено, що 30-денне застосування NAC, одночасно з моделюванням хронічної алкогольної інтоксикації, нормалізує співвідношення iNOS / nNOS в головному мозку тварин, знижує рівень NO, нітротирозину і нітритів, підвищує активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, збільшує вміст відновленого глутатіону, що на тлі

зниження рівня нітротирозину сприяє підвищенню стійкості нейрона до нітрозативного стресу. Враховуючи позитивний ефект застосування NAC за умов хронічної алкогольної інтоксикації на стан селенвмісного ферменту глутатіонпероксидази (GPx), можна припустити певний синергізм дії селену та NAC, беручи до уваги результати досліджень Emonet N. та співавт. (1997), якими доведено наявність позитивного ефекту комбінованого застосування NAC і Se для захисту клітин проти шкідливої дії ультрафіолетового опромінення [13]. Окрім цього, Yaçın S. та співавт. (2008) довели протективний ефект комбінованого застосування NAC і Se при токсичному ураженні печінки ацетамінофеном [14]. Дослідженнями Jiang Y. та співавт. (2013) виявлено підвищення рівня Hsp70 при застосуванні NAC, що свідчить про посилення захисту клітин від стрес-індукованого апоптозу за рахунок зменшення протеотоксичності і зниження рівня неправильно згорнутого білка [15]. Подібний ефект при застосуванні селенази може також свідчити про можливий синергізм дії селену та NAC

Отже, NAC, поряд із селеном, можуть бути синергічно залучені до окислювально-відновного циклу тіолових груп в клітині і, за допомогою цього, впливати не тільки на регуляцію окисно-відновного стану клітини, але й на внутрішньоклітинну і міжклітинну передачу сигналу.

**Висновок.** Таким чином, нормалізація функціонування системи глутатіону обумовлює стабільну активність компонентів ендогенної нейропротекції HSP70 білків [1,8,9] в умовах нейродеструкції викликаної CDNB і на тлі позитивної фармакологічної модуляції ТДС досліджуваними препаратами.

### Література

1. Беленичев И.Ф. Нейропротекция и нейропластичность/ И.Ф. Беленичев, В.И.Черний, Е.А. Нагорная [и др.] - К.: Логос, 2015. 510 с
2. Боровик С. Борьба с инсультом и сосудисто-мозговыми заболеваниями: проблемы, решения, перспективы / С. Боровик // Укр. мед. часопис. 2014. № 6 (104) XI/XII. С. 24–27.
3. Міщенко Т. С. Критерії виходів ішемічного інсульту / Т. С. Міщенко, В. М. Міщенко // Український вісник психоневрології. 2010. Т. 18, вип. 3. С. 95-96.
4. Поліщук М.Є. Про заходи щодо попередження смертності та інвалідності від серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань / М.Є. Поліщук // Нейрон ревю. Інформаційно-образовательный бюллетень клинических нейронаук. 2003. № 5. С. 1-3.
5. Хобзей М.К. Стан неврологічної служби в Україні у 2012 році/ М.К., Хобзей, О.М., Зінченко, М.В. Голубчиков [и др.]. Харків, 2013. 29с.

6. Чекман І.С. Доклінічне вивчення специфічної активності потейційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції: методичні рекомендації / І. С. Чекман [та ін.]. Київ: Юстон, 2016. 80 с.
7. Mahmood T. Western Blot: Technique, Theory, and Trouble Shooting / T.Mahmood, P-Ch. Yang // N. Am. J. Med. Sci. 2012. Vol. 9, N 9. P.429 – 434.
8. Горбачова С.В. Механизмы эндогенной нейропротекции при использовании модуляторов тиол-дисульфидной системы в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения/ С. В. Горбачева, И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко//Фармакологія та лікарська токсикологія. 2016. № 1 (47). С.24-30.
9. Колесник Ю. М. Тиол-дисульфидное равновесие - определяющий фактор резистентности нейронов к нитрозирующему стрессу в условиях ишемии мозга (обзор литературы)/ Ю. М. Колесник, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев[и др.]// Журнал НАМН України. 2013. Т.19, №1. С. 3-11.
10. Рязанцева Н.В. Система глутатиона участвует в регуляции апоптоза опухолевых клеток/ Н.В. Рязанцева, О.Л. Носарева, Е.А.Степовая[и др.]// Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т 13, № 5. С. 73 -78.
11. Матейкович П.А. Глутатионпероксидаза как фермент системы антиоксидантной защиты клеток/ П. А. Матейкович // Международный научный журнал. 2016. Т.3, № 6. С.21-24.
12. Bhowmick D. Highly efficient glutathione peroxidase and peroxiredoxin mimetics protect mammalian cells against oxidative damage/ D. Bhowmick, S. Srivastava, P. D'Silva [et al.]//Angew Chem Int Ed Engl. 2015. V.54, № 29. P.8449-8453.
13. Emonet N. Thiols and selenium: protective effect on human skin fibroblasts exposed to UVA radiation/ N. Emonet, M.T. Leccia, A. Favier [et al.]// Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, V. 40, Issue 1. P.84-90.
14. Yalçın S. Synergistic action of sodium selenite and N-acetylcysteine in acetaminophen-induced liver damage/ S. Yalçın, A. Bilgili, I. Onbasilar [et al.]// Hum. Exp. Toxicol. 2008. V.27, №.5. P.425-429.
15. Jiang Y. N-Acetylcysteine blunts proteotoxicity in a heat shock protein-dependent manner/ Y. Jiang, J.L. Rumble, A.M. Gleixner [et al.]//Neuroscience, 2013. V. 255. P.19-32.