

С.А. Таланов, В.Ф. Сагач

Антиоксиданти пригнічують розвиток експериментального геміпаркінсонізму у щурів

Исследовалось влияние антиоксидантов: тролокса, мелатонина и коэнзима Q₁₀ на развитие дегенерации дофаминергических нейронов черной субстанции левого полушария под действием нейротоксина 6-гидроксидофамина. О степени одностороннего разрушения nigro-стриатной дофаминергической системы судили по интенсивности поведенческой асимметрии, индуцированной апоморфином. В ответ на системное введение этого агониста дофаминовых рецепторов животные совершали ротационные движения в контралатеральную по отношению к денервированному полушарию сторону. Все исследованные антиоксиданты в той или иной степени уменьшали вызванную 6-гидроксидофамином гибель нейронов: Q₁₀ примерно в два раза, тролокс в пять, а мелатонин в семь раз. Нейропротекторное действие тролокса, мелатонина и коэнзима Q₁₀ по мнению авторов связано с их способностью блокировать открывание митохондриальных пор и развитие процесса апоптотической гибели нервных клеток. Делается вывод о важной роли оксидативного стресса в развитии апоптоза дофаминсинтезирующих нейронов и возможности использования исследованных антиоксидантов для предотвращения их гибели.

ВСТУП

Хвороба Паркінсона (ХП) – одне з найбільш розповсюджених нейродегенеративних захворювань. Причиною цієї патології є масова загибель дофамінергічних нейронів компактної частини чорної субстанції і, як наслідок, дефіцит дофаміну (ДА) у неостріатумі.

Відомо, що ДА, порівнянно з іншими катехоламінами, найлегше піддається ферментативному окисненню й аутоокисненню. При цьому відбувається утворення ендогенних токсинів і посилення генерації реактивних форм кисню [13]. Інтенсифікація утворення вільних радикалів при дії додаткових пошкоджувальних факторів суттєво збільшує вірогідність загибелі ДА-ергічних клітин [20]. Дії вільних радикалів до певної міри ефективно протистоїть антиоксидантна система. Збій у її роботі та нестача деяких антиоксидантних ферментів є однією з вагомих причин смерті нейронів

при ХП. Так, у дослідженнях мозку померлих хворих на паркінсонізм показано значне зниження вмісту глутатіону у чорній субстанції [19]. Розвиток окисного стресу при ХП і його роль у пошкодженні клітинних мембран, органел і нуклеїнових кислот ДА-синтезувальних нейронів показана і на моделі паркінсонізму, індукованого 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідроперидином [22]. І хоча немає підстав вважати, що продукти вільнорадикального окиснення є індуктором апоптозу нігральних нейронів, а не наслідком інших пошкоджувальних агентів [17], оксидативний стрес, вірогідно, є ключовим фактором пошкодження і загибелі нервових клітин [4].

В експерименті однобічну загибель ДА-ергічних нейронів чорної субстанції у щурів моделюють внутрішньомозковою ін'єкцією селективного нейротоксину 6-гідроксидофаміну (6-ГОДА). Цей токсин може утворюватися в організмі у природних умовах через аутооксидацию ДА. Його було

знайдено у тканинах мозку [16] і крові [10] пацієнтів з ХП. Таким чином, 6-ГОДА, ймовірно, можна розглядати як важливий ендогенний патогенетичний фактор розвитку ХП. Основною причиною загибелі ДА-синтезувальних клітин під дією цього нейротоксину також є вільнорадикальне окиснення [26].

Ступінь однобічної дегенерації ДА-ергічної системи під дією 6-ГОДА легко виявляється за допомогою поведінкового тесту. Загибель понад 90 % ДА-ергічних нігральних клітин (характерно для пацієнтів з виразною клінічною картиною ХП) у тварин з однобічним руйнуванням чорної субстанції проявляється у вигляді інтенсивних ротаційних рухів у відповідь на системне введення агоніста ДА-рецепторів апоморфіну. У наших численних експериментах ін'єкція 6-ГОДА супроводжувалася розвитком дегенерації значної кількості нейронів чорної субстанції і проявом відповідної поведінкової асиметрії у 42 % щурів з введенням нейротоксину. Зменшення цього показника під впливом будь-яких факторів може свідчити про їх протекторний ефект.

Метою нашої роботи було дослідити можливість попередження загибелі ДА-синтезувальних нейронів чорної субстанції, викликаній нейротоксином 6-ГОДА, через зменшення оксидативного стресу за допомогою антиоксидантів: тролоксу, мелатоніну та коензиму Q₁₀.

МЕТОДИКА

Експерименти виконано на тримісячних щурах-самцях лінії Вістар-Кіото масою 200–250 г., яких розділили на 4 групи.

У тварин I (контрольної) групи (n=197), однобічне пошкодження ДА-ергічних нейронів чорної субстанції викликали стереотаксичною ін'єкцією 8 мкг 6-ГОДА ("Sigma", США) у лівий висхідний латеральний пучок переднього мозку. Токсин розчиняли у 4,0 мкл фізіологічного розчину з додаван-

ням 0,1%-ї аскорбінової кислоти як стабілізатора, що гальмує окиснення 6-ГОДА. За 30 хв до мікроін'єкції нейротоксину внутрішньоочеревинно вводили 40 мг/кг паргліліну ("Sigma", США), що пригнічує метаболічні перетворення 6-ГОДА моноамінооксидазою, і 25 мг/кг дезипраміну ("Sigma", США), що блокує захоплення нейротоксину норадренергічними клітинами. Усі вказані маніпуляції проводили під нембуталовим наркозом (50 мг/кг, внутрішньоочеревинно, "Sigma", США).

Через тиждень після введення 6-ГОДА у тварин вивчали циркуляторні рухи у бік, контралатеральний відносно півкулі, у яку вводили токсин. Подібну моторну активність викликали системним введенням апоморфіну (0,5 мг/кг, внутрішньоочеревинно, "Sigma", США). Інтенсивність таких ротаційних рухів вказувала на ступінь дегенерації ДА-ергічної нігро-неостріатної системи [37].

Тваринам II групи (n=25) 6-ГОДА вводили так само, як і у контрольній групі, але за 10 хв до і через 4 год після введення токсину проводили ін'єкції тролоксу (10 і 5 мг/кг відповідно, внутрішньоочеревинно, "Sigma", США).

Щурам III групи (n=16) за 10 хв до мікроін'єкції нейротоксину вводили мелатонін (10 мг/кг, внутрішньоочеревинно, "Sigma", США).

Тварини IV групи (n=28) протягом 30 діб до і 7 діб після ін'єкції 6-ГОДА отримували щодобово з їжею по 10 мг/кг коензиму Q₁₀ ("Natures Sunshine Products, Inc", США).

Результати статистично обробляли з використанням критерію χ^2 .

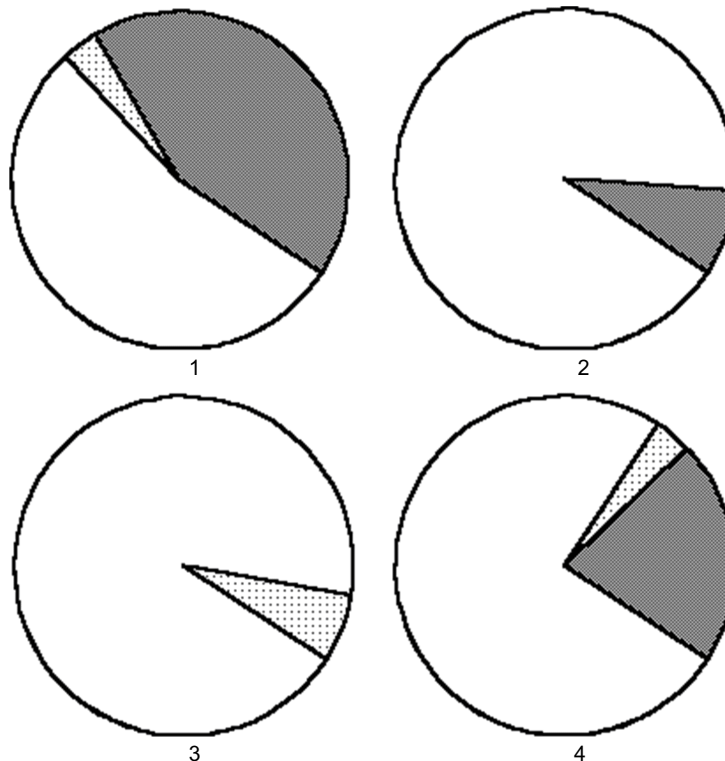
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У 84 (42,6 %) тварин контрольної групи при системному введенні апоморфіну спостерегались інтенсивні циркуляторні рухи з частотою понад 180 обертів за 30 хв у бік, протилежний півкулі, що підлягала дії

6-ГОДА. В 7 тварин (3,6 %) моторна активність у відповідь на ін'єкцію агоніста ДА рецепторів була незначною. А 106 (53,8 %) щурів взагалі не відповідали ротаціями на системне введення ДА-міметика (рисунок, 1). Згідно з нашими попередніми морфологічними дослідженнями, у цих тварин ДА-синтезувальні клітини чорної субстанції лівої півкулі були зруйновані в середньому на 96, 86 і 44 % відповідно [37].

Таким чином, в 42,6 % тварин контрольної групи ін'єкція 6-ГОДА призводила до значної (понад 90 %), дегенерації нігрозстріатної ДА-ергічної системи. У дослідних групах використання антиоксидантів значно зменшувало число тварин з масовою загибеллю ДА-синтезувальних нейронів чорної субстанції під дією 6-ГОДА.

Так, у II групі тварин, що отримали тролокс, лише 2 щура (8,0 %; $P < 0,01$ порівнянно з контролем, див. рисунок, 2) відповідали інтенсивними циркуляторними рухами на системне введення апоморфіну. Решта тварин не проявляли поведінкової асиметрії. Як відомо, тролокс є водорозчинною формою вітаміну Е. Цей вітамін відіграє в організмі низку важливих функцій: пригнічує активність протеїнкінази С і 5-ліпоксигенази та проліферацію клітин, агрегацію тромбоцитів і адгезію моноцитів активує протеїнфосфатазу 2А та діацилглицеролкінази [11]. Вітамін Е збільшує стійкість організму до токсинів і тканинних ушкоджень, його дефіцит підвищує чутливість клітинних мембран до перекисного окиснення. Крім того токоферол – найбільш



Відносна кількість тварин з експериментальним паркінсонізмом у контрольній групі (1), з попереднім введенням тролоксу (2), мелатоніну (3) та коензиму Q_{10} (4). Темний сектор – кількість тварин з інтенсивними циркуляторними рухами при введенні апоморфіну (відповідає дегенерації дофаміну (ДА)-ергічних нейронів чорної субстанції лівої півкулі в середньому на 96 %); крапчастий сектор – відсоток тварин з незначною реакцією на введення апоморфіну (відповідає дегенерації ДА-ергічних нейронів приблизно на 86 %); білий сектор – відсоток тварин без геміпаркінсонізму (дегенерація ДА-ергічних нейронів приблизно на 44 %)

важливий інгібітор вільнорадикальних реакцій ПОЛ, найважливіший фактор антиоксидантного захисту мембран і ліпопротеїнів [28]. Вітамін Е реалізує свою високу антиоксидантну активність, насамперед за допомогою перехоплення ліпідного пероксильного радикала, причому одна молекула токоферолу здатна нейтралізувати два пероксильних радикала, обірвавши тим самим відразу два ланцюги ПОЛ [40]. Цей вітамін активує також фосфоліпазу А2 і, таким чином, допомагає усуненню наслідків ПОЛ. І хоча з іншими реактивними формами кисню токоферол реагує слабо, він безпосередньо регулює їх продукцію у дихальному ланцюзі мітохондрій [14]. В останні роки проявляється великий інтерес до створення синтетичних аналогів токоферолу зі скороченим бічним ланцюгом. Показано, що його розчинні форми, у тому числі тролокс, мають більш активну антиоксидантну активність, ніж α -токоферол. Усе це пояснює ефективну нейропротекторну дію тролоксу у наших експериментах.

У III групі лише одна тварина (6,3 %; $P < 0,01$, див. рисунок, 3) відповідала незначними ротаціями на ін'єкцію ДА-міметика. Показано, що мелатонін відіграє важливу роль нейроендокринного регулятора, координуючи як окремі фізіологічні функції, так і життєдіяльність організму в цілому. Крім того, він вважається одним з найсильніших поглиначів ендогених вільних радикалів. Мелатонін є навіть більш потужним інгібітором гідроксильних радикалів, ніж добре відомий їх поглинач глутатіон [33, 34]. Крім того, він поглинає супероксидний аніон, сингалетний кисень, пероксинітрил і оксид азоту [33, 35]. Більше того, мелатонін підвищує вміст мРНК для супероксиддисмутази і активність таких антиоксидантних ферментів, як глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза і глюкозо-6-фосфатдигідрогеназа, тим самим збільшуючи свої антиоксидантні властивості [21, 35]. Доведена локалізація мелатоніну

не лише у цитоплазмі, але також й у ядрах клітин [27]. Встановлено, що цей моноамін зберігає макромолекули (білки, жири, ядерну та мітохондріальну ДНК) від окисного пошкодження в усіх субклітинних структурах. Тому мелатонін так ефективно попереджав 6-ГОДА-викликану дегенерацію ДА-ергічних нейронів у наших дослідках.

У IV групі тварин, що отримали коензим Q_{10} , було 6 щурів (21,4 %) з інтенсивними і 1 тварина (3,6 %) з незначними циркуляціями, які були викликані агоністом ДА-рецепторів ($P < 0,05$, див. рисунок, 4). Відомо, що убіхінон відіграє ключову роль у життєдіяльності клітини як кофермент оксидоредуктазних ферментних (сукцинат- Q -редуктазної, НАДН- Q -редуктазної і цитохром- c - Q -оксидазної) систем електронно-транспортного ланцюга мітохондрій. І хоча основна частина убіхінону зосереджена у мітохондріях, він є також у ядрах і ендоплазматичному ретикулумі, а у невеликих кількостях – у апараті Гольджі й лізосомах [3]. Інша його важлива властивість – функціонування як антиоксиданта. Він має високу антиоксидантну активність, утворюючи буферну редокс-систему убіхінол–убіхінон [18]. Q_{10} – єдиний жиророзчинний антиоксидант, для регенерації якого в організмі існують спеціальні ферментні системи [1, 2, 6, 15]. Відновлена форма убіхінону – убіхінол також є активним антиоксидантом, причому у клітинах до 70 % цього коферменту може знаходитись у відновленій формі [6]. При цьому убіхінол – значно більш ефективний антиоксидант, ніж убіхінон. Крім того, цей коензим у мембранах і ліпопротеїнах відновлює α -токоферол. Менша нейропротекторна дія Q_{10} порівнянно з іншими антиоксидантами у наших дослідках пов'язана, вірогідно, з тим, що у тканинах щурів, на відміну від інших досліджених ссавців, він не є основним убіхіноном: 90 % припадає на Q_9 [1]. Іншим можливим поясненням може бути необхідність досить тривалого часу

для досягнення адекватного вмісту цього коензиму у тканинах. Через місяць прийому препарату, як правило, спостерігається лише початковий ефект, а максимальний – після 6 міс його застосування [31].

Показано, що загибель нейронів при ХП відбувається переважно через апоптоз [25, 29, 30, 39]. Роль апоптозу у механізмах загибелі нігро-стріатних ДА-ергічних клітин при моделюванні ХП була показана і у дослідах з індукцією селективної нейродегенерації цих нейронів під впливом 6-ГОДА [38]. Механізм патогенної дії 6-ГОДА пов'язаний з продуктами його окиснення у нейроплазмі клітин, у результаті чого утворюються ендogenous токсини і реактивні форми кисню. Встановлено, що цей нейротоксин викликає загибель нейронів саме за допомогою індукції вільнорадикального окиснення [29, 30]. Відомо, що ключову роль у розвитку апоптозу відіграють мітохондрії, які є як основним генератором вільних радикалів, так і головною мішенню їх патогенної дії. Саме вільні радикали призводять до відкриття мітохондріальних пор [23, 41], через які з мітохондрій у цитозоль виходить цитохром *c*, що активує цитоплазматичні протеолітичні білки (каспази) [24]. Це призводить до опосередкованого каспазами посиленого протеолізу клітинних білків, що відіграє значну роль у розвитку апоптозу.

Відомо також, що антиоксиданти здатні попереджати смерть клітин, що спричинена дією різних токсинів на білки мітохондріальної пори [32]. Показано безпосередній пригнічувальний вплив тролоксу, мелатоніну і Q_{10} на пори мітохондрій [7, 9, 36, 41]. Встановлено, що в основі протекторної дії цих оксидантів на постреперфузійні порушення функції серця також лежить попередження відкриття мітохондріальних пор [5, 7, 8].

Таким чином, усі антиоксиданти, що ми використовували у своїй роботі, гальмували розвиток нейродегенерації та виник-

нення геміпаркінсонізму, вірогідно, перш за все, інгібуванням мітохондріальних пор. При цьому найбільший нейропротекторний ефект показав мелатонін – потужний поглинач вільних радикалів. Результати наших досліджень підтверджують роль оксидативного стресу у процесі загибелі ДА-синтезувальних нейронів чорної субстанції під дією 6-ГОДА.

Автори висловлюють подяку компанії “NSP” і особисто Пономарьовій О.Л. за люб'язно наданий препарат Q_{10} .

S.A. Talanov, V.F. Sahach

ANTIOXIDANTS PREVENT EXPERIMENTAL HEMIPARKINSONISM IN RATS

We studied the influence of antioxidants (trolox, melatonin and coenzyme Q_{10}) on 6-hydroxydopamine-induced degeneration in the substantia nigra dopaminergic neurons from the left brain hemisphere. In rats, the level of unilateral degeneration of nigrostriatal dopaminergic system was estimated on the base of an intensity of rotation movements which were contralateral to denervated hemisphere and resulted from systemic injections of a dopamine receptor agonist apomorphine. It has been shown that all tested antioxidants reduced a number of animals with apomorphine-induced behavioral asymmetry in a different degree: coenzyme Q_{10} reduced it twofold, trolox – fivefold and melatonin – sevenfold. We suggest that a neuroprotective effects of trolox, melatonin and coenzyme Q_{10} are associated with their ability to block the mitochondrial pore openings in the nervous cells under exploration, and this is the way to prevent apoptotic death. An oxidative stress has been proved to take part in the apoptosis in dopamine-producing neurons in the substantia nigra, and tested antioxidants have been shown to be effective in preventing neurodegeneration.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Донченко Г.В. Биохимия убихинона /Q/. – К.: Наук. думка, 1988. – 240 с.
2. Донченко Г.В., Кучменко О.Б., Петухов Д.М. Біохімічні властивості і функціональна роль убихінону (Q). Практичні аспекти застосування // Укр. біохім. журн. – 2005. – 70, № 5. – С. 24–36.
3. Запрометов М.Н. Фенольные соединения. – М.: Наука, 1993.
4. Крьюжановский Г.Н., Никушин Е.В. и др. Перекисное окисление липидов у больных болезнью Паркинсона // Пробл. старения и долголетия – 1993. – № 1. –

- С. 47–50.
5. Надточій С.Н., Шиманская Т.В., Сагач В.Ф. Предупреждение постреперфузионных нарушений функции сердца с помощью мелатонина // Архив клин. и эксперим. медицины. – 2003. – **12**, № 1. – С. 71–72.
 6. Побежимова Т.П., Войникова В.К. Биохимические и физиологические аспекты функционирования убихинона // Биол. мембраны. – 1999. – **16**, № 5. – С. 485–491.
 7. Сагач В.Ф., Вавілова Г.Л., Рудик О.В., Добровольский Ф.В., Шиманська Т.В. Інгібування мітохондріальної пори як один із механізмів кардіопротекторної дії коензиму Q₁₀ // Фізіол. журн. – 2007. – **53**, № 4. – С. 34–41.
 8. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.Н. Попередження постреперфузійних порушень серця та неефективного використання кисню за допомогою інгібіторів мітохондріальної пори // Там само. – 2002. – **48**, № 6. – С. 3–9.
 9. Andrabi S.A., Sayeed I., Siemen D. et al. Direct inhibition of the mitochondrial permeability // *FASEB J.* – 2004. – **18**, №7. – P. 869–871.
 10. Andrew R., Watson D.G., Best S.A. et al. The determination of hydroxydopamines and other trace amines in the urine of parkinsonian patients and normal controls // *Neurochem. Res.* – 1993. – **18**. – P. 1175–1177.
 11. Azzi A., Aratri E., Boscoboinik D. et al. Molecular basis of alpha-tocopherol control of smooth muscle cell proliferation // *Biofactors.* – 1998. – **7**, №1–2. – P. 3–14.
 12. Cassarino D.S., Bennet J.P. Jr. An evaluation of the role of mitochondria in neurodegenerative disease: mitochondrial mutations and oxidative pathology protective nuclear responses, and cell death in neurodegeneration // *Brain Res. Brain Res. Rev.* – 1999. – **29**. – P. 1–25.
 13. Chiueh C.C., Krishna G. et al. Intracranial microdialysis of salicylic acid to detect hydroxyl radical generation through dopamine autooxidation in the caudate nucleus: effect of MPP⁺ // *Free Rad. Biol. Med.* – 1992. – **13**. – P. 581–583.
 14. Chow C.K., Ibrahim W., Wei Z., Chan A.C. Vitamin E regulates mitochondrial hydrogen peroxide generation // *Free Radic. Biol. Med.* – 1999. – **27**, № 5–6. – P. 580–587.
 15. Crane F.L. Biochemical functions of coenzyme Q10 // *J. Amer. Coll. Nutr.* – 2001. – **20**, № 6. – P. 591–598.
 16. Curtius H.C., Wolfensberger M., Steinmann B. et al. Mass fragmentography of dopamine and 6-hydroxydopamine. Application to the determination of dopamine in human brain biopsies from the caudate nucleus // *J. Chromatogr.* – 1974. – **99**. – P. 529–540.
 17. Foley P., Riederer P. Influence of neurotoxins and oxidative stress on the onset and progression of Parkinson's disease // *J. Neurol.* – 2000. – **247**. – Suppl. 2. – P. II/82–II/94.
 18. Frei B., Kim M.C., Ames B.N. Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1990. – **87**, № 12. – P. 4879–4883.
 19. Han J., Cheng F.C., Yang Z., Dryhurst G. Inhibitors of mitochondrial respiration, iron (II), and hydroxyl radical evoke release and extracellular hydrolysis of glutathione in rat striatum and substantia nigra: potential implication to Parkinson's disease // *J. Neuroche.* – 1999. – **73**. – P. 1683–1695.
 20. Jenner P., Olanow C.W. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease // *Neurology.* – 1996. – **47**, № 6, Suppl. 3. – P. 161–170.
 21. Kaul N., Siveski-Iliskovic N., Thomas T.P. et al. Probucol improves antioxidant activity and modulates development of diabetic cardiomyopathy // *Nutrition.* – 1995. – **11**, № 5, Suppl. – P. 551–554.
 22. Langston J.W. MPTP neurotoxicity: an overview and characterization of phases of toxicity // *Life Sci.* – 1985. – **36**. – P. 201–206.
 23. Leeuwenburg C., Phaneuf S. Cytochrom c release from mitochondria in the aging heart: a possible mechanism for apoptosis with age // *Amer. J. Physiol. Reg. Int. Comp. Physiol.* – 2002. – **282**. – P. R423–R430.
 24. Liu X., Kim C.M., Yang J. et al. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for ATP and cytochrome C // *Cell.* – 1996. – **86**. – P. 147–157.
 25. Marsden C.D., Olanow C.W. The causes of Parkinson's disease are being unraveled and rational neuroprotective therapy is close to reality // C.W. Olanow., P. Jenner eds. *Beyond the decade of brain.* – Kent: Wells Medical Limited. – 1998. – **3**. – P. 365–375.
 26. Mayo J.C. Sainz R.M. Uria H. Melatonin prevents apoptosis induced by 6-hydroxydopamine in neuronal cells: implications for Parkinson's disease // *J. Pineal. Res.* – 1998. – **24**, № 3. – P. 179–192.
 27. Menedez-Pelaez A., Reiter R.J. Subcellular localization of melatonin: evidence suggests primarily a nuclear location // *Ibid.* – 1993. – **15**. – P. 59–69.
 28. Meydani S.N., Beharka A.A. Recent developments in vitamin E and immune response // *Nutr Rev.* – 1998. – **56**, № 1 (Pt 2). – P. S49–S58.
 29. Moshizuki H., Goto G., Mori H., Mizuno Y. Histochemical detection of apoptosis in Parkinson's disease // *J. Neurol. Sci.* – 1996. – **120**. – P. 120–123.
 30. Moshizuki H., Mori H., Mizuno Y. Apoptosis in neurodegenerative disorders // *J. Neural. Transm. Suppl.* – 1997. – **50**. – P. 125–240.
 31. Overvad K., Diamant B., Holm L. Coenzyme Q₁₀ in health and disease // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 1999. – **53**⁰, № 10. – P. 764–770.
 32. Park T.H., Known O.S., Park S.Y. et al. N-methylated beta-carolines protect PC12 cells from cytotoxic effect of MPP⁺ by attenuation of mitochondrial membrane permeability change // *Neurosci. Res.* – 2003. – **46**, № 3. – P. 349–358.
 33. Reiter R.J., Poeggeller B., Tan D.X. et al. Antioxidant capacity of melatonin: a novel action not requiring a

- receptor // *Neuroendocrin. Lett.* – 1993. – **8**. – P. 103–116.
34. Reiter R.J., Tan D.X., Cabrera J. et al. The oxidant/antioxidant network: role of melatonin // *Biol. Signals Recept.* – 1999. – **8**. – P. 56–63.
35. Rosengurt E. Autocrine loops, signal transduction, and cell cycle abnormalities in the molecular biology of lung cancer // *Curr. Opin. Oncol.* – 1999. – **11**. P. 116–122.
36. Sagach V.F., Scrosati M., Fielding J. et al. The water-soluble vitamin E analogue Trolox protects against ischaemia/reperfusion damage in vitro and ex vivo. A comparison with vitamin E // *Pharmacol. Res.* – 2002. – **45**. – P. 435–439.
37. Talanov S.A., Oleshko N.N., Tkachenko M.N., Sagach V.F. Pharmacoprotective influences on different links of the mechanism underlying 6-hydroxydopamine-induced degeneration of nigro-striatal dopaminergic neurons // *Neurophysiology.* – 2006. – **38**, № 2. – P. 150–156.
38. Tatton W.G., Chalmers-Redman R.M., Ju W.Y., Waida J., Tatton N.A. Apoptosis in neurodegenerative disorders: potential for therapy by modifying gene transcription // *J. Neural Transm. Suppl.* – 1997. – **49**. – P. 245–268.
39. Willner U., Kornhuber J., Weller M. Cell death and apoptosis regulating proteins in Parkinson's disease // *Acta Neuropathol. (Berl.)* – 1999. – **97**. – P. 408–412.
40. Yamauchi R. Free radical scavenging reactions of β -tocopherol during the autooxidation of methyl linoleate in bulk phase // *JAF Chem.* – 1995. – **43**. – P. 1455–1465.
41. Zorov D.B., Filburn C.R., Klotz L.O. et al. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes // *J. Exp. Med.* – 2000. – **192**, № 7. – P. 1001–1014.

In-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
talanov@biph.kiev.ua

Матеріал надійшов до
редакції 11.03.2009