

С.А. Таланов, А.В. Коцюруба, Ю.П. Коркач, В.Ф. Сагач

Окисний стрес у серцево-судинній системі щурів з хронічним дефіцитом церебрального дофаміну

У щурів з різним ступенем односторонньої деструкції дофамінсинтезуючих нейронів середнього мозку за допомогою 6-гідроксидофаміну вивчали рівні генерації радикальних форм кисню (супероксидного аніона і гідроксильного радикала), вміст стабільного пероксиду водню, продукту перекисного окиснення ліпідів (малонового діальдегіду) і низькомолекулярних водорозчинних антиоксидантів (сечовини та сечової кислоти). Ці показники визначали у гомогенаті серця, мітохондріях міокарда, еритроцитах і плазмі крові. Показано, що у щурів з хронічним (3–4 міс) дефіцитом церебрального дофаміну у серцево-судинній системі значно активується процес перекисного окиснення ліпідів і збільшується рівень генерації активних форм кисню. При цьому ступінь окисного стресу залежить від рівня дегенерації нігро-стріатної дофамінергічної системи. Робиться висновок про розвиток окисного стресу в тканинах серцево-судинної системи за умов дефіциту церебрального дофаміну та про важливу роль перекисного окиснення ліпідів і посилену генерацію активних форм кисню у розвитку порушень серцево-судинної системи у щурів з хронічним дефіцитом нігро-стріатного дофаміну.

Ключові слова: дефіцит церебрального дофаміну, серцево-судинна система, активні форми кисню.

ВСТУП

Вільні радикали, у тому числі активні форми кисню (АФК) відіграють важливу, а іноді і вирішальну роль у патогенезі більше ніж ста захворювань, у тому числі серцево-судинних [14, 23]. Практично при всіх хворобах людини спостерігається окисний стрес, який супроводжується пошкодженням тканин. У розвитку останнього особливо велике значення має ушкодження мітохондрій, що супроводжується вивільненням АФК з їхнього електронно-транспортного ланцюга [17]. Окисний стрес має велике значення і у розвитку хвороби Паркінсона (ХП) [13, 15, 16, 21, 29]. В основі патогенезу цього захворювання є вибіркова дегенерація дофамінергічних нейронів середнього мозку і, як наслідок, дефіцит дофаміну (ДА) у стріатумі. Причиною загибелі ДА-синтезуючих клітин є поєднання певних генетичних факторів і

патогенного впливу навколишнього середовища. При цьому розвиток ХП супроводжується активацією вільнорадикального окиснення.

ХП – це насамперед рухова патологія, але надалі вона супроводжується вегетативними розладами, у тому числі ендотеліальною дисфункцією і серцевою недостатністю. Однак у зв'язку з тим, що пацієнтами з ХП, як правило, є люди похилого віку, причиною погіршення функціонального стану їх серцево-судинної системи вважають неспецифічні загальні вікові зміни.

Нещодавно нами на моделі геміпаркінсонізму у щурів було показано, що у молодих тварин з хронічним дефіцитом нігро-стріатного ДА також спостерігається дисфункція ендотелію [8] і порушення скоротливої функції міокарда [6]. Таким чином, можна припустити, що однією з причин серцево-судинних розладів у хворих на ХП, також є недостатність синтезу

© С.А. Таланов, А.В. Коцюруба, Ю.П. Коркач, В.Ф. Сагач

цього нейротрансмітера. З іншого боку, причиною порушення роботи судин і серця, як при ХП, так і за умов експериментального паркінсонізму, може бути патогенний вплив АФК. Тому метою нашої роботи було дослідження утворення АФК у щурів з хронічним дефіцитом церебрального ДА і ролі вільних радикалів у розвитку дисфункції серцево-судинної системи.

МЕТОДИКА

Експерименти були проведені на 6–7-місячних самцях щурів лінії Вістар, яких було поділено на три групи по п'ять тварин у кожній. Інтактні тварини ввійшли до I (контрольної) групи. До II і III груп входили щури з хронічним (3–4 міс) дефіцитом ДА внаслідок односторонньої стереотаксичної ін'єкції у лівий висхідний латеральний пучок переднього мозку селективного нейротоксину 6-гідроксидофаміну. У дослід брали тварин з незначною (у середньому менше ніж 50 % – II група) і суттєвою (понад 90 % – III група) деструкцією нігрозстріатної ДАергічної системи лівої півкулі. Методика ушкодження ДА-синтезуючих клітин чорної субстанції і визначення ступеня односторонньої дегенерації ДАергічної системи нами описана раніше [7].

У гомогенаті серця, мітохондріях міокарда, еритроцитах і плазмі крові, збагаченої лейкоцитами і тромбоцитами, визначали рівні генерації радикальних форм кисню – супероксидного радикал-аніона ($\cdot\text{O}_2^-$), гідроксильного радикала ($\cdot\text{OH}$) і вміст стабільного пероксиду водню (H_2O_2), продукту перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – малонового діальдегіду (МДА) і низькомолекулярних водорозчинних антиоксидантів – сечовини і сечової кислоти.

Інтенсивність генерації $\cdot\text{O}_2^-$ в пробах визначали за окисненням цитохрому *c* у 10 ммоль/л тріс-буфері (рН 7,4), фіксуючи зміни екстинції при довжині хвилі 550 нм після інкубації сумішей при 37°C протягом

30 хв. Вміст $\cdot\text{O}_2^-$, генерованого пробами під час інкубації, визначали, використовуючи коефіцієнт молярної екстинції $\epsilon = 21000 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$ [24].

Швидкість генерації $\cdot\text{OH}$ оцінювали в інкубаційній суміші, що містила 2-дезоксид-Д-рибозу (“Sigma”, США), 1 ммоль H_2O_2 у 20 ммоль/л натрій-фосфатному буфері (рН 7,4) і 100–250 мкг проб загального білка [12]. Інкубували суміш 30 хв при 37°C, після чого визначали вміст МДА, що утворився (див нижче). Вміст $\cdot\text{OH}$, що генерувався при цьому за 60 хв інкубації, визначали в умовних одиницях $\Delta\epsilon \cdot 10^{-3}$ за 60 хв на 1 мг білка.

Для визначення вмісту H_2O_2 аліквоти проб (100–250 мкг білка) додавали в кварцеву кювету (1 см), що містила 2 мл 0,1 моль розчину KI, надлишок лактопероксидази (50 нмоль; “Sigma”, США) у 0,05 М фосфатному буфері (рН 7,33). Фіксували швидкість зміни екстинції проб при 353 нм. Вміст H_2O_2 виражали в пікомольях на 1 мг білка проби, використовуючи коефіцієнт молярної екстинції $\epsilon = 26000 \text{ моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$ [12].

У разі визначення вмісту МДА до аліквот проб додавали 0,5 мл 1%-го розчину тіобарбітурової кислоти в 50 ммоль/л NaOH і 0,5 мл 2,8%-го розчину трихлороцтової кислоти. Отриману суміш витримували 20 хв на киплячій водяній бані, охолоджували і визначали величину екстинції при довжині хвилі 532 нм [20].

Вміст сечовини визначали колориметричним методом в безбілкових розчинах проб за допомогою добірки реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Дніпропетровськ, Україна). До суміші (1:1) розчинів діацетилмоноксиму та тіосемикарбазиду додавали 0,01 мл безбілкової проби. Суміш витримували протягом 10 хв на киплячій водяній бані, охолоджували і фотометрували при довжині хвилі 500 нм. Концентрацію сечовини розраховували, використовуючи оптичну густину калібрувальної проби.

Вміст сечової кислоти визначали в коло-риметричній реакції в безбілкових розчинах проб за допомогою добірки реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Дніпропетровськ, Україна). До аліквоти безбілкової проби додавали розчин карбонату натрію та фосфорновольфрамового реактиву зі стандартного набору. Інкубували суміш 30 хв при кімнатній температурі, потім визначали величину екстинції при довжині хвилі 650 нм. Вміст сечової кислоти в пробах розраховували за екстинцією стандартного розчину сечової кислоти.

Вміст білка визначали методом Бредфорд з використанням барвника Cумассі G-250 ("Ferak", Німеччина).

Еритроцити виділяли центрифугуванням, після чого їх тричі промивали фізіологічним розчином. Відбирали плазму, збагачену тромбоцитами і лейкоцитами. Методика виділення мітохондрій з міокарда описана раніше [5].

Результати обробляли статистично з використанням комп'ютерних програм.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Швидкість генерації $\cdot\text{O}_2^-$ у гомогенаті серця, мітохондріях міокарда, еритроцитах і плазмі крові збільшилась у щурів II групи у 14,3, 8,4, 4,3 і 7,5 разів, а у тварин III групи у 15,9, 11,4, 5,0 і 11,5 раза відповідно відносно контролю (рис. 1, I).

Швидкість утворення $\cdot\text{OH}$ у гомогенаті і мітохондріях серця, еритроцитах і плазмі крові підвищилась у тварин II групи у 1,1, 2,3, 1,3 і 1,1 раза, а у тварин III групи відповідно у 1,4, 3,2, 1,5 і 1,9 раза відповідно щодо контрольних значень (див. рис. 1, II).

Вміст H_2O_2 у відповідних тканинах щурів II групи став більшим у 1,5, 5,7, 1,0 і 3,2 раза, а у тварин III групи у 1,6, 3,2, 1,2 і 3,9 раза відносно значень контрольної групи (рис. 2).

Слід відмітити, що за умов хронічного дефіциту церебрального ДА значно акти-

вується генерація вільних радикалів кисню – $\cdot\text{O}_2^-$ і $\cdot\text{OH}$, а також зростає вміст стабільного H_2O_2 (див. рис. 1, 2). У нормі АФК беруть участь у регуляції метаболізму клітин, синтезу цілої низки сполук. Кисневі радикали діють як внутрішньо- і міжклітинні медіатори передачі сигналу, модулюють судинний тонус і роботу мітохондрій, регулюючи транспорт кальцію [11]. Але за умов порушень у роботі антиоксидантної системи суттєве збільшення вмісту АФК призводить до окисного стресу, що є загальною ланкою функціональних порушень і розвитку захворювань. Збільшений вміст вільних радикалів стимулює апоптоз кардіоміоцитів [1, 11, 30] і розвиток ендотеліальної дисфункції при різних серцево-судинних патологічних станах [1, 9, 26, 30]. Крім того, підвищена генерація $\cdot\text{O}_2^-$ призводить внаслідок збільшення синтезу NO активації експресії індукцибельної NO-синтази, і утворення пероксинітриду, якому властива значна цитотоксична дія [23].

АФК відіграють ключову роль у патогенезі ХП. Окисний стрес за цієї патології давно є загальновідомим фактом. Але в останні роки показано, що при ХП збільшення вмісту вільних радикалів спостерігається не тільки у чорній субстанції середнього мозку, але й у крові пацієнтів [18].

Вміст кінцевого продукту ПОЛ МДА у гомогенаті серця, мітохондріях міокарда, еритроцитах і плазмі крові збільшився у тварин II групи у 1,3, 2,2, 1,0 і 1,7 раза, а у тварин III групи у 1,5, 2,4, 1,8 і 1,9 раза відповідно порівняно з контролем (рис. 3).

Збільшення вмісту продукту неферментативного ПОЛ у наших дослідах вказує на активацію цього процесу за умов дефіциту церебрального ДА. Посилення процесу ПОЛ, що розвивається у мембранах кардіоміоцитів і ендотеліоцитів, – важливий молекулярний механізм пошкодження структури серця і судин, що призводить до порушення їх функції. В основі патогенезу атеросклерозу, ішемічної хвороби серця,

гіпертонічної хвороби лежить окисний стрес, атака клітинних мембран і ліпопро-

теїдів АФК [2, 3]. Внаслідок сукупного пошкодження мембран істотно порушується

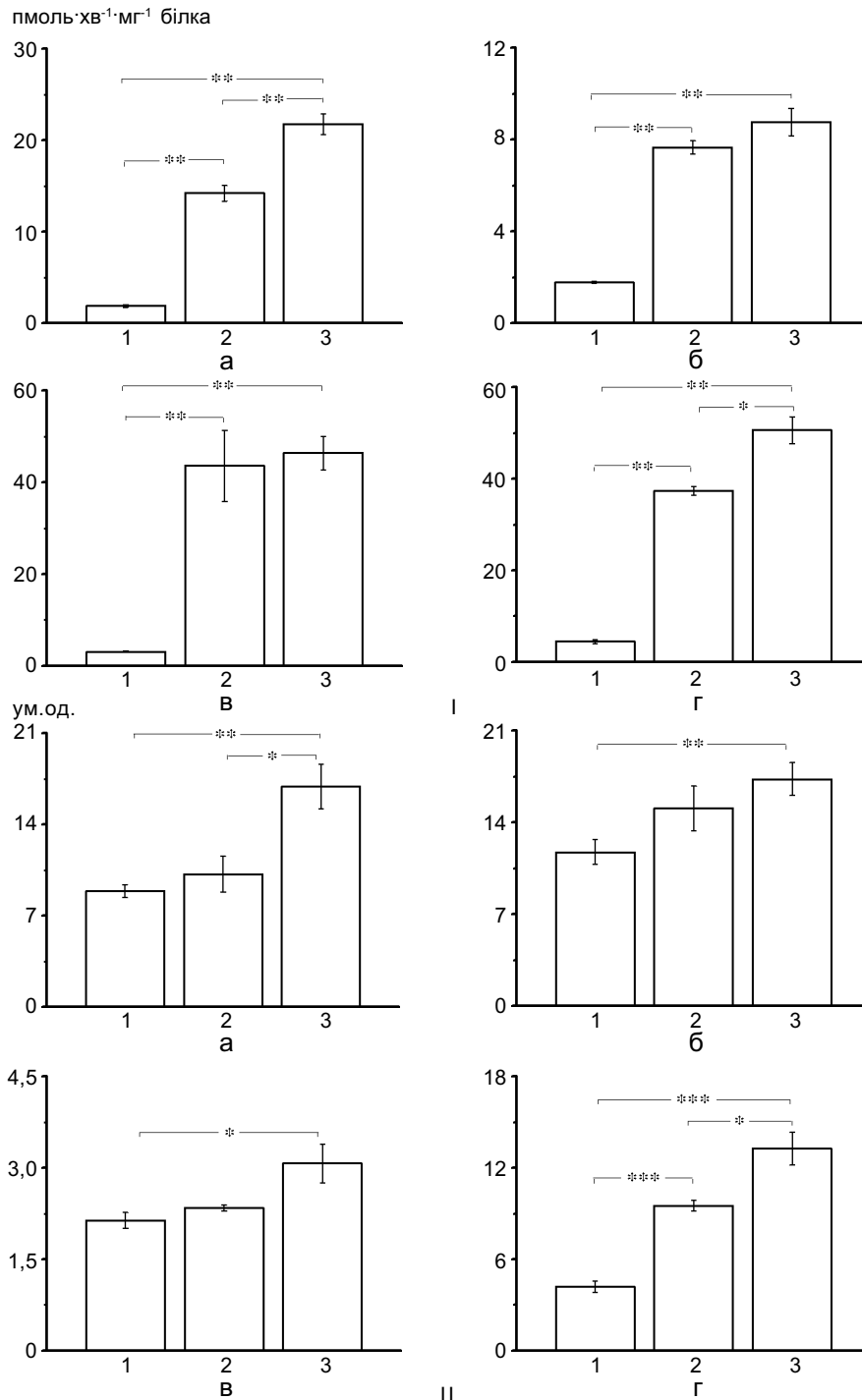


Рис. 1. Швидкість утворення супероксидного радикал-аніона (I) і гідроксильного радикала (II) у плазмі крові (а), еритроцитах (б), гомогенаті серця (в) і мітохондріях міокарда (г): 1 – контроль; 2 – II група; 3 – III група. * P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001

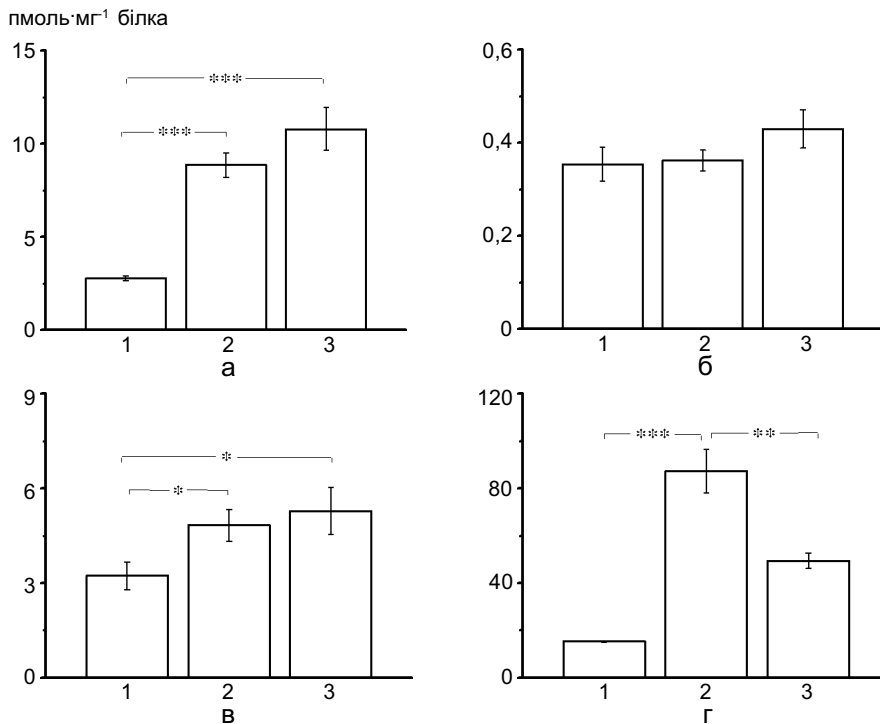


Рис. 2. Вміст пероксиду водню в плазмі крові (а), еритроцитах (б), гомогенаті серця (в) і мітохондріях міокарда (г): 1 – контроль; 2 – II група; 3 – III група. * P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001

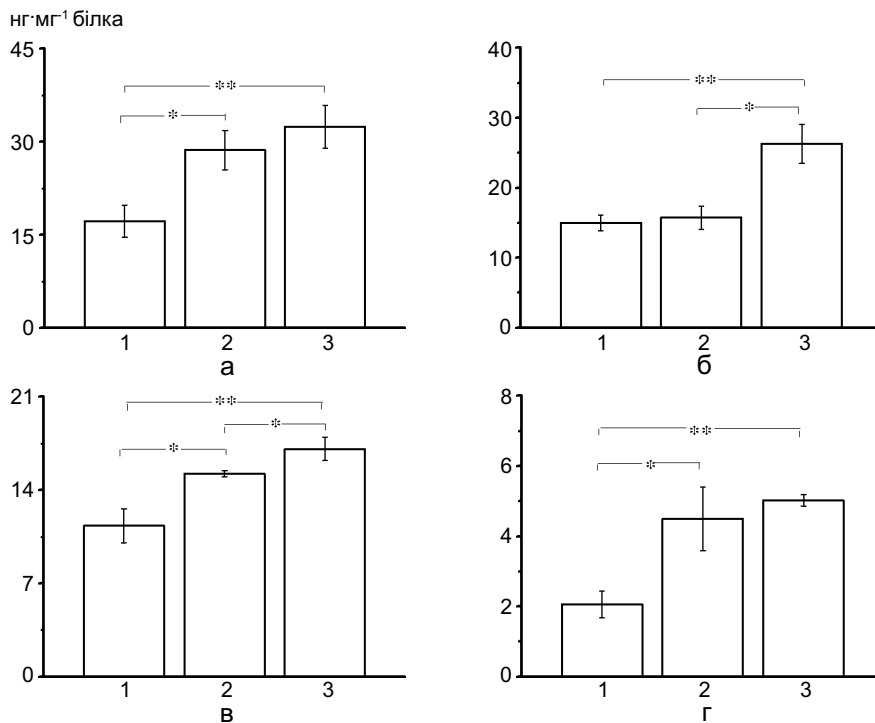


Рис. 3. Вміст малонового діальдегіду у плазмі крові (а), еритроцитах (б), гомогенаті серця (в) і мітохондріях міокарда (г): 1 – контроль; 2 – II група; 3 – III група. * P<0,05; ** P<0,01

ліпідне мікрооточення мембранних білків – ферментів, каналів, рецепторів, змінюється проникність мембран, транспорт через них

електролітів і метаболітів тощо.

У пацієнтів з ХП також активується процес ПОЛ. При цьому вміст МДА

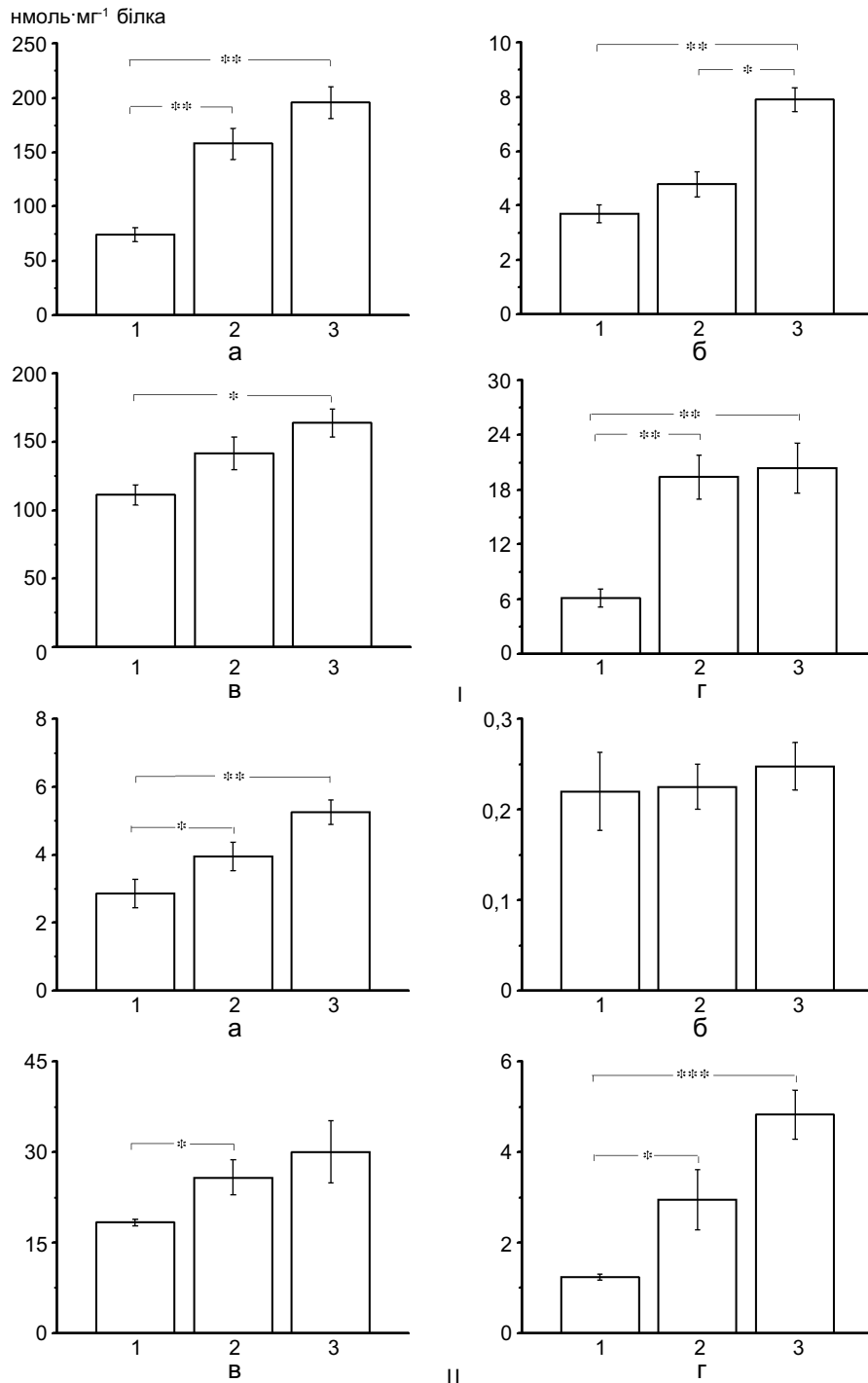


Рис. 4. Вміст сечовини (I) і сечової кислоти (II) у плазмі крові (а), еритроцитах (б), гомогенаті серця (в) і мітохондріях міокарда (г): 1 – контроль; 2 – II група; 3 – III група. * P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001

підвищується не тільки у чорній субстанції, але і у крові. Спостерігається пряма залежність між важкістю проявів паркінсонічних синдромів і ступенем збільшення кількості продуктів ПОЛ у плазмі крові [4]. Розвиток ПОЛ і окисного стресу при ХП і їх роль у пошкодженні клітинних мембран, органел, ДНК і РНК була встановлена раніше на моделі паркінсонізму, індукованого 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропередином [22].

Вміст сечовини у гомогенаті серця, мітохондріях міокарда, еритроцитах і плазмі крові збільшився у щурів II групи у 1,3, 3,2, 1,3 і 2,1 раза, а у тварин III групи у 1,5, 3,3, 2,1 і 2,6 раза відповідно порівняно з контролем (рис. 4, I).

Вміст сечової кислоти у відповідних тканинах підвищився у тварин II групи у 1,4, 2,4, 1,0 і 1,4 раза, а у тварин III групи у 1,6, 3,9, 1,1 і 1,8 раза відносно контрольних значень (див. рис. 4, II).

Слід відмітити підвищення вмісту сечовини і сечової кислоти за умов хронічного дефіциту церебрального ДА (див. рис. 4). Збільшення пулів кінцевих метаболітів білкового обміну вказує на зростання активації аргіназного шляху деградації аргініну (конкурентного для NO-синтазного) та активності ксантинооксидази. У результаті цих процесів утворюються також поліаміни, що деградують з утворенням H_2O_2 . Крім того, відомо, що сечовина та сечова кислота є потужними низькомолекулярними водорозчинними антиоксидантами. Антиоксидантні властивості сечовини проявляються в основному у хелатуванні вільного заліза, обмежуючи перетворення H_2O_2 у $\cdot OH$, а також у пригніченні ресинтезу L-аргініну з L-цитруліну, обмежуючи надмірну генерацію NO і, відповідно, пероксинітриту. В свою чергу, сечова кислота безпосередньо зв'язує $\cdot OH$ і пероксинітрит. Водночас урати захищають гематопаренхіматозний бар'єр від проникнення пероксинітриту [19]. Свого

часу Ames і співавт. [10] навіть припустили, що втрата приматами уратоксидази і, як наслідок, збільшення вмісту уратів у крові, є цінною біологічною перевагою завдяки антиоксидантній функції сечової кислоти.

Підвищення вмісту сечовини і сечової кислоти є одним із важливих маркерів патології серцево-судинної системи. У останні роки показано, що при розвитку ХП також збільшується вміст сечовини [28], і сечової кислоти [27]. Тобто збільшення пулів метаболітів білкового обміну може бути біомаркером як нігро-стріатної [30], так і серцево-судинної недостатності.

Все вищенаведене свідчить про те, що дефіцит церебрального ДА призводить до активації процесу ПОЛ і зростання пулів АФК у серцево-судинній системі щурів. При цьому інтенсивність окисного стресу безпосередньо залежить від ступеня дегенерації нігро-стріатної ДАергічної системи. Результати наших експериментів збігаються з літературними даними. Численні дослідження вказують на те, що у пацієнтів з ХП розвивається окисний стрес. При цьому надлишкова генерація АФК відбувається не тільки у клітинах чорної субстанції середнього мозку і є основною причиною загибелі ДАергічних нейронів і розвитку захворювання, але вміст вільних радикалів збільшується і у серцево-судинній системі. Слід підкреслити, що наші дослідження були виконані на молодих щурах, тому зміни у функціональному стані серцево-судинної системи і розвиток окисного стресу у цих тварин не могли бути наслідком вікових змін.

Отже, отримані нами результати свідчать про те, що у щурів з хронічним дефіцитом церебрального ДА у серцево-судинній системі розвивається окисний стрес, відбувається активація ПОЛ і генерації АФК, що, ймовірно, є однією з основних причин розвитку серцево-судинних розладів у цих тварин.

**С.А. Таланов, А.В. Коцюрба, Ю.П. Коркач,
В.Ф. Сагач**

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ КРЫС С ХРОНИЧЕСКИМ ДЕФИЦИТОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ДОФАМИНА

У крыс с различной степенью (в среднем 44 и 96 %) односторонней деструкции дофаминсинтезирующих нейронов среднего мозга при помощи 6-гидроксидофамина исследовались уровни генерации радикальных форм кислорода (супероксидного аниона и гидроксильного радикала), содержание стабильного пероксида водорода, продукта перекисного окисления липидов (малонового диальдегида) и низкомолекулярных водорастворимых антиоксидантов (мочевины и мочевой кислоты). Данные показатели определяли в гомогенате сердца, митохондриях миокарда, эритроцитах и плазме крови. Показано, что у крыс с хроническим (3–4 мес) дефицитом церебрального дофамина в сердечно-сосудистой системе значительно активируется процесс перекисного окисления липидов и увеличивается уровень генерации активных форм кислорода. Причем степень окислительного стресса зависит от уровня дегенерации nigro-стриатной дофаминергической системы. Делается вывод о развитии окислительного стресса в тканях сердечно-сосудистой системы в условиях дефицита церебрального дофамина и о важной роли перекисного окисления липидов и усиленной генерации активных форм кислорода в развитии ранее показанных нами нарушений кардиоваскулярной системы у крыс с хроническим дефицитом nigro-стриатного дофамина.

Ключевые слова: дефицит церебрального дофамина, сердечно-сосудистая система, активные формы кислорода.

**S.A. Talanov, A.V. Kotsuruba, Yu.P. Korkach,
V.F. Sahach**

OXIDATIVE STRESS IN CARDIOVASCULAR SYSTEM AT CHRONIC DEFICIENCY OF CEREBRAL DOPAMINE IN RATS

The physiological significance of cardiac mitochondrial reactive oxygen species (ROS) regulation is unknown. In the current study, mitochondrial ROS (O_2^- and $\cdot OH$) generation, stable H_2O_2 and lipids peroxidation marker (malonic dialdehyde, MDA) pools, as well as pools of potent antioxidants – urea and uric acid – were determined in rat heart, myocardial mitochondria and in blood plasma and erythrocytes at low (44 %) and high (96 %) levels of cerebral dopamine-synthesis neurons destruction (by 6-hydroxidopamine treatment). In the untreated rats, ROS generation, H_2O_2 and MDA levels were low but in rats with chronic (3–4 month) deficiency of cerebral dopamine synthesis by nigro-striatal dopaminergic system, ROS generation and lipids peroxidation were progressively increased. Dopamine deficiency can improve mitochondrial efficiency of

oxidative phosphorylation due to oxidative stress.

Key words: cerebral dopamine deficiency, cardiovascular system, oxygen active forms.

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологические аспекты. – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.
2. Воскресенский О.Н. Свободно-радикальное окисление, антиоксиданты и атеросклероз // Кардиология. – 1981. – 21, № 48. – С.
3. Воскресенский О.Н. Туманова В.А. Ангиопротекторы. – К.: Здоров'я, 1982. – 120 с.
4. Крыжановский Г.Н., Никушкин Е.В., Кучеряну В.Г. Перекисное окисление липидов у больных болезнью Паркинсона // Журн. проблем старения и долголетия – 1993. – 3, № 1. – С. 47–50.
5. Сагач В.Ф., Вавилова Г.Л., Рудик О.В., Струтинська Н.А. Вивільнення неідентифікованих речовин мітохондріального походження – показник відкриття мітохондріальної пори серця шурів // Фізіол. журн. – 2003. – 49, № 5. – С. 3–12.
6. Таланов С.А., Сагач В.Ф. Нарушение функционального состояния миокарда у крыс с хроническим дефицитом nigro-стриатного дофамина и коррекция этих нарушений мелатонином // Нейрофизиология. – 2008. – 40, № 2. – С. 100–104.
7. Таланов С.А., Олешко Н.Н., Ткаченко М.Н., Сагач В.Ф. Фармакопротекторные влияния на различные звенья механизма дегенерации nigro-стриатных дофаминергических нейронов, вызванной действием 6-гидроксидофамина // Нейрофизиология. – 2006. – 38, № 2. – С. 150–157.
8. Таланов С.О., Ткаченко М.М., Базілюк О.В. и др. Вплив еналаприлу на вазомоторні реакції у шурів з хронічним дефіцитом дофаміну в мезенцефало-стриатній системі // Фізіол. журн. – 2007. – 53, № 3. – С. 16–22.
9. Ткаченко М.М., Сагач В.Ф., Коцюрба А.В. та ін. Ендотелійзалежні скорочувальні реакції судинних гладеньких м'язів і вміст вільних радикалів кисню у шурів за умов старіння // Там само. – 2002. – 48, № 4. – С. 3–13.
10. Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E., Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1981. – 78, № 11. – P. 6858–6862.
11. Apel K., Hirt H. Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction // Ann. Rev. Plant. Biol. – 2004. – 55. – P. 373–399.
12. Basaga H.S. Biochemical aspects of free radicals //

- Biochem. Cell Biol. – 1990. – **68**, № 7–8. – P. 989–998.
13. Castellani R., Smith M.A., Richey P.L., Perry G. Glycooxidation and oxidative stress in Parkinson disease and diffuse Lewy body disease // Brain Res. – 1996. – **737**, № 1–2. – P. 195–200.
 14. Eleuteri E., Magno F., Gnemmi I. et al. Role of oxidative and nitrosative stress biomarkers in chronic heart failure // Front. Biosci. – 2009. – **1**, №14. – P. 2230–2237.
 15. 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. П82–П94.
 16. Gutz M.E., Kьnig G., Riederer P., Youdim M.B. Oxidative stress: free radical production in neural degeneration // Pharmacol. Ther. – 1994. – **63**, № 1. – P. 37–122.
 17. Halestrap A.P., Pasdois P. The role of the mitochondrial permeability transition pore in heart disease // Biochim. Biophys. Acta. – 2009. – **8**. – Epub. ahead of print.
 18. Heinecke J.W., Li W., Daehnke H.L., Goldstein J.A. Dityrosine, a specific marker of oxidation, is synthesized by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide system of human neutrophils and macrophages // J. Biol. Chem. – 1993. – **268**, № 6. – P. 4069–4077.
 19. Hooper D.C., Scott G.S., Zborek A. et al. Uric acid, a peroxynitrite scavenger, inhibits CNS inflammation, blood-CNS barrier permeability changes, and tissue damage in a mouse model of multiple sclerosis // FASEB J. – 2000. – **14**, № 5. – P. 691–698.
 20. Huwiler M., Kohler H. Pseudo-catalytic degradation of hydrogen peroxide in the lactoperoxidase/ H₂O₂/ iodide system // Eur. J. Biochem. – 1984. – **141**, № 1. – P. 69–74.
 21. Jenner P., Olanow C.W. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease // Neurol. – 1996 – **47**, № 6, Suppl. 3. – P. S161–S170.
 22. Langston J.W. MPTP neurotoxicity: an overview and characterization of phases of toxicity // Life Sci. – 1985. – **36**, № 3. – P. 201–206.
 23. Liu S., Beckman J.S., Ku D.D. Peroxynitrite, a product of superoxide and nitric oxide, produces coronary vasorelaxation in dogs // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1994. – **268**, № 3. – P. 1114–1121.
 24. McCord J.M., Fridovich I. A quantitative test for superoxide radicals produced in biological systems // Biochem. J. – 1982. – **203**, № 3. – P. 551–558.
 25. Nagay Hernández S., Flores Molina J.J., Ibarra Lomelн H. et al. Influence of rosuvastatin in endothelial function and oxidative stress, in patients with acute coronary syndrome // Arch. Cardiol. Mex. – 2008. – **78**, № 4. – P. 379–383.
 26. Rutkowski R., Pancewicz S. A., Rutkowska K., Rutkowska J. Reactive oxygen and nitrogen species in inflammatory process // Pol. Merkur. Lekarski. – 2007. – **23**, № 134. – P. 131–136.
 27. Schiess M., Oh I. Serum uric acid and clinical progression in Parkinson disease: potential biomarker for nigrostriatal failure // Arch. Neurol. – 2008. – **65**, № 6. – P. 698–699.
 28. Schwarzschild M.A., Schwid S.R., Marek K. Et al. Serum urate as a predictor of clinical and radiographic progression in Parkinson disease // Ibid. – 2008. – **65**, № 6. – P. 716–723.
 29. Tsang A.H., Chung K.K. Oxidative and nitrosative stress in Parkinson's disease // Biochim. Biophys. Acta. – 2008. – **30**. – Epub. ahead of print.
 30. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2007. – **39**, № 1. – P. 44–84.
 31. Weisskopf M.G., O'Reilly E., Chen H. et al. Plasma urate and risk of Parkinson's disease // Amer. J. Epidemiol. – 2007. – **166**, № 5. – P. 561–567.

Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
E-mail: talanov@biph.kiev.ua

Матеріал надійшов до редакції 10.03.2009