

С.О. Таланов, М.М. Ткаченко, О.В. Базілюк, Л.Г. Степаненко, В.Ф.Сагач

Вплив еналаприлу на вазомоторні реакції у щурів з хронічним дефіцитом дофаміну в мезенцефало-стріатній системі

На изолированных сосудистых препаратах показано, что у крыс с хроническим дефицитом дофамина в мезенцефало-стриатной системе мозга (модель гемипаркинсонизма) угнетаются эндотелийзависимые реакции сосудистых гладких мышц (ГМ). Так, в 4 раза уменьшается амплитуда расслабления ГМ грудного отдела аорты под действием эндотелийзависимого вазодилататора ацетилхолина. При этом в 3,5 раза возрастает латентный период реакций. В то же время в ответ на действие эндотелийнезависимого агониста нитропруссид натрия расслабление ГМ аорты сохраняется в полном объеме. Кроме того, в 2,5 раза уменьшается прирост амплитуды фазных сокращений ГМ воротной вены при ее растяжении. Это сопровождается увеличением жесткости сосудистой стенки. У животных с моделью гемипаркинсонизма, которые в течение месяца принимали с едой эналаприл (20 мг/кг), частично восстанавливаются сократительные реакции ГМ: вдвое возрастает амплитуда эндотелийзависимого расслабления аорты, втрое уменьшается латентный период реакции, увеличивается прирост амплитуды фазных сократительных ответов воротной вены на растяжение, уменьшается жесткость сосудистой стенки. Делается вывод, что в условиях дефицита церебрального дофамина ухудшается функциональное состояние эндотелия и угнетается эндотелийзависимое расслабление сосудистых ГМ. Введение эналаприла существенно восстанавливает указанные сосудистые реакции.

ВСТУП

Вегетативні розлади, як відомо, часто супроводжують хворобу Паркінсона, в основі патогенезу якої лежить дефіцит дофаміну (ДА), котрий вивільнюється нейронами нігро-стріатної системи. Вегетативна дисфункція проявляється зазвичай у вигляді ортостатичної гіпотензії, порушенні функції кишечника та сечового міхура, себореї, посиленні потовиділення, гіперсалівації тощо [15, 20, 30].

Паркінсонізм – це патологія, що притаманна людям похилого віку: її початок виникає у другій половині шостого [18], а за останніми даними в середині сьомого [21] десятиріччя життя. Тому більшість дослідників основною причиною вегетативних порушень при цій патології вважають саме вікові зміни.

жвають саме вікові зміни.

Нами було показано, що у модельних експериментах у щурів з хронічним дефіцитом ДА порушуються ендотеліязалежні скорочувальні реакції судинних гладеньких м'язів (ГМ) [7, 8], проте механізми цих ушкоджень усе ще нез'ясовано. Відомо, що дефіцит церебрального пулу ДА супроводжується оксидативним стресом [19, 31, 33] і зменшенням вмісту оксиду азоту (NO) [9] у тканинах судин, що може мати певний вплив на їх функціональний стан. Тому мета нашої роботи полягала у вивченні скорочувальних реакцій судин у щурів з хронічним дефіцитом ДА нігро-стріатної системи, а також у з'ясуванні можливості корекції таких розладів за допомогою інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту еналаприлу, який, як відомо, має

© С.О. Таланов, М.М. Ткаченко, О.В. Базілюк, Л.Г. Степаненко, В.Ф.Сагач

антиоксидантний і NO-стимулювальний ефекти [17, 32].

МЕТОДИКА

Досліди проведено на 6-місячних щурах лінії Вістар–Кіото. Судинні препарати отримували з грудного відділу аорти та ворітної вени після декапітації тварин і розтину черевної та грудної порожнин; стандартний розчин Кребса (рН і температура у межах норми). Скорочувальну активність судинних ГМ у режимі, який був близький до ізометричного, реєстрували за допомогою механоелектричного перетворювача 6МХ1С.

Аорту нарізали на сегменти завширшки 2–2,5 мм і масою 2–3 мг з урахуванням циркулярної орієнтації їх гладеньком'язового шару. Препарат розтягували з силою 10–15 мН. Активацію ГМ викликали додаванням у буферний розчин норадреналіну (НА, 10^{-5} моль/л; "Sigma", США). Амплітуда розслаблення ГМ при дії ацетилхоліну йодиду (АХ, 10^{-6} моль/л; "Sigma", США) або нітропрусида натрію (НП, 10^{-4} моль/л; "Sigma", США) визначали відносно сталого скорочення, викликаного дією НА (плато); рівень такого скорочення приймали за 100 %. Визначали також латентний період реакції ГМ на введення агоністів.

Смужки ворітної вени завдовжки 3–5 мм, завтовшки 1–1,5 мм і масою 1–2 мг піддавали початковому попередньому пасивному розтягуванню з силою 2,0–2,5 мН протягом 30 хв. Далі препарати дозовано розтягували з силою до 14 мН і реєстрували зміну амплітуди фазних скорочень для визначення залежності довжина – сила ГМ. Одночасно вимірювали довжину препарату за допомогою окулярного гвинтового мікрометра. Розраховували довжину м'яза при максимальному скороченні та його жорсткість, що є співвідношенням приросту сили скорочення до зміни довжини судинного препарату при його розтягуванні [12].

Тварин поділили на 3 групи. До I (контроль) ввійшли інтактні тварини (7 щурів), до II – тварини (7 щурів) з хронічним дефіцитом ДА (модель геміпаркінсонізму), до III – тварини (5 щурів) з хронічним дефіцитом ДА, які протягом 30 діб отримували з їжею еналаприл (20 мг/кг).

Хронічний дефіцит ДА викликали за допомогою однобічного руйнування ДА-ергічних нейронів компактною частиною чорної субстанції, зумовленого мікроін'єкціями 8 мкг селективного нейротоксину 6-гідроксидофаміну в лівий латеральний висхідний передньомозковий пучок [29]. У досліді брали тільки тварин з суттєвою (більше ніж 90 %) дегенерацією ДА-ергічної системи лівої півкулі через 3–4 міс після введення нейротоксину.

РЕЗУЛЬТАТИ

Реєстрація скорочувальних реакцій ГМ грудного відділу аорти. Судинні препарати аорти контрольних щурів реагували на аплікації АХ (рис. 1,1) і НП типовими реакціями розслаблення ГМ. Амплітуда роз-

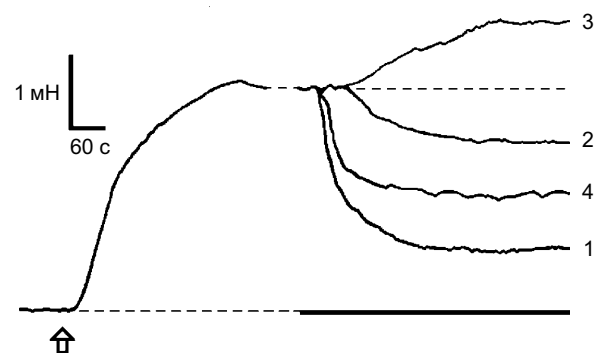


Рис. 1. Реакції на дію ацетилхоліну преактивованих норадреналіном гладеньких м'язів грудного відділу аорти: 1 – контрольні тварини; 2, 3 – щури з хронічним дефіцитом дофаміну (різні типи реакцій); 4 – тварини з дефіцитом дофаміну, які протягом 30 діб отримували з їжею еналаприл. Переривчаста лінія відповідає вихідному (внизу) і заданому (зверху) рівню активації гладеньких м'язів, темна лінія – тривалості дії ацетилхоліну. Стрілкою позначено початок дії норадреналіну

слаблення у відповідь на дію АХ в середньому $66,4\% \pm 3,0\%$, а на дію НП – $87,4\% \pm 2,4\%$ величини скорочення, викликаного впливом НА (рис.2,а,б). Латентний період реакцій при цьому становив $39,3 \pm 4,6$ і $33,9 \pm 7,2$ с відповідно (див. рис. 2,в,г).

У тварин II групи тільки у 60 % випадків спостерігали істотні розслаблення ГМ аорти на дію АХ. У решті дослідів реєстрували інвертовані реакції, тобто розслаблення або зовсім не розвивалось, або трансформувалось у констрикторну відповідь амплітудою не більше 10–17 % від заданого рівня активації ГМ (див. рис. 1,2 і 1,3) тоді, як на введення НП ГМ аорти у 100 % випадків реагували розслабленням. Причому амплітуда розслаблення на введення АХ і НП становила в середньому $16,4 \pm 3,4$ ($P < 0,001$ відносно контролю) і $83,7\% \pm 4,5\%$ ($P > 0,05$), а латентний період відпо-

відей – $144,6 \pm 24,6$ ($P < 0,001$) і $104,6 \pm 5,1$ с ($P < 0,001$) відповідно (див. рис. 2).

У тварин III групи введення АХ викликало розслаблення ГМ у 50 % дослідів з середньою амплітудою $45,6\% \pm 10,0\%$ ($P < 0,05$ відносно до II групи). Воно було досить сталим і утримувалось протягом усього періоду впливу агоніста (див. рис. 1,4). У 35,7 % дослідів також спостерігалось розслаблення ГМ, але його амплітуда не перевищувала 15–20 %. Таке розслаблення було транзиторним і надалі змінювалось тривалим скороченням ГМ амплітудою 30–65 %. У решті дослідів апликація АХ викликала лише скорочення ГМ. На дію НП ГМ грудної аорти у 100 % дослідів відповідали сталим розслабленням. Його амплітуда в середньому становила $116,0\% \pm 5,6\%$ ($P < 0,001$). При цьому латентний період відповідей на дію АХ і НП становив

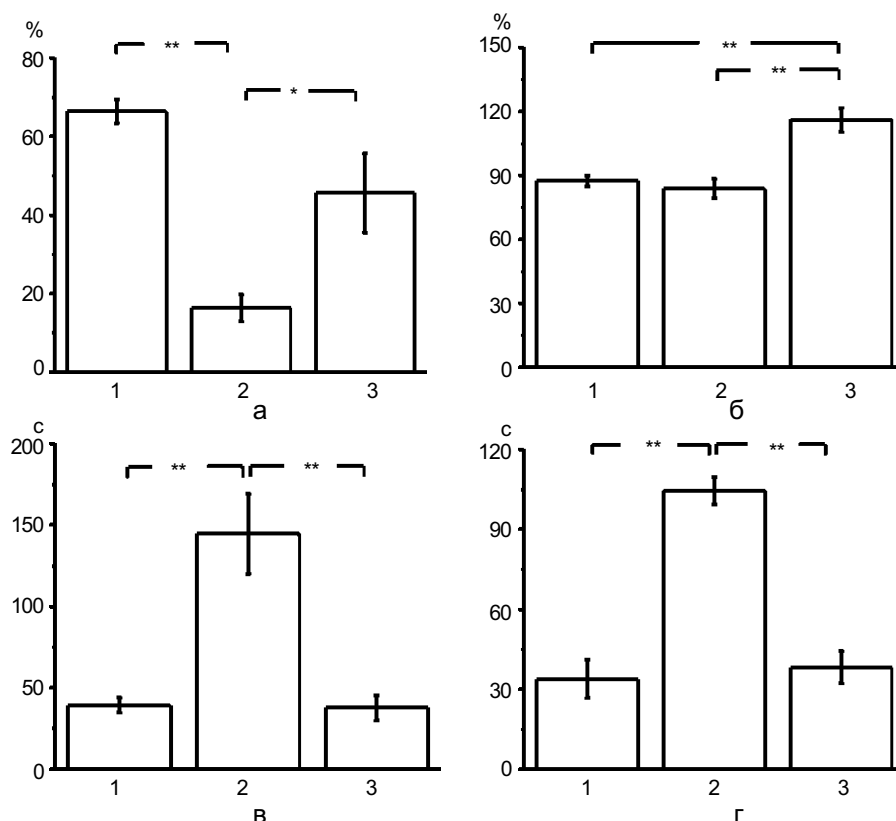


Рис. 2. Амплітуда розслаблення (а, б) та латентний період реакцій (в, г) гладеньких м'язів аорти на дію ацетилхоліну (а, в) і нітропрусиду (б, г): 1 – контрольні тварини; 2 – тварини з хронічним дефіцитом нітро-стріатного дофаміну; 3 – тварини з дефіцитом дофаміну, які протягом 30 днів отримували з їжею еналаприл. * $P < 0,05$; ** $P < 0,001$

37,8±7,7 (P<0,001) і 38,3 с ±6,1 с (P<0,001) відповідно (див. рис. 2).

Реєстрація активних реакцій ГМ ворітної вени. У тварин I групи додаткове розтягування препаратів ворітної вени призводило до збільшення амплітуди фазних скорочень. Найбільших значень цей приріст сягав при силі додаткового розтягування 8 мН. Приріст амплітуди фазних скорочень ГМ при цьому становив у середньому 153,4% ± 11,2% відносно вихідного значення. Надалі розтягування супроводжувалося зменшенням сили скорочення судинних смужок (рис. 3,а,1).

У щурів II групи приріст сили фазних скорочень ГМ був достовірно меншим, причому максимальних значень він сягав при силі додаткового розтягування 6 мН і становив 57,5% ± 12,7% (P<0,001 відносно контролю). Подальше збільшення сили розтягування також супроводжувалося зменшенням приросту амплітуди фазних скорочень ГМ ворітної вени (рис. 3,а,2).

У тварин III групи спостерігалось достовірне підвищення фазної скорочувальної активності судинних ГМ порівняно з такими реакціями у щурів II групи, хоча

воно і не досягало контрольних значень. Максимальний приріст амплітуди скорочень при силі додаткового розтягування 8 мН і становив 98,3% ± 14,3% (P<0,05 відносно II групи; див. рис. 3,а,3).

Зменшення приросту амплітуди фазних скорочень відбувалось у результаті збільшення жорсткості судинних ГМ. Так, максимальне значення жорсткості при силі розтягування 14 мН становило 57,7±7,5, 96,0±13,8 (P<0,05, відносно контролю) і 71,5 мН·мг⁻¹·мм⁻¹ ± 6,9 мН·мг⁻¹·мм⁻¹ (P>0,05 щодо контролю і II групи) відповідно у I–III групах тварин (див. рис. 3,б).

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати показали, що у щурів з хронічним дефіцитом церебрального ДА в порівнянні з контрольними тваринами розслаблення ГМ аорти на введення ендотеліязалежного агоніста АХ відтворюється тільки у частині (60%) випадків. При цьому амплітуда розслаблення зменшується майже у 4 рази, а латентний період реакції зростає у 3,5 рази. Водночас у відповідь на

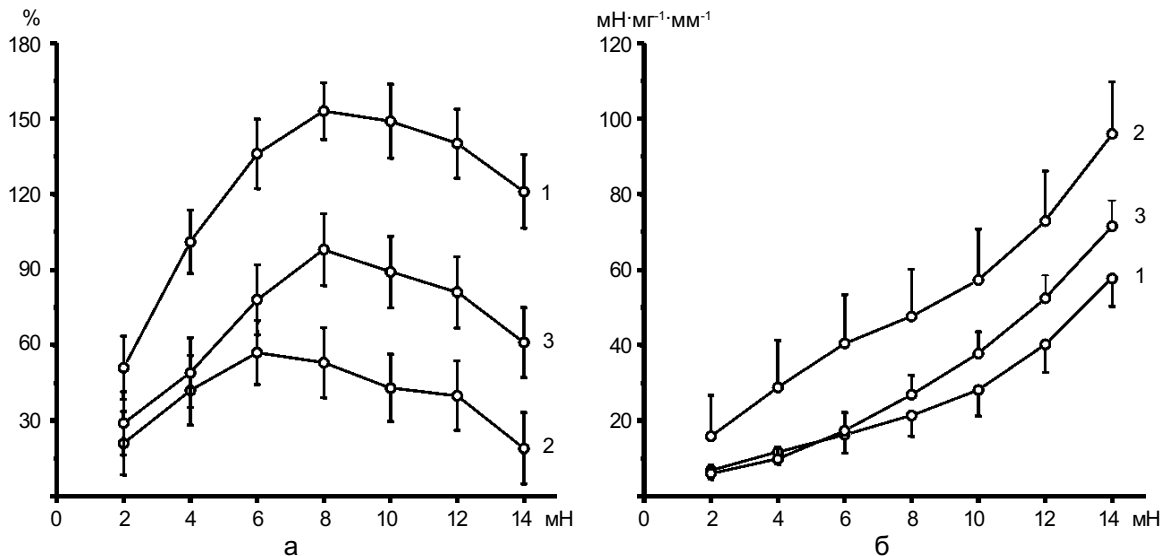


Рис. 3. Зміна амплітуди фазних скорочень (а) і жорсткості (б) судинних препаратів ворітної вени щурів при розтягуванні: 1 – контрольні тварини; 2 – тварини з хронічним дефіцитом нігро-стріатного дофаміну; 3 – тварини з дефіцитом дофаміну, які протягом 30 діб отримували з їжею еналаприл. По осі абсцис показана сила додаткового розтягування (мН)

введення ендотелійнезалежного вазодилататора НП розслаблення відтворюється з незмінною амплітудою. Однак латентний період реакції збільшується втричі. Отже, ці результати свідчать про те, що у щурів з хронічним дефіцитом ДА мезенцефало-стріатної системи ГМ аорти не втрачають здатності до розслаблення: ушкоджуються тільки ті реакції, що реалізуються за участю ендотелію.

Крім того, результати досліджень показали, що у щурів з дефіцитом церебрального пулу ДА скорочувальні відповіді ГМ ворітної вени сягають максимального значення при меншій силі розтягування. При цьому приріст амплітуди фазних скорочень зменшується у 2,5 рази, що є прямим наслідком підвищення м'язової жорсткості.

Одним з механізмів порушення ендотелійзалежних і NO-індукованих реакцій у щурів з ушкодженою ДА-ергічною церебральною системою може бути нестача NO. Так, наприклад, відомо, що порушення функції ендотелію і зменшення приросту амплітуди скорочень при розтягуванні та збільшенні жорсткості міокарда може бути прямим наслідком пригнічення синтезу NO [26, 35]. Раніше нами було показано [9], що у щурів з моделю геміпаркінсонізму у судинах, плазмі крові та еритроцитах знижується активність NO-синтази та зменшується вміст стабільного метаболіту NO – NO₂⁻. Крім того, премедикація донором NO нітрогліцеріном [7] та L-аргініном [8] (останній як відомо, є попередником біосинтезу NO), може частково відновлювати ушкоджені судинні реакції у щурів з дефіцитом ДА.

Іншою причиною судинної дисфункції може бути вплив продуктів оксидативного стресу [22]. Відомо, що реактивні форми кисню відіграють важливу роль у патогенезі хвороби Паркінсона [19, 31, 33]. При паркінсонізмі активується перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) і знижується активність ферментів антиоксидантної системи [19]. Дійсно, у крові хворих на паркінсонізм

підвищується вміст продуктів ПОЛ [5]. Показано, що вільні радикали кисню негативно впливають на ендотеліоцити та активність їх ферментів [24], що може стати причиною певних змін скорочувальних реакцій судинних ГМ.

Надходження у ендотеліальні клітини L-аргініну, необхідного для синтезу NO [34], і продукція супероксидних аніонів [23, 28] залежать від рівня мембранного потенціалу. При станах, що супроводжуються ендотеліальною дисфункцією (артеріальна гіпертензія [1], цукровий діабет [2] і старіння [10]) спостерігаються порушення електричних реакцій ендотеліальних клітин у відповідь на введення АХ. Тому є вірогідним, що пригнічення продукції NO, внаслідок зменшення субстрата для його синтезу та посилення генерація реактивних форм кисню при хронічному дефіциті ДА мезенцефало-стріатного походження може бути певною мірою зумовлена порушенням електричних реакцій ендотелію.

Наші дослідження показали, що у щурів, яким протягом місяця до їжі додавали еналаприл, частково відтворювалися скорочувальні реакції судинних ГМ. Так, майже удвічі збільшилась амплітуда ендотелійзалежного розслаблення ГМ аорти і майже у 4 рази зменшився латентний період таких реакцій. При цьому на 30 % підвищилась амплітуда відповідей на введення ендотелійнезалежного агоніста. Крім того, зменшувалась жорсткість судинної стінки, частково відновлювались активні міогенні реакції ворітної вени. Все це свідчить про нормалізуючий вплив еналаприлу на ушкоджені внаслідок хронічного дефіциту церебрального ДА скорочувальні реакції судинних ГМ.

Відомо, що еналаприл призводить до посилення продукції NO [17]. Водночас він може виступати і як антиоксидант [32]. Ймовірно, цей препарат забезпечує саме NO-стимулювальну й антиоксидативну дію. За літературними даними, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

поліпшують функцію ендотелію при станах, що супроводжуються її порушенням [13]. Ці агенти покращують показники ендотеліозалежного розслаблення судинних ГМ у щурів з гіпертензією [14, 27], при експериментальному діабеті [6, 11], атеросклерозі [16], а також за умов старіння [25]. Крім того, показано, що еналаприл відновлює амплітуду та пролонгований характер АХ-індукованої гіперполяризації ендотеліальних клітин аорти щурів з розладами ендотеліозалежних судинних реакцій [3].

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що при хронічному дефіциті ДА в нігро-стріатній системі відбувається порушення ендотеліального компонента регуляції судинного тонуусу. Ймовірно, що причиною цього може бути зменшення вмісту NO та посилена генерація вільних радикалів кисню. Водночас еналаприл завдяки своїм антиоксидантним і NO-стимулювальним властивостям може суттєво відновлювати пригнічені судинні реакції.

**S.A. Talanov, M.N. Tkachenko, O.V. Baziljuk,
L.G. Stepanenko, V.F. Sagach**

INFLUENCE OF ENALAPRYL ON VASCULAR MOTOR REACTIONS OF RATS WITH CHRONIC DEFICIENCY OF DOPAMINE IN THE MESENCEPHALO-STRIATAL SYSTEM

The results of experiments on isolated preparations of aorta and portal vein of rats with chronic deficiency of mesencephalo-striatal dopamine have shown that endothelium-dependent reactions of dilatation were inhibited. If rats with dopamine deficiency received enalapryl (20 mg/kg) these reactions partly recovered. A possible conclusion may be that in conditions of cerebral dopamine deficiency the functional state of endothelium got worse, and endothelium-dependent dilatation of vascular smooth muscles was inhibited. The use of inhibitor of angiotensin-converting enzyme enalapryl resulted in a significant restoration of the above vascular reactions.

Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Science of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бондаренко О.І., Сагач В.Ф. Електричні реакції ендотелію аорти щурів із спонтанною гіпертензією // Фізіол. журн. – 2002. – **48**, № 4. – С. 75–79.
2. Бондаренко О.І., Присяжна О.Д., Сагач В.Ф. Електричні реакції інтактного ендотелію аорти щурів при експериментальному діабеті // Там само. – 2004. – **50**, № 6. – С. 3–9.
3. Бондаренко О.І., Сагач В.Ф. Пригнічення ацетилхолініндукованої гіперполяризації ендотеліальних клітин аорти щурів під впливом сольової дієти та її відновлення при дії еналаприлу // Там само. – 2005. – **51**, № 1. – С. 13–18.
4. Голубев В.Л., Алімова Е.Я., Шамликашвили Ц.А. и др. Вегетативные расстройства при паркинсонизме // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1989. – **89**, № 10. – С. 35–38.
5. Никушин Е.В. Перекисное окисление липидов в центральной нервной системе в норме и при патологии // Нейрохимия. – 1989. – 1. – С. 124–145.
6. Присяжна О.Д., Коцюруба А.В., Ткаченко М.М., Сагач В.Ф. Вплив еналаприлу на ендотеліозалежні скорочувальні реакції та кисневу вартість роботи гладеньких м'язів за умов експериментального діабету // Фізіол. журн. – 2007. – **53**, № 1. – С. 3–10.
7. Сагач В.Ф., Базілюк О.В., Олешко М.М. та ін. Система оксиду азоту за умов хронічного дефіциту мезостріатного дофаміну: дія нітрогліцерину // Фізіол. журн. – 2000. – **46**, № 2. – С. 55–63.
8. Сагач В.Ф., Ткаченко М.М., Шаповал М.В. Залежність довжина-сила судинних гладеньких м'язів та система оксиду азоту за умов хронічного дефіциту мезостріатного дофаміну // Фізіол. журн. – 1999. – **45**, № 6. – С. 3–11.
9. Таланов С.А., Олешко Н.Н., Базілюк О.В. и др. Система оксиду азоту у крыс с хроническим дефицитом мезостриатного дофамина: влияние умеренной гипоксии. – В кн.: Автоматизированный анализ гипоксических состояний. Сб. тр. – Нальчик-Москва, 2003. – С. 246–249.
10. Яроцкий В.В., Ткаченко М.Н., Сагач В.Ф. Электрические реакции интактного эндотелия аорты крыс при действии ацетилхолина и АТФ в условиях старения // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2003. **135**, № 3. – С. 257–260.
11. Baluchnejadmojarad T., Roghani M., Imani A. Protective effect of enalapril on vascular reactivity of the rat aorta // *Vascul. Pharmacol.* – 2004. – **40**, №6. – P. 301–307.
12. Brown B.P., Heistad D. Capacitance of the rabbit portal vein and inferior vena cava // *J.Physiol. (London)*. – 1986. – **381**. – P. 417–425.
13. Clozel M., Kuhn H., Hefti F. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and of hydralazine on endothelial function in hypertensive rats // *Hypertension*. – 1990. – **16**, № 5. – P. 541–543.
14. Dohi Y., Criscione L., Pfeiffer K., Luscher T.F. Angiotensin blockade or calcium antagonists improve endothelial dysfunction in hypertension: studies in perfused mesenteric resistance arteries // *Cardiovasc. Pharmacol.* –

1994. – **24**, № 3. – P. 372–379.
15. Edwards L.L., Quiley E.M., Harned R.K. et al. Defecatory function in Parkinson's disease: response to apomorphine // *Ann. Neurol.* – 1993. – **33**, № 5. P. 490–493.
 16. Ferrario C.M., Richmond R.S., Smith R. et al. Renin-angiotensin system as a therapeutic target in managing atherosclerosis // *Amer. J. Therap.* – 2004. – **11**, № 1. – P. 44–53.
 17. Hatta T., Nakata T., Harada S. et al. Lowering of blood pressure improves endothelial dysfunction by increase of nitric oxide production in hypertensive rats // *Hypertens Res.* – 2002. – **25**, № 3. – P. 455–460.
 18. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality // *Neurology.* – 1967. – **17**. – P. 427–442.
 19. Jenner P., Olanow C.W. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease // *Ibid.* – 1996. – **47**, № 6, Suppl. 3. – S. 161–170.
 20. Jost W.H. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease // *J. Neurol.* – 2003. – **250**, (Suppl 1). – P. I28–130.
 21. Inzelberg R., Schechtman E., Paleacu D. Onset age of Parkinson disease // *Amer. J. Med. Genet.* – 2002. – **111**, № 4. – P. 459–460.
 22. Lenda D.M., Sauls B.A., Boegehold M.A. Reactive oxygen species may contribute to reduced endothelium-dependent dilation in rats fed high salt // *Amer. J. Physiol. Heart. Circulat. Physiol.* – 2000. – **279**, № 1. – P. H7–H14.
 23. McCarty M.F. Endothelial membrane potential regulates production of both nitric oxide and superoxide – a fundamental determinant of vascular health // *Med. Hypotheses.* – 1999. – **53**, № 4. – P. 277–289.
 24. Mian K.B., Martin W. Differential sensitivity of basal and acetylcholine-stimulated activity of nitric-oxide to destruction by superoxide anion in rat aorta // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – **115**. – P. 993–1000.
 25. Mukai Y., Shimokawa H., Himogashi M. et al. Inhibition of renin-angiotensin system ameliorates endothelial dysfunction associated with aging in rats // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – **22**, № 9. – P. 1445–1450.
 26. Prendergast B.D., Sagach V.F., Shah A.M. Basal release of nitric oxide augments the Frank-Starling response in the isolated heart // *Circulation.* – 1997. – **96**, № 4. – P. 1320–1329.
 27. Quaschnig T., d'Uscio L.V., Shaw S., Luscher T.F. Vasopeptidase inhibition exhibits endothelial protection in salt-induced hypertension // *Hypertension.* – 2001. – **37**, № 4. – P. 1108–1113.
 28. Sohn H.-Y., Keller M., Gloe T. et al. The small G-protein Rac mediates depolarization-induced superoxide formation in human endothelial cells // *J. Biol. Chem.* – 2000. – **275**, № 25. – P. 18745–18750.
 29. 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.
 30. Tanner C.M., Goetz C.G., Klawans H.L. Autonomic nervous system disorders in Parkinson's disease. – In: *Handbook of Parkinson's disease* / Ed. W.C. Koller. – N. Y.: Marcel Dekker. – 1992. – P. 185–215.
 31. Tieu K., Ischiropoulos H., Przedborski S. Nitric oxide and reactive oxygen species in Parkinson's disease // *IUBMB Life.* – 2003. – **55**, № 6. – P. 329–335.
 32. Wojakowski W., Gminski J., Siemianowicz K. et al. The influence of angiotensin converting enzyme inhibitors on lipid peroxidation in sera and aorta of rabbits in diet-induced hypercholesterolemia // *Int. J. Mol. Med.* – 2000. – **6**, № 5. – P. 591–594.
 33. Youdim M.B., Lavie L., Riederer P. Oxygen free radicals and neurodegeneration in Parkinson's disease: a role for nitric oxide // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1994. – **717**, № 738. – P. 64–68.
 34. Zharikov S.I., Herrera H., Block E.R. et al. Role of membrane potential in hypoxic inhibition of L-arginine uptake by lung endothelial cells // *Amer. J. Physiol.* – 1997. – **272**, № 1. – L. 78–84.
 35. Zhu J., Mori T., Huang H., Lombard J.H. Effect of high-salt diet on NO release and superoxide production in rat aorta // *Amer. J. Physiol. Heart. Circulat. Physiol.* – 2004. – **286**, № 2. – H. 575–583.