УДК 612.233+612.176:577.151.6

Вплив мексидолу на глутатіонову систему мозку щурів при моделюванні хвороби Паркінсона

І.М. Маньковська, О.О. Гончар, Л.В. Братусь

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця Національної академії наук України, Київ; e-mail:olga.gonchar@i.ua

Вивчали вплив мексидолу (3-окси-6-метил-2-етилпіридин сукцинат) на антиоксидантну глутатіонову систему мітохондрій головного мозку щурів при моделюванні хвороби Паркінсона за допомогою ротенону (підшкірно в дозі 3 мг/кг 1 раз на день протягом 2 тиж). Мексидол вводили внутрішньоочеревинно в дозі 50 мг/кг 1 раз на день протягом наступних 2 тиж. У суспензії мітохондрій мозку вивчали такі показники: активність НАДН-дегідрогенази (комплекс I дихального ланцюга мітохондрій), інтенсивність перекисного окиснення ліпідів за вмістом активних продуктів 2-тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП), вміст відновленого (GSH) та окисненого (GSSG) глутатіону, активність глутатіонзалежних ферментів: глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази, а також активність НАДФ$^+$-генеруючого ферменту НАДФН$^+$-ізоцитратдегідрогенази (НАДФН$^+$-ІЦДГ). Крім того вивчали активність та експресію білків марганцевої супероксиддисмутази (MnСОД) і глутатіонпероксидази у мітохондріях мозку. Було встановлено, що застосування мексидолу на тлі ротенонової інтоксикації послаблювало інтенсивність окисних процесів у мітохондріях мозку: зменшувався вміст ТБК-АП і GSSG, зростало співвідношення GSH/GSSG та активність НАДН-дегідрогенази. Також збільшувався вміст GSH та активність глутатіонредуктази і НАДФН$^+$-ІЦДГ відносно аналогічних показників у тварин з ротеноновою інтоксикацією. У мітохондріях мозку щурів при застосуванні мексидолу було зареєстровано збільшення активності та експресії білків глутатіонпероксидази і MnСОД. Таким чином, мексидол зменшує викликане ротеноном пошкодження мітохондрій мозку, збільшуючи дію протективних протеїнів ендогенної антиоксидантної глутатіонової системи на тлі послаблення оксидативних процесів. Він позитивно впливає на стан глутатіонового пулу мітохондрій, збільшуючи активність глутатіонзалежних і НАДФН$^+$-генеруючих ферментів.

Ключові слова: мексидол; ротенон; мітохондрії мозку; глутатіонова система; окисний стрес.

ВСТУП

Хвороба Паркінсона (ХП) є одним з найбільш тяжких та поширених нейродегенеративних захворювань, яке характеризується хронічним прогресуючим перебігом та значною інвалідизацією хворих. Існує декілька гіпотез відносно причин загибелі дофамінергічних нейронів у компактній частині чорної субстанції (SNpc) головного мозку при ХП, це, в першу чергу, генетична спадковість та дія екзогенних нейротоксинів [1]. Вважається, що серед патогенетичних факторів розвитку ХП мітохондріальна дисфункція і тісно пов'язаний з нею окисний стрес з порушенням балансу між утворенням активних форм кисню (АФК) та станом антиоксидантного захисту є найважливішими [2]. Відомо, що токсичні агенти навколишнього середовища – пестициди, гербіциди, солі марганцю та заліза, а також такі сполуки, як ротенон, анонацин, епоксиміцин, 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (продукт, знайдений в синтетичному героїні) відтворюють в експерименті практично всі основні клінічні, нейрохімічні, патоморфологічні та молекулярні характеристики ХП, з одного боку, а з іншого – викликають розвиток окисного стресу (підвищують вміст АФК, перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та оксидації білків

© І.М. Маньковська, О.О. Гончар, Л.В. Братусь

у мітохондріях SNpc) та різко пригнічують функціонування мітохондріального комплексу I [2]. Провідну роль у реалізації антирадикального та антиперекисного захисту клітин мозку відіграє мітохондріальна глутатіонова система [3]. Узгоджена дія всіх її компонентів (відновленого глутатіону, глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази, глутатіонредуктази) сприяє оптимальному вмісту перекисних сполук, зберігає антиоксидантний гомеостаз, таким чином зменшуючи кількість окисних пошкоджень клітинних та субклітинних структур [4]. Це зумовлює необхідність пошуку нейропротективних стратегій для протидії згубним наслідкам акумуляції АФК та для відновлення мітохондріального редокс-балансу при ХП. Перспективним напрямом у цьому аспекті є фармакологічна активація ендогенних антиоксидантних мітохондріальних систем, насамперед – глутатіонової системи [5].

Відомим підходом у попередженні та гальмуванні негативного впливу окисних процесів є використання препаратів комплексної цито- та мітопротекції, зокрема, похідних бурштинової кислоти, які здатні впливати на енергетичний обмін клітин, про/антиоксидантний баланс та процеси перекисного окиснення. Одним із таких препаратів є мексидол (3-окси-6-метил-2-етилпіридин сукцинат), який має широкий спектр фармакологічних ефектів та впливає на провідні ланки патогенезу великої кількості захворювань [6]. Позитивна дія мексидолу визначаються його антиоксидантними, антигіпоксичними, протеїнсинтетичними та мітопротекторними властивостями [6]. Однак механізми його впливу на ендогенні мітохондріальні антиоксидантні системи при нейродегенеративних захворюваннях залишаються не розкритими і потребують подальшого вивчення.

Метою нашої роботи було дослідження ефективності використання препарату мексидол для корекції окисного стресу, а також його впливу на стан глутатіонової системи мітохондрій мозку щурів при експериментальному моделюванні ХП.

МЕТОДИКА

Експерименти проводили на щурах-самцях лінії Вістар масою 230–250г, які знаходилися на стандартному раціоні. Тварин розподілили на 3 групи по 6 тварин у кожній: 1-ша контрольна (інтактні); 2-га – тварини, яким упродовж 14 днів (раз на день) підшкірно вводили ротенон у дозі 3мг/кг (як розчинник використовували суміш ДМСО та поліетиленгліколю 1:1); 3-тя – тварини, яким після моделювання ротенонової інтоксикації впродовж 14 днів ще додатково наступні 14 днів (раз на день) внутрішньоочеревинно вводили водний розчин препарату мексидол у дозі 50мг/кг. Як додатковий контроль тваринам вводили відповідні розчинники у тому самому об'ємі, що і щурам 2-ї та 3-ї груп. Вибір дози, способу та тривалості введення ротенону та мексидолу був заснований на працях Мілюхіної та співавт. [7], Гончар та співавт. [8], Ракетської та співавт. [9].

Тварин декапітували під легким ефірним наркозом відразу після експерименту. Щурів утримували та маніпуляції з ними здійснювали відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментах та з іншою науковою метою (Страсбург, 1985).

Мітохондрії з тканин мозку щурів виділяли за допомогою диференційного центрифугування. В суспензії мітохондрій досліджували вміст активних продуктів 2-тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) [10], активність ферменту НАДН-дегідрогенази (комплекс I дихального ланцюга мітохондрій) [11], марганцевої супероксиддисмутази (MnСОД) [11], вміст відновленого (GSH) та окисненого (GSSG) глутатіону [12], активність глутатіонзалежних ферментів: глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази, а також $НАДФ^+$-генеруючого ферменту $НАДФ^+$-

ізоцитратдегідрогенази (НАДФ$^+$-ІЦДГ) [13]. Рівень експресії білків глутатіонпероксидази та MnСОД у мітохондріальній фракції мозку визначали за допомогою Western-blott-аналізу. Білки розділяли у 12%-му поліакриламідному гелі на обладнанні BioRad та переносили на PVDF-мембрану за допомогою електроелюції. Застосовували первинні моноклональні антитіла до глутатіонпероксидази (1:500 "Santa Cruz Biotechnology", США), Mn-СОД (1:1000, "Sigma-Aldrich Co", США), β- актину (1:1000, "Sigma-Aldrich Co", США) та вторинні антитіла, кон'юговані з пероксидазою хрону (1:2000, "Sigma-Aldrich Co", США). Кількісний розрахунок отриманих імуноблотів проводили за допомогою їх сканування та обробки комп'ютерною програмою GelPro. Вміст білка визначали за методом Бредфорда. Результати досліджень обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики за допомогою програми "Origin 7,0". Вірогідність розходжень між групами порівняння була визначена методом дисперсійного аналізу (ANOVA) з наступним тестом Bonferroni (post-hoc test).

РЕЗУЛЬАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При підшкірному введенні щурам ротенону, крім загальнотоксичних проявів, відмічали специфічні нейротоксичні ознаки, притаманні розвитку паркінсоноподібного синдрому: напади каталепсії, птоз, поява характерного „горбатого" силуету і постуральної нестабільності.

Раніше нами було показано, що тривале введення ротенону викликає в мітохондріях мозку такі зміни: надмірну генерацію супероксид- аніона (за рахунок блокади комплексу I дихального ланцюга мітохондрій), зниження мембранного потенціалу та швидкості синтезу АТФ, порушення кальцієвого гомеостазу, відкриття мітохондріальної пори [14]. Усі ці явища є ознаками мітохондріальної дисфункції.

У цій роботі тривале введення ротенону призводило до часткової блокади комплексу I дихального ланцюга мітохондрій мозку (активність ферменту НАДН-дегідрогенази знижувалась на 41% порівняно з контролем, $P < 0,05$; рис. 1, а). Це, як відомо, може викликати надмірну генерацію супероксид-аніона, який призводить до утворення інших, більш реактивних форм кисню і може стати тригером клітинної деструкції [3]. Такий розвиток подій підтверджується даними щодо інтенсифікації процесів ПОЛ у мітохондріях мозку щурів, про що свідчить зростання вмісту ТБК-АП на 54% на відміну від контрольної групи ($P < 0,05$; див. рис. 1, б). За цих умов ми реєстрували зниження антиоксидантного

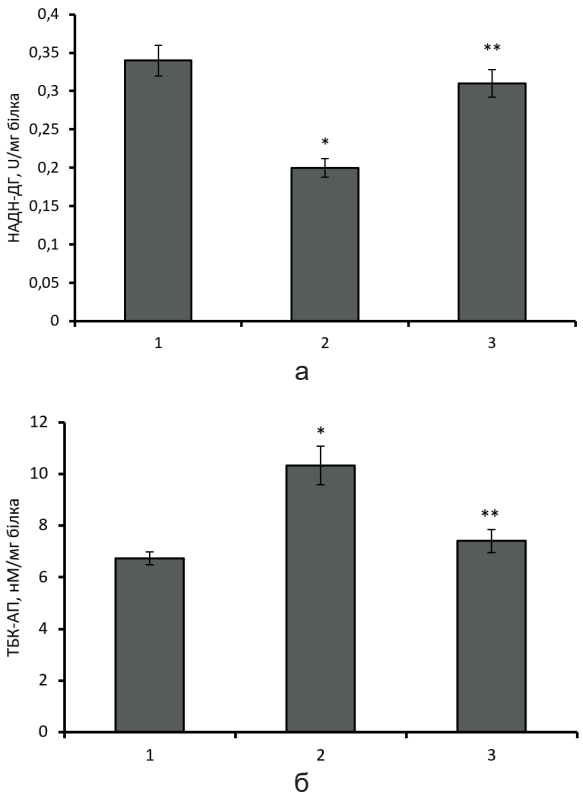

Рис. 1. Активність НАДН-дегідрогенази (НАДН-ДГ, комплекс I; а) та вміст ТБК-активних продуктів (б) та у мітохондріях мозку щурів за умов ротенонової інтоксикації та введення мексидолу. 1 – контроль; 2 – ротенон; 3 – ротенон і мексидол. *$P < 0,05$ порівняно з контролем; **$P < 0,05$ порівняно з ротеноновою інтоксикацією

потенціалу мітохондрій мозку щурів. Так, концентрація GSH зменшувалась у 3,8 раза ($P < 0,05$), в той час як вміст GSSG був на 57% вищим від відповідних контрольних значень ($P < 0,05$ (рис. 2). Зниження відношення GSH/GSSG майже у 6 разів (11,8 ± 1,9 в контролі щодо 2 ± 0,6 при ротеноновій інтоксикації, $P < 0,05$) підтверджує наявність окисного стресу в мітохондріях мозку щурів. Відомо, що функціонування як неферментної, так і ферментної ланок антиоксидантного захисту залежить від фонду донорів водню. Внутрішньоклітинні запаси НАДФН забезпечують підтримку глутатіону у відновленому стані і тим самим впливають на стан глутатіонового редокс-циклу [15]. Про нейротоксичність дії ротенону свідчить блокування активності глутатіонзалежних та НАДФ$^+$-генеруючих ферментів (рис. 3). Виявлене зниження глутатіонпероксидазної активності (на 74%; $P < 0,05$) у тварин 2-ї групи на відміну від контролю, ймовірно, було зумовлене зниженням синтезу білка глутатіонпероксидази (на 58%, $P < 0,05$), що було зафіксовано методом Western-blott-аналізу (рис. 4). Однак за цих умов не слід виключати вплив на активність глутатіонпероксидази поступового вичерпання пулу GSH (який є кофактором цього ферменту) в антирадикальних реакціях, а також підвищеної чутливості до супероксид-аніона, котрий здатен бути інгібітором глутатіонпероксидази [16]. У свою чергу накопичення GSSG за умов порушення активності глутатіонредуктази може призвести до дисбалансу антиоксидантної системи, оскільки GSSG є токсичною сполукою і здатен утворювати змішані дисульфіди з тіолутримуючими ферментами, що порушує їх активність [17]. Як відомо, глутатіонпероксидаза діє у взаємозв'язку з MnCOD, від цієї злагодженості значною мірою залежить резистентність клітинних структур до окисного стресу [3]. У наших дослідах активність та кількість білка MnCOD знижувалася на 20 та 61% відповідно порів-

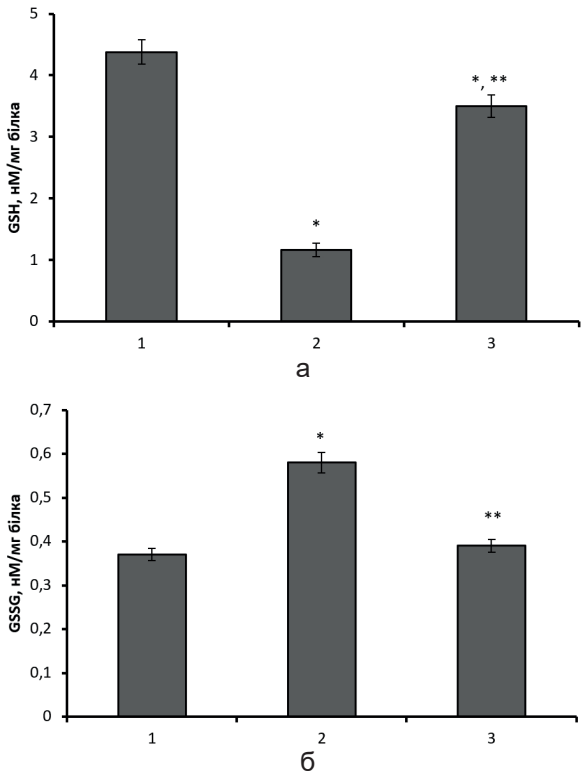

Рис. 2. Вміст відновленого (а) та окисненого (б) глутатіону у мітохондріях мозку щурів за умов ротенонової інтоксикації та введення мексидолу. 1 – контроль; 2 – ротенон; 3– ротенон і мексидол. *$P < 0,05$ порівняно з контролем; **$P < 0,05$ порівняно з ротеноновою інтоксикацією

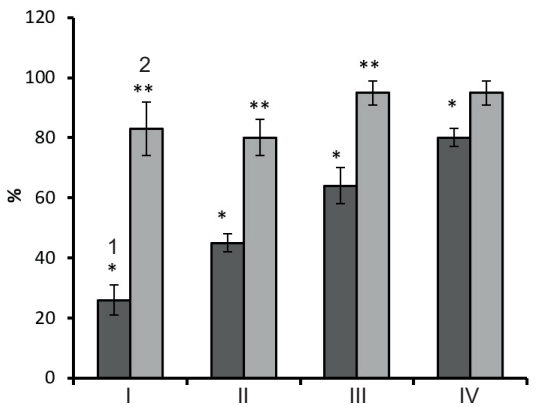

Рис. 3. Активність ферментів глутатіонпероксидази (I), глутатіоредуктази (II), НАДФ$^+$-ізоцитратдегідрогенази (III) та (IV) у мітохондріях мозку щурів за умов ротенонової інтоксикації та введення мексидолу. 1 – ротенон, 2 – ротенон і мексидол. Активність ферментів у тварин контрольної групи прийнято за 100%. *$P < 0,05$ порівняно з контролем; **$P < 0,05$ порівняно з ротеноновою інтоксикацією

няно з контролем (P < 0,05; див. рис. 3; 4).

Отримані результати свідчать, що за умов ротеноніндукованого паркінсоноподібного синдрому відбувається зрушення про- та антиоксидантного гомеостазу в мітохондріях головного мозку в бік посилення окисних процесів із пригніченням захисних ланок. Усе це збігається з повідомленнями, що у хворих на ХП разом з посиленням окисного стресу, різко знижується вміст GSH та активність глутатіонзалежних ферментів у лейкоцитах [18].

Застосування мексидолу позитивно впливало на про- та антиоксидантний баланс у мітохондріях мозку щурів. У тварин 3-ї групи знижувався вміст вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів на 31% (P < 0,05), GSSG на 33% (P < 0,05), співвідношення GSH/GSSG зростало в 5,7 раза (P < 0,05; див. рис. 2, а) порівняно з тваринами 2-ї групи, що свідчить про послаблення інтенсивності окисних процесів. Непрямим доказом цього є підвищення активності ферменту комплексу I НАДН-дегідрогенази дихального ланцюга мітохондрій у тварин 3-ї групи на 55% (P < 0,05; див. рис. 1, а).

Застосування мексидолу призводило до поступового відновлення глутатіонового пулу мітохондрій мозку щурів: вміст GSH зростав в 3 рази (P < 0,05), на відміну від щурів 2-ї групи і цьому сприяло підвищення активності глутатіонпероксидази у тварин 3-ї групи на 35%, (P < 0,05; див. рис. 2, а). Відомо, що поповнення внутрішньоклітинного пулу GSH залежить від швидкості відновлення утворюваного GSSG, яке здійснюється у глутатіонредуктазних реакціях [19]. Можливість таких змін була зумовлена достатньою кількістю внутрішньоклітинних запасів НАДФН, про що свідчить зростання активності НАДФ$^+$-генеруючого ферменту НАДФ$^+$-ІЦДГ на 31 % (P < 0,05) у щурів 3-ї групи (див. рис. 3). Таким чином, ми можемо припустити, що при застосуванні мексидолу посилення синтезу НАДФН в НАДФ-ІЦДГ-реакціях може бути суттєвим альтернативним джерелом відновлених еквівалентів, що доповнюють генерацію внутрішньоклітинного НАДФН і впливають на антиоксидантний потенціал мітохондрій. Про підвищення антиперекисного захисту мітохондрій за умов використання мексидолу за ротенонтоксичної моделі паркінсонізму свідчить наявність тенденції до зростання активності та синтезу білків глутатіонпероксидази та MnCOД у мозку щурів (див. рис. 3; 4).

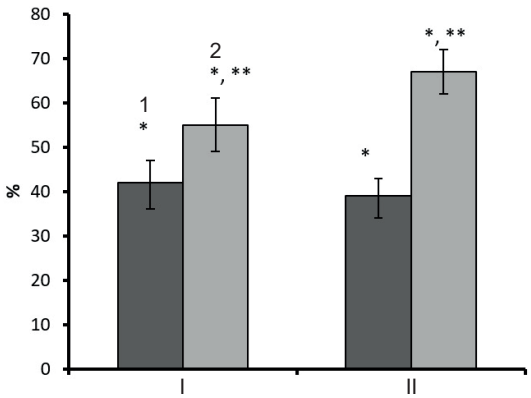

Рис. 4. Відносні показники кількості протеїну глутатіонпероксидази (I) та MnCOД (II) у мітохондріях мозку тварин різних груп (рівень експресії вищевказаних протеїнів у тварин контрольної групи прийнято за 100%). 1 – ротенон, 2 – ротенон і мексидол. *P < 0,05 порівняно з контролем; **P < 0,05 порівняно з ротеноновою інтоксикацією

Таким чином, введення 3-окси-6-метил-2-етилпіридин сукцинату призводило до зниження ротеноніндукованого окисного пошкодження мітохондрій мозку щурів за рахунок посилення ендогенного антиоксидантного захисту, зростання експресії протективних антиоксидантних білків. Мексидол здатен модулювати стан глутатіонового пулу мітохондрій внаслідок підвищення активності глутатіонзалежних та НАДФ$^+$-генеруючих ферментів. Мексидол може поповнити низку фармакологічних агентів, які запропоновані наразі, щоб збільшити вміст GSH в осіб з нейродегенеративними захворюваннями (меркаптамін, ватіхінон тощо) [20].

Сучасний порівнювальний хемореактомний аналіз дав змогу на молекулярному рівні встановити деякі механізми антиоксидантної дії мексидолу [21]. Зокрема,

було показано, що його ефективність як антиоксиданта навряд чи є зумовленою прямою взаємодією 3-окси-6-метил-2-етилпіридин сукцинату із АФК, а швидше за все – із деякими специфічними його взаємодіями з білками-рецепторами. Це – ацетилхолінові рецептори α-4 та α-7; простагландин синтетаза 2 (ЦОГ-2); ядерний фактор транскрипції NF-kB; арахідонат 5-ліпоксигеназа [21–24]. Так, взаємодіючи з іонотропними (нікотиновими) рецепторами, ацетилхолін гальмує пошкодження клітин, що викликається дією перекису водню. Активація α-4- та -7-рецепторів до ацетилхоліну протидіє окисним пошкодженням ДНК. Активація α-7-рецепторів до ацетилхоліну сприяє зниженню активності прозапального та прооксидантного транскрипційного фактора NF-kB, підвищенню експресії антиоксидантних генів та білків MnSOD і глутатіонпероксидази та гемоксигенази 1 тощо. Крім того, мексидол здатен інгібувати і фермент ЦОГ-2, що також протидіє розвитку окисного стресу.

Таким чином, мексидол може здійснювати (частково) антиоксидантну дію як агоніст ацетилхолінових нікотинових рецепторів та антагоніст прооксидантних та прозапальних факторів, що зумовлює нейропротективний ефект цього препарату при ХП. Крім того, він здатен проявляти себе як антиоксидантний та антизапальний агент, активуючи Nrf2, котрий є головним регулятором клітинної відповіді на окисний стрес, через індукцію антиоксидантних і детоксикаційних ферментів і протеїнів, таких як глутатіон-5-трансфераза, НАД (Ф)Н: хінон оксидоредуктаза-1, MnCOD, глутатіонредуктаза, гемоксигеназа-1, глутаматцистеїнлігаза, тіоредоксин і каталаза [25]. Але це останнє припущення потребує конкретних доказів.

ВИСНОВКИ

1. Застосування мексидолу призводить до послаблення окисного стресу в мітохондріях мозку щурів, у яких за допомогою ротенону відтворювався паркінсоноподібний синдром. Свідченням цього є корекція порушень прота антиоксидантного балансу: зниження вмісту вторинних продуктів ПОЛ, що реагують з ТБК, зростання активності НАДН-ДГ, активація ендогенної антиоксидантної системи мітохондрій.

2. Мексидол позитивно впливає на стан глутатіонового пулу мітохондрій, підвищуючи активність глутатіонзалежних і НАДФ$^+$-генеруючих ферментів.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

I.M. Mankovska, O.O. Gonchar, L.V. Bratus

THE EFFECT OF MEXIDOL ON GLUTATHIONE SYSTEM IN RAT BRAIN UNDER MODELING OF PARKINSON'S DESEASE

O.O. Bogomolets Institute of Physioligy National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv; e-mail:mankovsk@biph.kiev.ua

We studied the effects of mexidol (3-oxy-6-methyl-2-ethylpiridine succinate) on the antioxidant glutathione system in rat brain mitochondria in experimental Parkinson's disease induced by rotenone administration. Wistar rats were divided into the following groups of 6 in each: I - intact rats (control); II - rotenone (3 mg/kg per day) was injected subcutaneously for 2 weeks; III - after rotenone intoxication, mexidol (50 mg/kg per day) was injected intraperitoneally for 2 weeks. In the suspension of brain mitochondria, the activity of NADH dehydrogenase (complex I of the mitochondrial respiratory chain), content of the active products of 2-thiobarbituric acid (TBA-AP), the reduced (GSH) and oxidized (GSSG) glutathione amounts, the activity of glutathione-dependent enzymes: glutathione peroxidase (GP) and glutathione reductase (GR) as well as NADH$^+$-isocitrate-dehydrogenase activity (NADPH$^+$-ICDH) were measured. The activity and protein expression of MnSOD and GP in rat brain mitochondria were estimated. Treatment of rats with mexidol led to a weakening of oxidative processes in brain mitochondria in comparison with rats exposed to rotenone intoxication. It was shown that intraperitoneal injections of mexidol led to a decrease in the TBA-AP and in the GSSG content and to an increase in GSH/GSSG ratio in

comparison with rotenone intoxication. It was also registered an increase in the activity of NADH-dehydrogenase. Such changes indicated a weakening of the mitochondrial oxidative processes intensity. Treatment of rats with mexidol promoted an increase in GSH content, GR and $NADPH^+$-ICDH activities in brain mitochondria in comparison with rotenone administration. Treatment with mexidol resulted to an increased activity and protein expression of GP and MnSOD. We conclude that mexidol reduced the rotenone-induced damage of rat brain mitochondria increasing the action of glutathione-dependent and $NADPH^+$-generating enzymes.
Key words: mexidol; rotenone; brain; mitochondria; oxidative processes; glutathione antioxidant system.

REFERENCES

1. Moore D, West A, Dawson V, Dawson T. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. Annu Rev Neurosci. 2005;28:57-87.
2. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron. 2003;39:889-909.
3. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. Physiol Rev. 1994;74:139-62.
4. Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain. Prog Neurobiol. 2000;62:649.
5. Gonchar O, Mankovska I, Rozova K, et al. Novel approaches to correction of mitochondrial dysfunction and oxidative disorders in Parkinson's disease. Fiziol Zh. 2019;65(3):61-72. [Ukrainian].
6. Voronina TA. Mexidol. The basal effects, mechanisms of action, and use. Moscow. 2005. [Russian].
7. Milyuchina IV, Abdurasulova IN, Korzhevsky DE, Klimenko VM. Expression of Parkinson's disease symptoms in rats under various methods of rotenone introduction. Parkinson's disease and movement disorders. Moscow. 2011:380-1 [Russian].
8. Gonchar OO, Bratus LV, Karaban IM, Mankovska IM. The effect of Capicor on the protein markers of oxidative stress development in rat brain mitochondria under modeling of Parkinson's disease. Pharm Drug Toxicol. 2020;14(5):316-22. [Ukrainian].
9. Raketska OO, Checkman IS, Gorchakova NO. Influence of yakton and mexicor on prooxident- antioxidant homeostasis and synthesis of proteins in rat myocardium under doxorubicine cardiomyopathy. Zaporizh Med J. 2015;2(89):25-7. [Ukrainian].
10. Buege J, Aust S. Microsomal lipid peroxidation. Methods Enzymol. 1978;LII:302-8.
11. Hatefi Y. Preparation and properties of NADH:Ubiquinine Oxidoreductase (Complex I). Methods Enzymol. 1978;LIII:11-5.
12. Anderson M. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples. Methods Enzymol. 1985;113:548-51.
13. Putilina FE. The $NADP^+$-dependent isocitrate dehydrogenase activity determination. Methods Biochem. 1982;1:174-6. [Russian].
14. Mankovska IM, Gonchar OO, Nosar VI, Rozova KV, Bratus LV, Kolesnikova EE, Putii YuV, Karaban IM. Mitochondrial dysfunction and oxidative lesions in rat brain under modeling of Parkinson's like syndrome: corrective action of Capicor. Fiziol Zh. 2018;64(4):82-90. [Ukrainian].
15. Lee S, Koh H, Park D, Song B, Huh T, Park J. Cytosolic $NADP^+$-dependent isocitrate dehyrogenase status modulates oxidative damage to cells. Free Radic Biol Med. 2002;32:1185-96.
16. Dickinson D, Forman H. Cellular glutathione and thiols metabolism. Biochem Pharmacol. 2002;64:1019-26.
17. Mari M, Morales A, Colell A, Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa J. Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant. Antiox Redox Sign. 2009;11:2685-700.
18. Mankovska IM, Rosova KV, Gonchar OO, Nosar VI, Bratus LV, Drevitska TI, Glazyrin ID, Karasevich NV, Karaban IM. Effect of Capicor on the Parkinson's disease pathogenic links. Fiziol Zh. 2018;64(1):16-24. [Ukrainian].
19. Zeevalk G, Razmpour R, Bernard L. Glutathione and Parkinson's disease: Is this the elephant in the room? Biomed Pharmacother. 2008;62:236-49.
20. Helliwell SB. Development of treatments and therapies to target mitochondrial dysfunction. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. Springer Int Publ. 2016:349-71.
21. Torshin IYU, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. Comparative chemoreactome analysis of mexidol. J Neurol Psychiatr. 2017;2:75-83. [Russian].
22. Palee S, Apaijai N, Shinlapawittayatorn K, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Acetylcholine attenuates hydrogen peroxide-induced intracellular calcium dyshomeostasis through both muscarinic and nicotinic receptors in cardiomyocytes. Cell Physiol Biochem. 2016;39(1):341-9.
23. Dorszewska J, Florczak J, Rozycka A, Jaroszewska-Kolecka J, Trzeciak WH, Kozubski W. Polymorphisms of the CHRNA4 gene encoding the alpha 4 subunit of nicotinic acetylcholine receptor as related to the oxidative DNA damage and the level of apoptotic proteins in lymphocytes of the patients with Alzheimer's disease. DNA Cell Biol. 2005;24(12):786-94.
24. Li Y, King MA, Meyer EM. Alpha 7 nicotinic receptor mediated protection against ethanol induced oxidative stress and cytotoxicity in PC12 cells. Brain Res. 2000; 86(1):165-7.
25. Reisman SA, Lee CYI, Meyer CJ, Proksh JW, Ward KW. Topical application of the synthetic triterpenoid RTA 408 activates Nrf2 and induces cytoprotective genes in rat skin. Arch Dermatol Res. 2014;306(5):447-54.

Матеріал надійшов до редакції 02.11.2021