

В. С. Недзвецкий, А. А. Тихомиров,
С. В. Кириченко, Ж. А. Корякина, М. В. Липка

**ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПОНЕНТОВ
С ЦЕЛЮ СОХРАНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО РАЗНООБРАЗИЯ
В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ**

В. С. Недзвецкий, А. О. Тихомиров, С. В. Кириченко, Ж. О. Корякина, М. В. Липка

Дніпропетровський національний університет

**МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ МОЛЕКУЛЯРНИХ КОМПОНЕНТІВ
З МЕТОЮ ЗБЕРЕЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ РІЗНОМАНІТНОСТІ ЗА УМОВ ВПЛИВУ
НЕСПРИЯТЛИВИХ ЧИННИКІВ**

Досліджували ефект вітаміну Е (α -токоферолу) та мелатоніну на поліпептидний склад гліальних проміжних філаментів і вміст гліального фібрилярного кислого білка (ГФКБ) у різних відділах головного мозку щурів за умов впливу підвищеної концентрації іонів Al^{3+} . Інтраперитонеальне введення розчину $AlCl_3$ протягом 3-х тижнів викликало появу деградованих низькомолекулярних поліпептидів ГФКБ в діапазоні M_r 47–38 кДа та збільшення вмісту білка гліальних проміжних філаментів у 1,6–2,2 рази у порівнянні з контрольною групою. Внутрішньочеревне введення вітаміну Е та мелатоніну протягом того ж терміну сприяло значному зниженню вмісту ГФКБ у мозку тварин, які одержували $AlCl_3$. Введення вітаміну Е та мелатоніну також значно запобігало появі деградованих поліпептидів ГФКБ і розвитку астрогліозу. Пропонується використання антиоксидантів з метою корекції патологічних процесів у ЦНС, індукованих іонами алюмінію.

Ключові слова: іони алюмінію, молекулярні маркери патології ЦНС, гліальний фібрилярний кислий білок (ГФКБ), вітамін Е, мелатонін.

V. S. Nedzvetskii, A. O. Tykhomyrov, S. V. Kirichenko, Z. O. Koryakina, M. V. Lipka

Dnepropetrovsk National University

**THE POSSIBILITIES OF USE OF MOLECULAR COMPONENTS TO PROTECT
BIODIVERSITY UNDER THE INFLUENCE OF HARMFUL FACTORS**

Effect of vitamin E (α -tocopherol) and melatonin on glial fibrillary acidic protein (GFAP) polypeptide composition and content in rat brain under Al^{3+} intoxication has been investigated. Intraperitoneal injection of $AlCl_3$ solution during 3 weeks has induced GFAP degradation in M_n range of 47–38 kDa and increasing of GFAP content in 1,6–2,2 folds. Vitamin E as well as melatonin therapy has decreased GFAP level in brain caused by Al^{3+} administration. Vitamin E and melatonin have protected against astrogliosis and prevented GFAP degradation. It is proposed to use antioxidants to prevent CNS pathology induced by aluminum ions.

Keywords: aluminum ions, molecular markers of CNS pathology, glial fibrillary acidic protein (GFAP), vitamin E, melatonin.

В современных условиях практически все экосистемы подвержены неблагоприятному влиянию, обусловленному глобальным антропогенным воздействием на биосферу. В настоящее время особую актуальность приобретают исследования молекулярных процессов, которые лежат в основе физиологических, репродукционных и других биологических процессов.

Изменения в биосистемах проявляются на различных уровнях иерархии: на клеточном уровне – в форме изменений биохимических процессов; на организменном – в форме изменений физиологических и поведенческих реакций; на субпопуляционном – на характере формирования колониальных, семейных, генетических и

других группировок; на популяционном – в неодинаковой интенсивности процесса рекомбинации, а также структуры популяции; на уровне биотического сообщества – в изменении состава функциональных группировок, смене доминантов, изменении цепей питания. Нарушения на молекулярном уровне, естественно, отражаются на всех более высоких уровнях, в том числе и структурно-функциональной организации экосистем.

Ионы некоторых металлов рассматриваются как один из наиболее важных факторов риска. Даже незначительное повышение концентрации этих ионов может вести к необратимым нарушениям в клетках и тканях живых организмов.

Алюминий является наиболее распространенным металлом земной коры (Зонн, Травлев, 1992). Множественные неблагоприятные эффекты солей алюминия на функционирование нервной ткани изучены недостаточно полно для понимания механизмов действия ионов этого металла. Предполагают, что ионы Al^{3+} принимают участие в развитии многих нейродегенеративных патологий, в частности болезни Альцгеймера (Birchall, Chappell, 1998). Чрезмерное поступление соединений Al^{3+} ведет к нарушению окислительно-восстановительного баланса в ткани головного мозга животных (Campbell et al., 1999). Оксидативный стресс считается одним из главных индукторов структурно-функциональных нарушений в клетках ЦНС. Активные формы кислорода индуцируют гибель нейронов путем активации перекисного окисления липидов клеточных мембран, повреждения белков и ДНК.

Астроглиальные клетки играют основную роль в защите нервной ткани от физических и метаболических повреждений. Главным структурным компонентом астроцитарного цитоскелета является глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ). ГФКБ рассматривается как надежный маркер астроцитов – реакция этих глиальных клеток на действие повреждающих факторов сопровождается усиленным синтезом ГФКБ и интенсивным фибрилlogenезом (Eng et al., 2000).

Современные подходы к фармакотерапии патологий ЦНС направлены как на использование специфических антидотов (например, хелаторов металлов), так и на детоксикацию с применением разных методов эфферентной терапии. Торможение и угнетение патологических процессов в нервной системе может быть достигнуто использованием антиоксидантов, ноотропов, противовоспалительных препаратов, ингибиторов некоторых ферментов, факторов роста нервов и т. п. Исследование протекторных свойств и тестирование препаратов для коррекции патологических состояний ЦНС требует изучения молекулярных механизмов их действия (Бачинская, 2002). Поиск адекватных маркеров, которые позволят оценивать эффективность потенциальных нейропротекторов, предопределяет использование специфических белков нервной ткани в тест-экспериментах. Специфический цитоскелетный белок ГФКБ признан как надежный маркер состояния астроцитов (O'Callaghan, 1998).

Целью данной работы было исследование изменений экспрессии и полипептидного состава ГФКБ, которые были индуцированы интраперитонеальным введением $AlCl_3$, и эффекта антиоксидантов - витамина Е (α -токоферола) и мелатонина на снижение развития глиоза в условиях алюминиевой интоксикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Взрослые крысы линии Wistar, которые были разделены на четыре группы ($n = 7$), получали ежедневно на протяжении трех недель интраперитонеально инъекции: I группа – раствор $AlCl_3$ (12 мг алюминия на кг массы тела); II группа – $AlCl_3$ (12 мг/кг) + витамин Е (10 мг/кг); III группа – витамин Е (10 мг/кг); IV группа – $AlCl_3$ (12 мг/кг) + мелатонин (10 мг/кг); V группа – мелатонин (10 мг/кг); VI группа (контроль) – физиологический раствор в объеме 0,5 мл. Головной мозг декапитированных крыс на холоде разделяли на отделы: мозжечок, кора больших полушарий и гиппокамп. Фракции водорастворимых и цитоскелетных белков получали из ткани соответствующих отделов мозга, как описано ранее (Недзвецкий та ін., 2001). Белки обеих фракций разделяли методом электрофореза в градиенте полиакриламидного

геля (7–18 %) с 0,1 % додецилсульфатом натрия (Laemmli, 1970). Определение полипептидного состава глиальных филаментов проводили с помощью иммуноблоттинга с использованием поликлональной моноспецифической антисыворотки в разведении 1 : 1500, как описано раньше (Березин и др., 1987). Определение относительной интенсивности плотности окраски полипептидных зон проводили с помощью компьютерной обработки сканированных результатов иммуноблоттинга. Количественный анализ ГФКБ проводили путем сравнения интенсивностей окрашивания соответствующих полипептидных зон между экспериментальными и контрольными пробами, отнесенных к количеству общего белка во фракциях. Содержимое общего белка определяли по методу Лоури в модификации Миллера (Miller, 1959).

Обработку полученных данных проводили методами математической статистики для малых выборок (Кокунин, 1975). Относительное содержимое ГФКБ выражали в виде средней величины \pm стандартная ошибка средней, достоверное различие между группами оценивали с применением *t*-критерия Стьюдента ($\alpha < 0,05$) после проверки гипотез о нормальности распределения и различии между генеральными дисперсиями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения полипептидного состава ГФКБ в разных отделах головного мозга крыс в условиях влияния $AlCl_3$, мелатонина и витамина Е представлены на рис. 1. Повышенное поступление соли алюминия вызвало значительное возрастание количества деградированных полипептидов ГФКБ во всех исследуемых отделах. Наиболее значительные изменения ГФКБ выявлены в филаментных фракциях, экстрагированных 4 М мочевиной. Инъекции витамина Е на протяжении 21 дня способствовали снижению деградации полипептидов ГФКБ. В головном мозге группы крыс, которые получали хлорид алюминия, выявлено также возрастание содержания ГФКБ (рис. 2). Повышение содержания ГФКБ указывает на возможность развития астроглиоза в результате метаболических нарушений, вызванных ионами Al^{3+} . Возрастание интенсивности зоны интактного полипептида 49 кДа также свидетельствует об активации фибриллогенеза в астроцитах. Ежедневные инъекции α -токоферола вызывали снижение экспрессии ГФКБ так же, как и значительное уменьшение деградированных полипептидов.

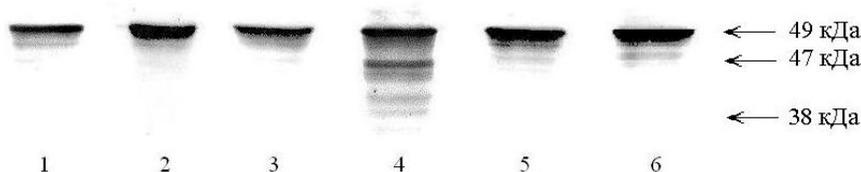


Рис. 1. Результаты иммуноблоттинга белковых фракций из мозга крыс контрольной и экспериментальных групп. Моноспецифическая антисыворотка против ГФКБ

- 1 – контрольная группа;
- 2 – группа крыс, которые получали инъекции витамина Е;
- 3 – группа крыс, которые получали инъекции мелатонина;
- 4 – группа крыс, которые получали раствор хлорида алюминия;
- 5 – группа крыс, которые получали инъекции витамина Е и раствор хлорида алюминия;
- 6 – группа крыс, которые получали инъекции мелатонина и раствор хлорида алюминия.

Результаты иммуноблоттинга свидетельствуют о том, что ионы Al^{3+} индуцируют реорганизацию промежуточных филаментов астроглии, поскольку цитоскелетные перестройки сопровождаются увеличением уровня фибриллизованного ГФКБ и содержания деградированных полипептидов. В свою очередь, чрезмерно интенсивный фибриллогенез является главным показателем реактивного ответа астроцитов

на нейрональные повреждения. Перестройка промежуточных филаментов астроглии может быть необходимым условием для адекватного функционирования глиальных клеток при воздействии повреждающих факторов (Norton et al., 1992).

Алюминий является третьим по распространению элементом земной коры. Степень его аккумуляции в живых организмах ограничена водонерастворимостью большинства его естественных соединений. Однако постепенное закисление среды вследствие антропогенных воздействий приводит к конверсии инертных соединений Al^{3+} в биологически активные формы. Главными источниками поступления Al^{3+} в организм является питьевая вода, продукты питания и медицинские препараты. Основной путь поступления в организм – желудочно-кишечный тракт. Нерастворимые соединения алюминия солюбилизуются в кислой среде желудка, и токсичный ион Al^{3+} поступает в кровь (Haggis et al., 1996). Его транспорт в мозг в значительной мере лимитируется гемато-энцефалическим барьером. Показано, что Al^{3+} транспортируется из крови в мозг в виде комплексов с цитратом, L-глутаматом и трансферрином (Yokel et al., 2002). Известно, что астроциты играют главную роль в формировании барьера между капиллярами мозга и нейронами. Содержимое Al^{3+} в ткани мозга значительно повышается с возрастом, возможно, вследствие повреждений мембран тех клеток, которые формируют гемато-энцефалический барьер (Gomez et al., 1997).

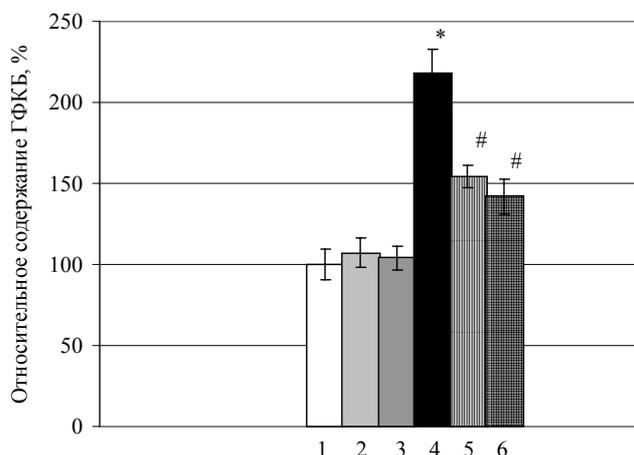


Рис. 2. Относительное количество ГФКБ в мозге крыс контрольной и экспериментальных групп

($n = 7$, * – достоверная разница по сравнению с контролем, $\alpha < 0,05$;

– достоверная разница по сравнению с группой крыс, получавших $AlCl_3$, $\alpha < 0,05$)

1 – контрольная группа;

2 – группа крыс, которые получали инъекции витамина Е;

3 – группа крыс, которые получали инъекции мелатонина;

4 – группа крыс, которые получали раствор хлорида алюминия;

5 – группа крыс, которые получали инъекции витамина Е и раствор хлорида алюминия;

6 – группа крыс, которые получали инъекции мелатонина и раствор хлорида алюминия.

Развитие патологических состояний, а также процесс старения сопровождаются усилением генерации свободных радикалов. Одним из путей реализации нейротоксичности Al^{3+} является селективная индукция оксидативного стресса в клетках нервной ткани. Механизм генерации свободных радикалов с участием ионов Al^{3+} , которые не проявляют переменную валентность при физиологических условиях, остается не полностью понятным. Недавно было установлено, что Al^{3+} дозозависимым путем влияет на активность ферментов антиоксидантной системы защиты

и прооксидантных ферментов клеток головного мозга *in vivo*. Наблюдается снижение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, а также повышение активности NO-синтазы и ксантиноксидазы (Moumen et al., 2001). Клетки нервной ткани особенно чувствительны к нарушениям прооксидантно-антиоксидантного равновесия вследствие большого количества липидов, которые содержатся в их мембранах. Прежде всего, повреждающее действие активных форм кислорода отражается на функционировании миелинизированных волокон. Показано, что Al^{3+} *in vitro* стимулирует Fe^{2+} -зависимое окисление белков и липидов миелина и синаптических мембран (Verstraeten et al., 1997). Существуют данные о способности Al^{3+} активировать процессы генерации активных форм кислорода, перекисное окисление липидов и увеличение уровня глутатиона восстановленного (GSH) (Bondy et al., 2002).

Глиальные клетки защищают нейроны в условиях нейротоксичного влияния свободных радикалов. Положительная корреляция между изменениями экспрессии маркеров пролиферации и дифференцировки астроцитов и перекисного окисления липидов в ткани мозга свидетельствуют о развитии реактивного астроглиального ответа на оксидативный стресс (Kaneko et al., 2002). Гибель клеток может быть обусловлена перекисным повреждением ДНК и биомембран, которое сопровождается резким повышением концентрации свободного Ca^{2+} в цитозоле и ядерном матриксе (Губский, 2001). Возможно, что протеолитическая деградация ГФКБ при интоксикации Al^{3+} является следствием усиленной генерации активных форм кислорода. Непосредственное действие свободных радикалов на глиальные промежуточные филаменты может существенно дополняться нарушением гомеостаза внутриклеточного пула Ca^{2+} . Повышение концентрации Ca^{2+} активирует протеиназы, например кальпаины, которые осуществляют лимитированный протеолиз ГФКБ (Nixon et al., 1994).

Мелатонин, гормон, продуцируемый эпифизом, способен активно связывать радикалы атомарного кислорода, супероксидные и пероксидные радикалы и стимулировать активность некоторых антиоксидантных ферментов (Rejter et al., 2001). Физиологическая роль мелатонина состоит в передаче информации об изменении светового режима дня, что позволяет организму адаптироваться к изменению температурных, пищевых и прочих условий существования. Один из основных биохимических механизмов действия мелатонина на клетки – антиоксидантный. Мелатонин защищает макромолекулы от оксидативного повреждения во многих субклеточных компартментах (Rejter, 1998).

Протекторные эффекты витамина Е в условиях оксидативного стресса, вызванного различными факторами, широко исследуются. Жирорастворимый антиоксидант α -токоферол инактивирует гидроксильные радикалы и активные формы кислорода, относительно легко включается в структуру биологических мембран, противодействует процессам окисления мембранных липидов, обладает антиканцерогенными свойствами (Behl, 2000). Al^{3+} модулирует *in vivo* амилоидоз у мышей, который является фактором индукции оксидативного стресса в мозге. Этот эффект Al^{3+} может быть полностью компенсирован введением витамина Е (Abd el-Fattah et al., 1998). Кроме того, диетарный витамин Е значительно снижал аккумуляцию Al^{3+} в разных отделах мозга крыс (Abubakar et al., 2002) и печени (Abubakar et al., 2003). Известно, что токоферолы выполняют в организме важные метаболические функции. Во-первых, они являются наиболее активными и, возможно, главными естественными жирорастворимыми антиоксидантами: разрушают активные формы кислорода и соответственно предотвращают окисление полиненасыщенных жирных кислот. Во-вторых, токоферолы играют специфическую, пока что не полностью раскрытую роль в обмене селена. Селен является интегральной частью глутатионпероксидазы – фермента, который обеспечивает защиту мембран от повреждающего действия перекисных радикалов (Turan et al., 2001). Протекторная роль витамина Е сводится, таким образом, к предупреждению аутоокисления липидов биомембран и возможного снижения потребности в глутатионпероксидазе, которая необходима для обезвреживания перекисей в клетке.

Тот факт, что реактивный глиоз, на развитие которого указывает повышение экспрессии ГФКБ, предотвращается введением антиоксидантов – мелатонина и витамина Е, свидетельствует об эффективности использования антиоксидантных препаратов при чрезмерном поступлении Al^{3+} .

Экспериментальные исследования подтверждают активную роль глиальных клеток в интегративных процессах нервной системы. Несмотря на то что их значение для функционирования нейронов и развития дегенеративных процессов не полностью понятно, накопленные данные свидетельствуют о том, что глия имеет решающее значение для выживания нейронов. Астроциты обладают физиологическими и метаболическими свойствами, которые играют жизненно важную роль в поддержании нормального гомеостаза в мозге (Ridet et al., 1997).

Полученные результаты свидетельствуют о нарушении состояния глиальных промежуточных филаментов и развитии глиоза при интраперитонеальном введении раствора $AlCl_3$ (12 мг/кг). Введение антиоксидантов – мелатонина и витамина Е в значительной степени предотвращает повышение содержания ГФКБ и развитие астроглиоза в условиях чрезмерного поступления алюминия. Полученные результаты позволяют рассматривать ГФКБ в качестве маркера, отражающего нейропротекторные свойства антиоксидантов. Недавно, подобные изменения ГФКБ были обнаружены при введении α -липоевой кислоты крысам со стрептозотоцин-индуцированным диабетом (Baydas et al., 2004).

Нейропротекторные свойства антиоксидантов – мелатонина и витамина Е, который повышает антиоксидантную способность клеток нервной ткани и тормозит чрезмерное развитие астроглиоза, указывают на то, что мелатонин и витамин Е могут использоваться для защиты нервной ткани от повреждений, вызванных ионами Al^{3+} .

ВЫВОДЫ

1. Интраперитонеальное введение раствора $AlCl_3$ в течение трех недель вызвало появление низкомолекулярных полипептидов ГФКБ в диапазоне M_r 47–38 кДа и увеличение содержания белка глиальных промежуточных филаментов в 1,6–2,2 раз по сравнению с контролем.

2. Внутривентрикулярное введение витамина Е и мелатонина в тот же период времени способствовало существенному снижению содержания ГФКБ в мозге интоксигированных $AlCl_3$ животных. Антиоксидантные препараты также существенно предотвращали появление деградированных полипептидов ГФКБ.

3. Предлагается использование витамина Е и мелатонина для коррекции патологических процессов в ЦНС, индуцированных ионами алюминия.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Бачинская Н. Ю. Болезнь Альцгеймера // Doctor. – 2002. – 2. – С. 27-31.
- Березин В. А., Шевченко Г. М., Бунятян Г. Г. и др. Специфические белки промежуточных филаментов в нормальной нервной системе и опухолях головного мозга // Нейрохимия. – 1987. – 6, № 2. – С. 77-82.
- Губский Ю. И. Токсическая гибель клетки: свободнорадикальное повреждение ДНК и апоптоз // Лікування та діагностика. – 2001. – 4. – Р. 8-13.
- Зонн С. В., Травлев А. П. Алюминий. Роль в почвообразовании и влияние на растения. – Д.: ДГУ, 1992. – 224 с.
- Кокунин В. А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов // Укр. биохим. журн. – 1975. – 7, No. 6. – С. 776-791.
- Недзвецкий В. С., Неруш П. О., Тихомиров А. О. та ін. Вплив іонізуючого випромінювання і хлориду на білок проміжних філаментів глії головного мозку щурів // Нейрофізіологія/Neurophysiology. – 2001. – 33, № 1. – С. 33-38.
- Abd el-Fattah A. A., al-Yousef H. M., al-Bekairi A. M. et al. Vitamin E protects the brain against oxidative injury stimulated by excessive aluminum intake // Biochem. Mol. Biol. Int. – 1998. – 46, No. 6. – P. 1175-1180.

- Abubakar M. G., Taylor A., Ferns G. A. Aluminium administration is associated with enhanced hepatic oxidant stress that may be offset by dietary vitamin E in the rat // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2003. – **84**, No. 1. – P. 49-54.
- Abubakar M. G., Taylor A., Ferns G. A. Regional distribution of aluminum in the rat brain: influence of vitamin E // *Metal Ions Biol. Med.* – 2002. – **7**. – P. 217-221.
- Baydas G., Donder E., Kiliboz M. et al. Neuroprotection by α -lipoic acid in streptozotocin-induced diabetes // *Biochemistry (Moscow)*. – 2004. – **69**, No. 9. – P. 1001 – 1005.
- Behl C. Vitamin E protects neurons against oxidative cell death in vitro more effectively than 17-beta estradiol and induces the activity of the transcription factor NF-kappa B // *J. Neural Transm.* – 2000. – **107**, No. 4. – P. 393-407.
- Birchall J. D. and Chappell J. S. Aluminum, chemical physiology, and Alzheimer's disease // *Lancet*. – 1998. – **2**, No. 8618. – P. 1008-1010.
- Bondy S. C., Yang Y. E., Walsh T. J. et al. Dietary modulation of age-related changes in cerebral pro-oxidant status // *Neurochem. Int.* – 2002. – **40**, No. 2. – P. 123-130.
- Campbell A., Prasad K. N., Bondy S. C. Aluminum-induced oxidative events in cell lines: glioma are more responsive than neuroblastoma // *Free Rad. Biol. Med.* – 1999. – **26**, No. 9-10. – P. 1166-1171.
- Eng L. F., Ghimikar R. S., Lee Y. L. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-Thirty-One Years (1969-2000) // *Neurochem. Res.* – 2000. – **25**, No. 9-10. – P. 1439-1451.
- Gomez M., Sanchez D. J., Llobet M. J. et al. The effect of age on aluminum retention in rats // *Toxicol.* – 1997. – **116**, No. 1-3. – P. 1-8.
- Harris W. R., Berthon G., Day J. P. et al. Speciation of aluminum in biological systems // *J. Toxicol. Environ. Health.* – 1996. – **48**, No. 6. – P. 543-568.
- Kaneko K., Nakamura A., Yoshida K. et al. Glial fibrillary acidic protein is greatly modified by oxidative stress in aceruloplasminemia brain // *Free Radic. Res.* – 2002. – **36**, No. 3. – P. 303-306.
- Laemmli O. H. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // *Nature*. – 1970. – **227**, No. 1. – P. 243-246.
- Miller G. L. Protein determination for large numbers of samples // *Anal. Chem.* – 1959. – **31**, No. 5. – P. 964-966.
- Moumen R., Ait-Oukhatar N., Bureau F. et al. Aluminium increases xantine oxidase activity and disturbs antioxidant status in the rat // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2001. – **15**, No. 2-3. – P. 89-93.
- Nixon R. A., Saito K. I., Grynspan F. et al. Calcium-activated neutral proteinase (calpain) system in aging and Alzheimer's disease // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1994. – **15**, No. 747. – P. 77-91.
- Norton W. T., Aquino D. A., Hozumi I. et al. Quantitative aspects of reactive gliosis: a review // *Neurochem. Res.* – 1992. – **17**, No. 9. – P. 877-885.
- O'Callaghan J. P. Neurotypic and gliotypic proteins as biochemical markers of neurotoxicity // *Neurotoxicol. Teratol.* – 1998. – **10**, No. 5. – P. 445-452.
- Reiter R. J. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin // *Prog. Neurobiol.* – 1998. – **56**. – P. 359-384.
- Reiter R. J., Acuna-Castroviejo D., Tan D. X., Burkhardt S. Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in central nervous system // *Ann. of the N.Y. Acad. of Sci.* – 2001. – **939**. – P. 200-215.
- Ridet J. L., Malhotra S. K., Privat A. et al. Reactive astrocytes: cellular and molecular cues to biological function // *Trends Neurosci.* – 1997. – **20**, No. 12. – P. 570-577.
- Turan B., Acan N. L., Ulusu N. N. et al. A comparative study on effect of dietary selenium and vitamin E on some antioxidant enzyme activities of liver and brain tissues // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2001. – **81**, No. 2. – P. 141-152.
- Verstraeten S. V., Golub M. S., Keen C. L. et al. Myelin is a preferential target of aluminum-mediated oxidative damage // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1997. – **344**, No. 2. – P. 289-294.
- Yokel R. A., Wilson M., Harris W. R. et al. Aluminum citrate uptake by endothelial cells: implications for its blood-brain barrier transport // *Brain Res.* – 2002. – **930**, No. 1-2. – P. 101-110.

Надійшла до редколегії 24.09.04