

О.В. Севериновська, М.О. Григорова, О.Ю. Зайченко, В.К. Рибальченко

Вплив екопатогенних чинників довкілля на систему антиоксидантного захисту в різних структурах головного мозку щурів

Исследовали влияние экопатогенных (радиационно-химических) факторов окружающей среды на активность супероксиддисмутазы, каталазы и общую антиокислительную активность в морфологически и функционально различных отделах головного мозга крыс. Установлено, что реакция клеток коры головного мозга, подкорковых структур и мозжечка на воздействие данных факторов во всех случаях проявляется в снижении активности антиоксидантных ферментов, но в различной степени. В коре головного мозга, которая характеризуется более высоким уровнем метаболизма, функциональной сложности и специализации, отмечается и более высокий уровень общей антиоксидантной защиты как в норме, так и при действии негативных факторов, что позволяет поддерживать прооксидантно-антиоксидантный баланс. Подкорковые структуры оказались более чувствительными к влиянию тяжелых металлов. По сравнению с действием каждого фактора, при хроническом комбинированном влиянии облучения и тяжелых металлов на отдельные антиокислительные ферменты наблюдается суммация, а при действии на многокомпонентную систему антиоксидантной защиты – частичное взаимное нивелирование эффектов радиационного и химического факторов.

ВСТУП

Реалії сучасного екологічного стану на значній частині території України такі, що підвищення радіаційного фону, поряд з техногенним забрудненням довкілля хімічними агентами, призводить до збільшення радіаційно-хімічного навантаження на організм, в тому числі і на досить чутливу нервову систему. Дія цих небезпечних екопатогенних чинників викликає порушення балансу між про- та антиоксидантною системами, який відповідає за проходження процесів ауторегуляції, адаптації, самовідтворення внутрішньої стабільності клітин, відіграє важливу роль у механізмах клітинної сигналізації й апоптозу [30]. Рівновага у системі перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – антиоксидантного захисту (АОЗ)

характеризується індивідуальними особливостями у кожному окремо взятому випадку, по-перше, завдяки тому, що фізіологічний стан системи АОЗ має індивідуальну організацію, тканинну, організмену специфічність [24, 25]. Це, ймовірно, є справедливим також для відділів головного мозку, реакція яких залежить від особливостей їх хімічної та структурної організації, рівня метаболізму та функціонування [3, 9, 11, 20, 34]. Однак більшість відомостей у науковій літературі присвячені проблемам АОЗ від вільнорадикальних ефектів у мозку в цілому чи в окремих видах клітин нервової тканини [6, 25, 31].

Установлено, що механізм різних біологічних ефектів іонізуючої радіації в малих дозах полягає в радіаційному пошкодженні мембранних структур клітини через окис-

нювальну вільнорадикальну атаку [7, 15, 23, 27]. В основі дії таких хімічних чинників, як важкі метали, лежить взаємодія з різними функціональними групами макромолекул, вплив на активність деяких ферментів, у тому числі тих, що входять до складу системи АОЗ [5, 11].

У більшості досліджень стосовно поєданого впливу радіації низьких доз і важких металів [5, 8, 14, 28, 29] вивчаються, як правило, окремі біологічні ефекти і не розкриваються патогенні механізми сумісної дії факторів різної природи. Тому дослідження адаптаційних реакцій пристосування організмів до техногенного впливу екопатогенних чинників, а також причин виникнення та розвитку патологій надзвичайно актуальне, це – одна з центральних проблем сучасної медико-біологічної науки. У зв'язку з цим ми досліджували окремі і сумісний хронічний вплив іонізуючої радіації низької інтенсивності, суміші важких металів (свинцю, кобальту, кадмію, міді, цинку) на активність супероксиддисмутази (СОД), каталази й на загальну антиокиснювальну активність (ЗАА) у морфологічно та функціонально відмінних відділах мозку щурів.

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на білих беспородних щурах масою 180–220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Дозу 0,25 Гр було обрано як порогову для біологічної дії низькоінтенсивної іонізуючої радіації в діапазоні малих доз [15]. Враховували також, що ця доза є гранично припустимою для ліквідаторів аварії на ЧАЕС. Тварин тотально хронічно опромінювали протягом 25 діб по 0,01 Гр на добу (сумарна доза становила 0,25 Гр) на установці РУМ-17 за таких технічних умов: напруга – 150 кВ, сила струму – 6 мА, фокусна відстань – 181 см, фільтри: 2,0 мм ± 0,5 мм Сu, потужність дози – 1,75 мГр/хв.

Суміш солей важких металів, які є найбільш поширеними поллютантами поверхневих вод Придніпров'я, щури споживали протягом 25 діб з водою для пиття в концентрації по 2 ГДК для поверхневих вод для кожного металу ($\text{CdNO}_3 - 3,1 \cdot 10^{-6}$ г/л, $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2 - 9,58 \cdot 10^{-5}$ г/л, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O} - 7,8 \cdot 10^{-3}$ г/л, $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} - 9,52 \cdot 10^{-3}$ г/л, $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} - 5 \cdot 10^{-3}$ г/л), що приблизно відповідало рівням забруднення цими елементами водойм у зазначеному регіоні. Тварин було поділено на чотири групи по 10 у кожній. До першої (контрольної групи) ввійшли інтактні щури. Тварин другої групи напували чистою водою та опромінювали. Тварини третьої та четвертої груп отримували з питною водою суміш солей важких металів, при цьому тварин четвертої групи ще піддавали опроміненню у вищезазначеній дозі.

Для оцінки стану системи АОЗ у гомогенатах тканин головного мозку декапітованих тварин визначали активність ферментів СОД і каталази та рівень ЗАА. Для дослідження були обрані морфологічно та функціонально відмінні компартменти мозку: кора великих півкуль, підкіркові структури, мозочок, – які мають достатню масу, що було методично важливим для постановки біохімічних експериментів. Гомогенати тканин готували за загальноприйнятою методикою [10]. Активність СОД визначали за ступенем інгібіції відновлення нітросинього тетразолію при наявності НАДН і фенозинметасульфату [22]. Активність каталази визначали за допомогою кольорової реакції перекису водню з молібдатом натрію, методом спектрометричного аналізу за інтенсивністю забарвлення продуктів реакції [26]. ЗАА визначали за зниженням накопичення перекисних продуктів і виражали [13].

Отримані результати обробляли загальноприйнятими математичними методами варіаційної статистики [16]. Вірогідним вважали зміни при $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень показали, що у контрольних тварин активність СОД – одного з основних ферментних складових системи АОЗ – була найвищою у гомогенатах підкіркових структур до складу яких входили проміжний мозок, підкіркові ядра великих півкуль (рис. 1,а). При хронічному радіаційному впливі вірогідних змін активності вивченого антиоксидантного ферменту не зафіксовано. У тварин, що вживали з водою для пиття суміш солей важких металів, відмічено суттєве достовірне зниження активності ферменту: у корі на 29 %, у підкіркових структурах на 31 %, у мозочку на 34 %, що говорить про чутливість головного мозку до підвищених концентрацій важких металів. Найменші значення активності супероксиддисмутази спостерігалися при комбінованому впливі обох негативних чинників, коли вона знизилася порівняно з контролем у 1,5–2 рази в усіх відділах, котрі вивчали.

Таким чином, іонізуюче випромінювання здійснює модифікуючий ефект на вплив важких металів на активність СОД: тоді, як сам радіаційний фактор практично не викликав змін цього показника, він значно посилював дію хімічного фактора. Отже, комбінований вплив радіаційно-хімічних чинників призводить до напруження та виснаження цієї ланки системи АОЗ. Відомо, що головний мозок є органом з найбільш високим використанням кисню на одиницю маси [4, 6]. У зв'язку з цим мозок є найбільш чутливим до оксидативного пошкодження в порівнянні з іншими органами, що проявляється в порушенні ферментативної антиоксидантної ланки, яка відповідає за інактивацію активних видів кисню. Тому він потребує легкокомпенсованої низькомолекулярної системи АОЗ [25]. Зниження активності цієї системи захисту може призводити до суттєвих біохімічних (у результаті накопичення радикалів $\cdot\text{O}_2^-$), а згодом і функціональних порушень. Це

підтверджується дослідженнями спектра і частоти розвитку захворюваності ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС. Було показано [12], що одне з перших місць у структурі патологій займають розлади функцій нервової системи, у патогенезі яких радіаційний фактор діє в комплексі з факторами нерадіаційної природи.

За даними деяких авторів, активність СОД корелює з активністю іншого ферменту – каталази. Це цілком зрозуміло, тому що СОД і каталаза діють як ланки однієї системи утилізації активного кисню і виконують перехід $\cdot\text{O}_2^-$ в O_2 [21, 23].

Результати дослідження активності каталази (див. рис. 1,б) свідчать, що у контрольних тварин більш високі значення характерні для кори головного мозку й мозочка. Це, скоріше за все, пов'язано з особливостями хімічної та морфологічної структури цих відділів, високою швидкістю обміну речовин в них й значною активністю ферментів, в тому числі й антиоксидувальних, що запобігають збільшенню концентрації вільних радикалів, які в нормі є наслідком інтенсивних процесів обміну [3, 11, 20, 32].

За умов дії опромінення в дозі 0,25 Гр активність каталази зменшувалася в усіх структурах головного мозку: в підкірковому відділі – на 12 %, у мозочку – на 14 %, у корі великих півкуль – на 30 %.

Суміш металів також значно впливає на активність каталази, знижуючи її у корі – до 61 %, у підкірковому відділі до 69 % і у мозочку до 85 %. Отримані результати свідчать, що як фізичний, так і хімічний фактори, призводячи до виникнення стану оксидативного стресу, суттєвіше впливають на активність каталази в еволюційно молодих, більш складних у функціональному відношенні структур головного мозку.

Комбінована дія радіаційно-хімічних факторів найбільше знижує активність цього антиоксидантного ферменту в корі – на 63 %, а в підкіркових структурах і мозочку – на 31 %, що може свідчити про

сумацію ефектів окремих чинників на активність каталази, особливо у корі та мозочку. Ефект інгібіції ферментативної активності, можливо, пов'язаний з безпосереднім впливом важких металів на фермент і, деякою мірою, з інактивацією його високою концентрацією супероксидних радикалів і продуктів їх обміну [19].

Відомо, що у корі великих півкуль окиснювально-відновлювальні процеси проходять активніше у порівнянні з іншими відділами головного мозку [3, 6, 20, 32]. Ймовірно, саме тут спостерігається найбільша концентрація вільних радикалів, пероксидів і гідропероксидів, що зумовлює перенапруження діяльності каталази та, внаслідок цього, виснаження. Таким чином, можна сказати, що, за активністю каталази, найбільш уразливою ланкою при радіаційно-хімічному навантаженні організму є кора головного мозку.

ЗАА – це інтегральний показник роботи всієї системи АОЗ, яка спрямована на нейтралізацію розвитку перекисних процесів і забезпечує неспецифічну реакцію на негативний вплив будь-яких чинників [23]. Він відображає сумарну антиокиснювальну активність ферментативної та неферментативної природи. Цей показник зручно використовувати для оцінки загальної неспецифічної реакції клітин на несприятливі впливи.

Оцінюючи ЗАА в гомогенатах тканин різних відділів головного мозку контрольних тварин (див. рис. 1,в), слід відмітити, що значення цього показника коливаються в межах від 71 до 76 %, причому більше значення антиокиснювальної активності спостерігалось в корі головного мозку, яка характеризується високим рівнем метаболічних реакцій [20]. Опромінення призводить до суттєвого (приблизно вдвічі) зниження ЗАА в усіх досліджених відділах головного мозку (див. таблицю), що свідчить про пригнічення АОЗ, яке корелює з розвитком оксидативного стресу, зумов-

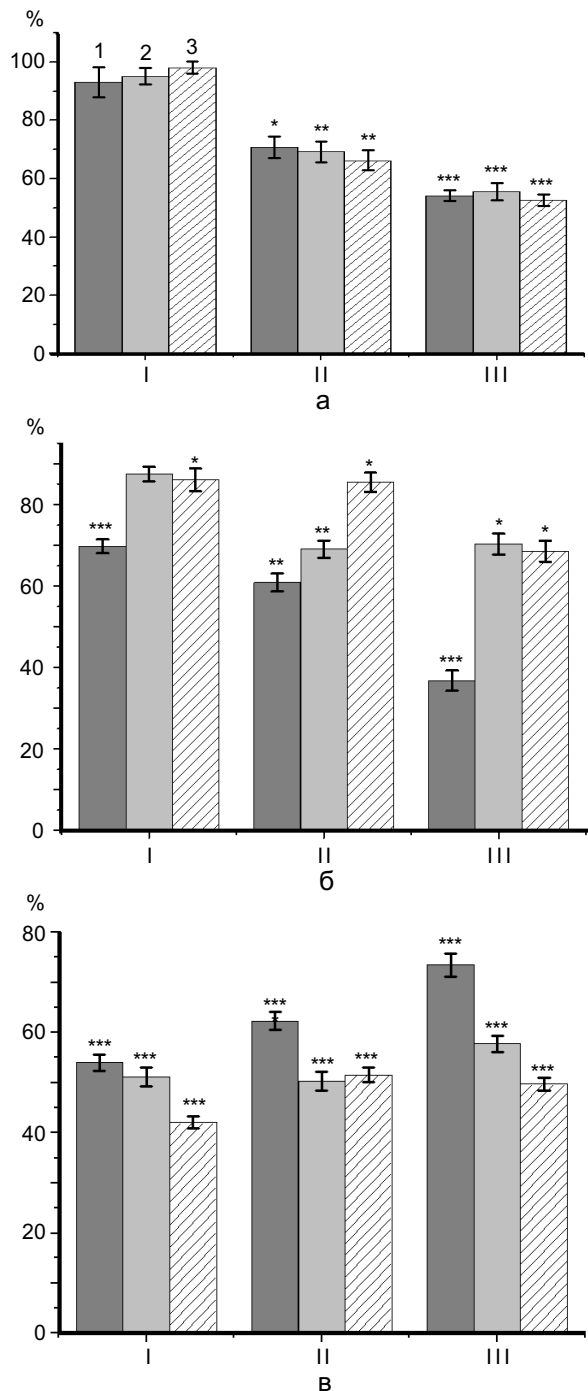


Рис.1. Вплив екопатогенних чинників (% від контролю) на активність супероксиддисмутази СОД (а), каталази (б) та загальну антиокиснювальну активність (в) у гомогенатах тканин кори головного мозку (1), підкіркових структур (2), мозочку (3) щурів після опромінення (I), вживання суміші металів (II), комбінованого впливу суміші металів та опромінення (III).

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$

леного хронічним впливом на організм тварин низькоінтенсивного рентгенівського опромінення в малій дозі [9, 27]. Слід зазначити, що більш уразливим в цьому разі виявився мозочок, який є морфологічно подібним до кори великих півкуль, але філогенетично старішим і функціонально залежним від неї, з менш адаптованою до підвищеного радіаційного фону системою АОЗ, взагалі з більш консервативними механізмами регуляції.

У щурів, що вживали воду, навантажену солями важких металів, відмічали значне вірогідне зниження рівня ЗАА: в корі головного мозку на 38 %, в інших вивчених структурах приблизно вдвічі відносно контролю. Виходячи з отриманих результатів, можна припустити, що іони важких металів безпосередньо впливають на нервову тканину. Хоча механізми потрапляння їх у ЦНС вивчені недостатньо, але вважається, що високі рівні накопичення токсичних металів у нервовій тканині пов'язані з надходженням їх за сенсорними шляхами і, скоріш за все, – через кальцієві іонні канали [1, 35]. На нашу думку, зниження активності АОЗ у підкіркових структурах можливо пов'язане з їх високою чутливістю до дії токсикантів. Надлишок міді та цинку, особливо у гіпокампі, може бути причиною порушення нейротрансмітерного синтезу й нервової передачі [35]. Гіпоталамус, який характеризується активним обміном речовин і є вищим підкірковим центром вегетативних, соматичних й ендокринних функцій, відповідає за реалізацію складних гомеостатичних реакцій, також досить чутливий до багатьох хімічних факторів [20]. Вплив важких металів на ці структури призводить до зниження АОЗ і до функціональних порушень, що позначається на поведінці тварин: спостерігається погіршення показників поведінкових реакцій, що залежать від функціонування підкіркових структур (встановлено в наших дослідженнях та є перспективою

подальшої публікації).

Водночас кора головного мозку, що відноситься до філогенетично молодших, структурно складніших і більш активніших відділів мозку з високим рівнем інтеграції, має досконалішу систему АОЗ, яка проявляє більш лабільний характер адаптації до дії негативних чинників. Це може свідчити про покращений регуляторний механізм вищих центрів мозку, що необхідно для підтримання функціонування всього організму в умовах впливу різноманітних екопатогенних чинників довкілля.

Комбінований вплив обох чинників знижував рівень ЗАА в усіх відділах головного мозку наступним чином: у корі головного мозку на 27 %, у підкіркових структурах на 42 % й у мозочку на 50 %. Слід зазначити, що рівень ЗАА в корі великих півкуль і підкіркових структурах був дещо більшим, ніж при впливі окремих факторів. Це, мабуть, свідчить про антагоністичний ефект сумісної дії факторів фізичної та хімічної природи на систему АОЗ.

Припускається, що відмінність механізмів впливу фізичного (опромінення) й хімічного (солі важких металів) чинників полягає в тому, що опромінення діє переважно через розвиток вільнорадикальних перекисних реакцій [7, 15, 23, 27], а іони металів можуть впливати на активність ферментів, особливо металозалежних, або втручатись у метаболічні реакції, пов'язуватись з SH-групами білків і глутатіону, діючи на компоненти системи АОЗ [5, 11]. Наприклад, відомо, що метали впливають на ферменти дихального ланцюга (металозалежні цитохроми, цитохромоксидази), пригнічуючи ферменти переносу електронів, пов'язуючи їх функціональні групи внаслідок конкурентного гальмування [1]. У тому разі, коли вміст перекисів збільшується внаслідок впливу опромінення, можлива взаємодія з ними іонів важких металів з переключенням їх дії з ферментів на інактивацію ПОЛ. Таким чином, з одного

боку, антиокиснювальні ферменти стають менш залежними від дії цього чинника, а з другого – відключається гальмування ферментів дихального ланцюга, що призводить до посилення клітинного дихання та утворення відновлених продуктів [33], у тому числі глутатіону, внаслідок чого активується неферментативна ланка системи АОЗ [11].

Таким чином, у модельних експериментах показано, що комплекс негативних екологічних чинників призводить до виснаження ферментативної ланки АОЗ, що відображається на зниженні адаптаційних можливостей організму. Однак результати дозволяють припустити, що часткової компенсації антиокиснювальних властивостей можна досягнути через стимуляцію неферментативної частини системи АОЗ. До того ж, попередні дані свідчать про можливість регуляції фізіологічних функцій за допомогою адаптогенів [17]. Тому цілком обгрунтовано продовження досліджень з метою пошуку природних препаратів, що мають адаптогенні властивості, найбільш ефективних у промислово навантаженому Придніпровському регіоні.

Таким чином, узагальнюючи отримані результати, можна сказати, що у відділах головного мозку, які характеризуються високим рівнем обміну речовин, відмічається більш високою активністю антиоксидантних ферментів. При цьому кора головного мозку, як філогенетично наймолодша, структурно найскладніша та найактивніша з відділів мозку, з високим рівнем інтеграції та функціонування, ймовірно, має й досконалішу систему АОЗ клітин, про що свідчить її більша стійкість під впливом вивчених негативних чинників та їх комбінації.

При зіставленні ефектів окремих агентів на досліджувані відділи головного мозку можна стверджувати, що вплив хімічного чинника на антиоксидантну систему був менш вираженим у корі. В цілому мозок виявився більш “резистентним” до дії хімічного фактора.

Слід також зазначити, що при сумісній хронічній дії опромінення та важких металів на окремі антиокиснювальні ферменти спостерігається адитивність, а при дії на багатокомпонентну систему АОЗ, що характеризується показником ЗАА, – антагонізм ефектів радіаційного та хімічного чинників. Можна припустити, що це відбувається внаслідок як відмінності механізмів біологічної дії факторів, так і можливості непрямого впливу (через обмін речовин) на компоненти системи АОЗ або впливу ферментів цієї системи один на одного (безпосередньо чи через канал їх сумісної дії) [18].

Біологічний сенс антагоністичного ефекту фізичного та хімічного чинників полягає в тому, що їх впливи частково компенсують один одного. Це відбувається, на нашу думку, через взаємодію іонів важких металів з перекисами, які відіграють у клітині роль не тільки пошкоджуючих, але й сигнальних агентів, що запускають різноманітні метаболічні реакції. Внаслідок цього спостерігається «переключення» впливу іонів металів з модуляції активності ферментів на інактивацію ПОЛ. З другого боку, може відбуватися непряма стимуляція АОЗ (наприклад, через посилення утворення відновлених продуктів).

**Severynovska O.V., Grygorova M.O.,
Zaychenko O.Yu., Rybalchenko V.K.**

AN INFLUENCE OF ECOPATHOGENIC ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE SYSTEM OF ANTIOXIDANT DEFENSE IN DIFFERENT PARTS OF RAT BRAIN

Influence of ecopathogenic environmental (radiation-chemical) factors on activities of superoxidismutase, catalase and total antioxidative activity (TAA) has been investigated in morphologically and functionally different parts of rat brain. It has been found that reaction of cells in brain cortex, subcortical structures and cerebellum to these factors in all cases is revealed through the antioxidant enzyme activities decrease in all studied brain structures but in various degrees. In brain cortex, which is characterized by higher metabolic level, func-

tional complexity and specialization, the higher level of antioxidation defense is marked both in normal state and under the action of negative factors, that allows to maintain the prooxidation-antioxidation balance. Subcortical structures were more sensitive to the heavy metal impact. Compared to the action of single factors at chronic combined influence of radiation and heavy metals on the separate antioxidative enzymes a summation effect can be observed and at aforesaid joint impact on multi-component system of antioxidation defense a partial mutual evening-out of effects of radiation and chemical agents can be marked.

*Dnipropetrovsk National University, Kyiv, Ukraine;
National University named after T.Shevchenko, Kyiv,
Ukraine*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авцин А.П., Жаворонков М.А. Микроэлементозы человека: этиология, классификация. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Барабой В.А., Орел В.Є., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. – К.: Наук. думка, 1991. – 256 с.
3. Березин В.А., Белик Я.В. Специфические белки нервной ткани. – К.: Наук. думка, 1990. – 315 с.
4. Болдырев А.А. Парадоксы окислительного метаболизма мозга // Биохимия. – 1995. – 60, вып. 9. – С.1536–1541.
5. Влияние низких доз ионизирующей радиации и других факторов окружающей среды на организм // Под ред. М.И.Руднева – К.: Наук. думка, 1994. – 216 с.
6. Гусев В.А. Свободнорадикальная теория старения в парадигме геронтологии // Успехи геронтологии. – 2000. – Вып. 4. – С. 271–272.
7. Дворецкий А.И., Ананьева Т.В., Куликова И.А. и др. Нейротрансмисмиттерная модуляция ионного гомеостаза в клетках головного мозга при радиационных воздействиях. – К., 2002. – 151с.
8. Егорова Е.Г., Дворецкий А.И. Влияние загрязнения питьевой воды на основные механизмы естественной резистентности. – В кн.: IV Всеукр. науч.-практ. конф. «Вода – проблемы и решения» – Днепропетровск, 1998. – С.132–133.
9. Зайченко О.Ю., Севериновська О.В., Дворецкий А.І. Окремий та сумісний вплив техногенних чинників і адаптогена на перекисні процеси в організмі // Вісн. Дніпропетров. ун-ту. Біологія. Екологія. – 2003. – 2, вип. 11. – С. 52–56.
10. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.
11. Керимов Б.Ф. Глутатиондефицитное состояние нервной ткани голодавших животных интенсифицирует пероксидное окисление липидов и окисление белков SH-групп// Укр. біохім.журн. – 2004. – 76, № 1. – С. 108–113.
12. Киндзельский Л.П., Демина Э.А. Анализ заболеваемости у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии// Врачеб. дело. – 1998. – №1. – С.7–11.
13. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов// Лаб. дело. – 1988. – №5. – С. 59–62.
14. Клепко А.В., Хижняк С.В., Кисиль О.О. та ін. Дослідження хронічної дії малих доз іонізуючої радіації та кадмію на різні тканини щурів // Зб. наук. праць „Проблеми радіаційної медицини та радіобіології”. – К., 2003 – Вип.9. – С. 39–45.
15. Кудряшов Ю.Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения). – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2003. – 442 с.
16. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высш. школа, 1990. – 293 с.
17. Малюк В.І., Рибальченко В.К., Репецька Г.Г. та ін. Роль адаптогенів у регуляції фізіологічних функцій за умов низькодозового іонізованого випромінювання/ / Вісн. Київ. ун-ту “Проблеми регуляції фізіологічних функцій”. – 2000. – Вип. 6. – С. 58–61.
18. Мурадян Х.К., Утко Н.А., Мозжухина Т.Т. и др. Коррелятивные связи между активностью супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы печени мышей // Укр. біохім. журн. – 2003. – 75, №1. – С.33–37.
19. Напханюк В.К. Процессы ферментативного торможения перекисного окисления липидов и их регуляция при комбинированных радиационных поражениях: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Одесса, 1990. – 45 с.
20. Палладин А.В., Белик Я.В., Полякова Н.М. Белки головного мозга и их обмен. – К.: Наук. думка, 1972. – 313 с.
21. Панченко Л.Ф., Герасимов А.М., Антоненков В.Д. Роль пероксидов в патологии клетки. – М.: Медицина, 1981. – 200 с.
22. Перилегина И.А. Активность антиоксидантных ферментов слюны здоровых детей // Лаб. дело. – 1989. – №11. – С. 20–22.
23. Протас О.Ф. Механизм порушень структурно-функціонального стану хроматину ядер клітин кори головного мозку за дії низьких доз іонізуючої радіації: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – К., 1998. – 47 с.
24. Ульяновцева О.А. Фармакологічна корекція прооксидантно-антиоксидантного стану організму за умов променевого ураження та фізичного навантаження: Автореф. дис... канд. біол. наук. – Одеса, 1997. – 21 с.
25. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Анисимов В.Н. Влияние эпителиамина на свободнорадикальные процессы у человека и животных // Успехи геронтологии. – 1999. – Вып. 3. – С. 128–133.
26. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лаб. дело. – 1991. – №10 – С. 9–13.

27. Шишкина Л.Н., Кушнирева Е.В., Беспалько О.Ф., Полякова Н.В. Роль антиоксидантного статусу в формуванні последствий биологического действия низкоинтенсивного излучения в малой дозе // Радиц. биология. Радиоэкология. – 2000. – **40**, №2. – С. 162–167.
28. Юрженко Н.М. Ліпопероксидація при свинцово-стронцієвій інтоксикації та корекції фламікаром // Фізіол. журн. – 1998. – **44**. – №1–2. – С.64–70.
29. Ananieva T., Kulikova I., Dvoretzky A. Combined effects of exposure to low dose X-radiation and chemical toxicants. – In: Workshop on Radiation Exposures by Nuclear Facilities Evidence of Health Impacts. Abstracts. – England, Portsmouth, 1996. – P.67.
30. Davies K.J.A. The broad spectrum of responses to oxidants in proliferating cells: A new paradigm for oxidative stress // JUBMB Life. – 1999. – № 48. – P. 41–47.
31. Dringen R., Pawlowski P.G., Hirrlinger J. Peroxide detoxification by brain cells // Neurosci. Res. – 2005. – **79**, № 1–2. – P. 157–165.
32. Hooper A.F., Hart N.H. Foundation of animal development. – Oxford: University Press, 1985. – 263 p.
33. Pettenuzzo L.F. et al. Differential inhibitory effects of methylmalonic acid on respiratory chain complex activities in rat tissues // Int. J. Dev. Neurosci. 2006. – **24**, № 1. – P. 45–52.
34. Samuele A., Mangiagalli A. et al. Oxidative stress and pro-apoptotic conditions in rodent model of Wilson's disease // Biochim. and Biophys. Acta. – 2005. – **1741**, № 3. – P. 325–330.
35. Walsh J. W. Metal-metabolism and human functioning. – Pfeiffer: Health Research Institute, 2005. – 53 p.

*Дніпропетров. нац. ун-т;
Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка*

*Матеріал надійшов до
редакції 13.01.2006*