РОЛЯ НА ОКСИДАТИВНИЯ СТРЕС И АНТИОКСИДАНТНАТА ЗАЩИТА ПРИ АЕРОБНИТЕ ОРГАНИЗМИ И В ЧАСТНОСТ ПРИ НЯКОИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА

Л. Митева

БАН – София

Резюме. *Неизбежно негативно следствие от аеробния начин на живот е оксидативният стрес. Молекулата на кислорода има свойството да приема един електрон, при което се формират изключително токсичните активни кислородни форми, радикали по своята същност. Те лесно реагират с биологичните макромолекули (клетъчни мембрани, белтъци, ДНК), което води до увреждането им. За дългия период от 3-4 милиарда години аеробен живот и отделяне на кислородни форми при процеса дишане, а при растенията – и при процеса фотосинтеза, аеробните организми са развили добре балансирана стратегия за дезактивиране на активните кислородни форми. Това е т.нар. антиоксидантна система, която се състои от ензимни и неензимни компоненти. В обзора е разгледана по-подробно ролята на нискомолекулния антиоксидант глутатион. Засегната е както историята на откриването на глутатиона и общофизиологичните му функции в аеробните организми, така и в частност ролята му при някои заболявания на нервната система при човека. В обзора са разгледани и постиженията на българските учени в това направление.*

Ключови думи: *оксидативен стрес, антиоксиданти, глутатион, деградация на неврони*

L. Miteva. *ROLE OF THE OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT DEFENCE SYSTEM FOR AEROBE OGRANISMS AND IN PARTICULAR FOR SOME NERVOUS SYSTEM DISEASES*

Summary. *The oxidative stress is inevitable consequence of the aerobic way of life. The oxygen molecule has the ability to accept one electron and subsequently to form active oxygen species that are highly toxic. These species interact easily with biological macromolecules (cell membranes, proteins, DNA) and destroy them. Over a long period of 3 to 4 billion years of aerobic life on Earth, in the presence of active oxygen species released via the processes of breathing and photosynthesis, the aerobic organisms have developed a so-called antioxidant defense system, which consists of both enzyme and non-enzyme components. This review analyses in details the role of the low-molecular antioxidant glutathione. The report also reviews the history of the discovery of glutathione, the general physiological functions of glutathione, as well as its role in some human neurodegenerative diseases. The achievements of Bulgarian scientists are also discussed.*

Key words: *oxidative stress, antioxidants, glutathione, neurodegenerative diseases*

Увод

Жизненонеобходим за всички аеробни организми, кислородът има и негативни последици, които се изразяват в способността му да образува радикалови форми, токсични за биологичните макромолекули. Оксидативният стрес е неизбежно следствие от аеробния начин на живот. Всички аеробни организми – растенията и животните, както и човекът – неизбежно са подложени на този т.нар. "кислороден" стрес, причиняван от няколко вида активни кислородни форми (АКФ). В някои случаи отрицателното влияние на редица фактори на околната среда се свежда до активиране на кислорода. В други случаи наличието на оксидативен стрес допълнително усложня-

ва положението на клетките, страдащи от някакво увреждане – болест, нараняване, инхалация с токсини, а при растенията влияят и промените в климатичните условия (засушаване, заблатяване, ниски и високи температури и др.) (фиг. 1). Живите организми са постоянно изложени на въздействието на подобни неблагоприятни фактори. При растенията, които са неспособни да избягат, често се наблюдава активност на няколко стресора едновременно [5]. От една страна, тези фактори въздействат по специфичен начин върху метаболизма на живите организми. Променяйки метаболизма на клетките обаче, те пре-

дизвикват образуване на силно токсичните активни кислородни форми.



Фиг. 1. *Фактори, допринасящи за оксидативния стрес в аеробните организми*

ОКСИДАТИВЕН СТРЕС И АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА

Молекулярната основа на оксидативния стрес се корени в специфичната химична структура на кислорода, а именно – молекулата му притежава два несдвоени електрона с паралелни спинове. Вследствие на това кислородът лесно приема по един електрон, при което претърпява унивалентна редукция. В резултат се получават изключително агресивни радикалови форми, т.нар. активни кислородни форми: супероксиден радикал ($O2^{\bullet -}$); синглетен кислород ($^1O_2$); хидроксилен радикал ($OH^{\bullet}$); водороден пероксид (H_2O_2) [1, 11, 25]. Всички тези активни кислородни форми са много по-нестабилни от молекулярния кислород и водата. Нестабилната им природа и високата им реактивоспособност се определят от факта, че притежават един несдвоен електрон [1]. Поради това нормалните вътреклетъчни двуелектронни йонни реакции се трансформират в едноелектронни радикалови реакции [25]. Разликата между нормата и стреса е, че докато йонните реакции са подложени на строг метаболитен контрол, радикаловите реакции лесно избягват клетъчния контрол и се развиват във верижни реакции [25]. Основни продуценти на АКФ в животните са митохондриите, а при растенията освен тях се включват и хлоропластите, в които протича процесът фотосинтеза.

Активните кислородни форми (АКФ) притежават висока токсичност, като в живите организми те могат да предизвикват пероксидиране на липидите и нарушаване структурата на мембраните, както и увреждане на биологичните макромолекули – ДНК и белтъците, "избелване" на растителните пигменти и др. [25]. Редица заболявания се свързват или се усложняват от свръхпродукцията на АКФ. Например Dancheva и сътр. показват връзката между свръхгенерирането на АКФ и множество заболявания на белите дробове, както и токсичността на редица ксенобиотици, като: азбест, въглища, тежки метали, хербициди, цигарен дим, йонизираща радиация и др. [7]. Поради тези негативни ефекти акумулирането на АКФ в аеробните организми трябва да бъде подложено на строг контрол. За дългия период от 3-4 милиарда години аеробен живот и отделяне на кислородни форми при процеса дишане, а при растенията – и при процеса фотосинтеза, аеробните организми са развили добре балансирана стратегия за дезактивирането им. Това е много ефикасна и гъвкава антиоксидантна защитна система, състояща се от ензимни и неензимни компоненти. Много от механизмите за обезвреждане са сходни при растенията и животните [12]. Компонентите на антиоксидантната система са следните: **1. Ензимни компоненти:** супероксиддисмутаза; каталаза; пероксидази; ензими, участващи в глутатион-аскорбатната совалка; цитохром P 450 монооксигеназа; глутатион редуктаза; глутатион S-трансфераза и др. **2. Неензимни компоненти:** глутатион, аскорбат (витамин C), α-токоферол (витамин E), полифеноли и др. В България изследвания на антиоксидантите се провеждат активно още от началото на миналия век [19]. В публикацията „Витамин С в кръвта на болни от рак" авторите съобщават, че нивото на аскорбинова киселина в кръв и серум на болни от рак пациенти е по-ниско от това при здрави хора [2]. В по-късни публикации колективът на проф. Митев показва, че безусловните рефлекси на морски свинчета (като тези за хранене и защита) се инхибират в условия на авитаминоза С [3]. По-малко е информацията за тиол-съдържащото съединение глутатион и поради това ролята му за обезвреждането на АКФ и за различни заболявания ще бъде разгледана по-обстойно в настоящия обзор.

ГЛУТАТИОН

През 1888 г. при опитите си с дрожди и други растителни клетки De Rey-Pailhade открива едно от най-разпространените в природата S-съдържащи съединения и го нарича "филотион" (от гръцките думи ΦΙΛΟΣ – любов, и ΘΕΊΟ – сяра) [20]. 33 години по-късно, през 1921 г., това съединение е преоткрито от F. G. Hopkins и наречено от него *глутатион* [6, 18, 23]. Глутатионът е мултифункционален сяросъдържащ трипептид (γ-L-глутамил-L-цистеинил-глицин). Той е най-разпространеният нискомолекулен тиол в растителните и животинските клетки [9, 10]. Глутатионовият пул съдържа по-голямата част от небелтъчната редуцирана сяра и е основният º резер-

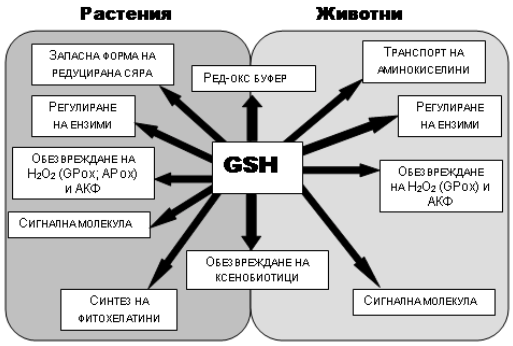
воар в живите организми. Глутатионът не е ДНК кодирана молекула. Синтезът му се осъществява в двустепенен, АТФ-зависим процес. В първия етап ензимът γ-глутамилцистеин синтетаза (γ-GCS, EC 6.3.2.2) катализира формирането на пептидна връзка между L-глутамат и L-цистеин и се образува γ-L-глутамил-L-цистеин. При втората реакция към С-края на дипептида се добавя глицин с помощта на ензима глутатион синтаза (EC 6.3.2.3). Глутатион се синтезира в почти всички клетъчни типове на еукариотните организми [21, 22]. В човешкото тяло основният продуцент на глутатион е черният дроб [27]. Оттам той се изнася към останалите части на тялото. Въпреки че глутатионът не може да премине кръвно-мозъчната бариера, концентрацията му в мозъка е голяма и се дължи на синтеза му в самите неврони [23].

ЕВОЛЮЦИОННИ АСПЕКТИ НА ПОЯВАТА И ФУНКЦИИТЕ НА ГЛУТАТИОНА

Глутатионът и неговите хомолози са сред най-разпространените нискомолекулни тиоли в живата природа [10]. Високи концентрации тиоли се откриват още при най-примитивните организми – прокариотите. Много биохимични процеси, типични за аеробните организми, са описани благодарение на използването на мутанти на Arabidopsis [4]. Арабидопсисовият мутант rml1 не притежава ензима γ-глутамилцистеин синтетаза, вследствие на което съдържа неизмерими количества глутатион. Този мутант оцелява само in vitro, в тъканна култура, снабдена с екзогенно приложен глутатион, и има типичен фенотип: неразвит корен и малко стъбло [17]. Мутантите на E. coli, които не експресират ензимите, синтезиращи глутатион, също така са изключително чувствителни към кислорода и към широк спектър химични реагенти. Тези мутанти в отсъствие на кислород и химични субстанции се развиват така, както и изходният щам [21]. От описаните изследвания става ясно, че глутатионът е метаболит, крайно необходим на аеробните организми. В еволюционен аспект той е предпоставка не само за оцеляването им в кислородната атмосфера, но също и защитен фактор срещу множество увреждащи фактори на околната среда. Би могло да се заключи, че глутатионът е възникнал в анаеробна среда, но е доразвил функциите си и е станал крайно необходим на по-късен еволюционен етап – за живота на организмите в кислородна атмосфера [21]. Някои автори стигат доста далеч в предположенията си относно ролята на глутатиона в еволюционно отношение. Така например Holt (1993) издига хипотезата, че глутатионът е отговорен за възникването на живота на Земята [23]. Това, разбира се, е твърде смело предположение, що се отнася до живота като цяло (включващ аеробните и анаеробните форми). Със сигурност обаче глутатионът е бил важна предпоставка за оцеляването на аеробния живот, който има трудната задача да се бори с активните кислородни форми.

ФУНКЦИИ НА ГЛУТАТИОНА В ЖИВОТИНСКАТА И РАСТИТЕЛНАТА КЛЕТКА

В човешкия организъм, както и при останалите еукариоти, глутатионът има редица важни функции, които могат да се обединят в две групи: протекторни и регулаторни. Ролята на глутатиона в защитната система е на две равнища: срещу оксидативния стрес и за детоксификацията на ксенобиотици [10, 25]. Функциите на глутатиона в растителната и животинската клетка са онагледени на фиг. 2.



***Фиг. 2**. Сравнителна схема на функциите на глутатиона в животинските и растителните организми (по Foyer and Noctor, 2001, с модиф.)*

1. Протекторни функции на глутатиона:

– Антиоксидант, участва в обезвреждането на АКФ и водородния пероксид. Участва в глутатион-аскорбатната совалка и в директното обезвреждане с помощта на ензима глутатион пероксидаза [10].

– Бели дробове: намира се в големи количества в междуклетъчните пространства и помага при неутрализирането на инхалирани токсини (например цигарен дим) [14].

– Черен дроб: обезвреждане на ксенобиотици (процес на конюгация с участието на ензима глутатион S-трансфераза) [14]. В черния дроб се произвежда основното количество редуциран глутатион (GSH), откъдето се изнася към другите органи [14].

– Глутатионът е важен протектор на роговицата и лещата на окото от вредното въздействие на UV лъчите [14].

2. Регулаторни функции на глутатиона:

– Регулиране на ензимната активност. Редица ензими съдържат сулфхидрилни групи. При тяхното окисление ензимите губят своята активност, а в редица случаи се стига и до денатурация на белтъчната молекула. Глутатионът участва в поддържането на редуцираното състояние на тези ензими и следователно – в поддържането на активността им [10, 27].

– Регулиране на редокс-статуса на клетките. Съотношението между окислената и редуцираната форма на глутатиона (наречено GSH-статус) е основен детерминант на клетъчното здраве и жизнеспособност [23]. От редокс-статуса зависи също и генната експресия, като някои гени, например кодиращите ензима GST в Arabidopsis, се активират от определени растителни хормони и от промяната в редокс-статуса [10].

– Специфична регулация на синтеза на ДНК и белтъци (т.е. не може да бъде осъществена от други редокс-компоненти) [10, 23].

– Регулиране на клетъчната диференциация. Имунна система: Т- и В-лимфоцитите се нуждаят от високи нива на GSH за диференциацията си [14].

– Имунна система. Регулиране на синтеза на левкотриените, които участват в развитието на алергичния процес [14]. Активиране на Т-клетките [14].

– Участва в продукцията на жлъчни киселини [27].

– Централна нервна система. Участва в регулацията на метаболизма на допамина [22].

– Loomis (1955) развива хипотезата, че глутатионът играе ролята на невротрансмитер [по 23].

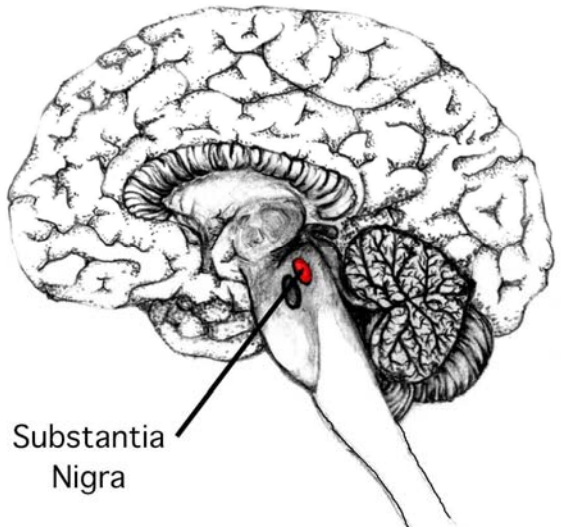
– Kosower (1972) предлага модел за функционирането на паметта, базиращ се на бистабилната природа на глутатиона, а именно превръщането му от GSH в окислен глутатион (GSSG) [15].

РОЛЯ НА ГЛУТАТИОНА ПРИ ПРОЦЕСИ НА ДЕГРАДАЦИЯ НА НЕВРОНИ

Мозъкът е най-важният орган в човешкия и животинския организъм и от правилното му функциониране зависят всички останали физиологични процеси. Въпреки че мозъкът представлява едва 2% от теглото на тялото на възрастен индивид, неговите клетки консумират над 20% от утилизирания от тялото кислород. Това е предпоставка за особено активно формиране на кислородни радикалови форми именно там. Факт е, че АКФ, които биват продуцирани постоянно, по време на метаболизма на кислорода се генерират в особено високи количества в мозъка. Затова е изключително важно там да има стабилна система за неутрализирането и поддържането на АКФ под праговите стойности. В повечето клетки, в т.ч. невроните, GSH представлява 98% от тоталния глутатион [23]. Промяната в съотношението води до промяна на всички клетъчни функции. Jain и сътр. защитават хипотезата, че дефицитът на GSH, който води до акумулиране на водороден пероксид, директно уврежда митохондриите в мозъчните клетки, което от своя страна води до загиването им [13].

Процесът на генериране на АКФ над праговите стойности води в редица случаи до загиване на неврони. Особено дискутиран е въпросът, каква е ролята на АКФ и антиоксидантната система при различни заболявания на мозъка (болест на Паркинсон, Алцхаймер, шизофрения), при които се наблюдават процеси на загиване на неврони в различни части на мозъка. И още – дали високите нива на АКФ са отговорният фактор за възникването на болестта, или са последствие от нея [14].

Роля на глутатиона при болестта на Паркинсон. Наличието на оксидативен стрес в клетките на мозъка често води до загиването на неврони. Отличителният белег на Паркинсоновата болест (ПБ) е загубата на допаминови неврони в Substantia Nigra pars compacta (SNpc), което води до известната клинична картина на болестта (фиг. 3). Засега причината за смъртта на невроните е неизвестна [22], но нови изследвания показват, че инхибирането на окислителното фосфорилиране и генерирането вследствие на това на АКФ са важни фактори, водещи до загиването на неврони при болни от ПБ. Наблюдава се и понижено количество антиоксиданти, най-вече GSH [22]. По-голямата част от GSH в мозъка е концентрирана не в допаминовите неврони, а в мозъчната глия. Понижаването на количеството на GSH там е критично за оцеляването на допаминовите неврони в клетъчните култури [22].



***Фиг. 3**. Локализация на Substantia Nigra pars compacta*

Метаболизмът на допамина води до генериране на АКФ и други радикали. Например автоокислението на допамина е свързано с формиране на хинонови и семихинонови частици и други радикалови форми [22]. Ензимното окисление на допамина, катализирано от моноаминоксидази, води до формиране на H_2O_2 и деамирани продукти. В голямо количество всички тези частици инактивират редица антиоксидантни ензими, като каталаза, глутатион пероксидаза и др. Различни изследвания показват, че намаляването на броя на допаминовите неврони увеличава допаминовия метаболизъм, което от своя страна е свързано с увеличено формиране на GSSG [22] и следователно – с отслабване на антиоксидантната защита. Този процес може да се предотврати от инхибитори на допаминовия метаболизъм. Тъй като GSH не преминава кръвномозъчната бариера, лечение може да се осъществи само с негови прекурсори [22].

Друг аспект на активността на глутатиона е свързан с ензима GST, който участва в метаболизма на допамина. GST тип 1 се експресира в кръвно-мозъчната бариера и би могъл да повлияе отговора към невротоксини. Понижената експресия на ензима би могла да обясни чувствителността на някои хора към хербициди, предизвикващи паркинсонова симптоматика [22].

Роля на глутатиона за болестта на Алцхаймер. Силни доказателства за ролята на оксидативния стрес за патологията на болестта на Алцхаймер (БА) дават редица автори, които наблюдават повишени нива МДА (продукт на пероксидирането на мембраните) при болни от БА [22]. Д. Стоянов отбелязва, че процесите на липидно пероксидиране на мембраните на невроните вследствие влиянието на свободните радикали са вторият фактор за развиването на БА, както и че този процес повлиява различни стадии на болестта [24]. При изследване нивата на глутатиона и активността на свързаните с неговата функция ензими данните са противоречиви. Perry и сътр. (1987) не установяват изменение в тоталното количество на GSH в мозъка при болни от БА [по 22]. Lovell и сътр. установяват повишена активност на глутатион редуктазата и глутатион пероксидазата в различни региони на мозъка [16].

Роля на глутатиона при шизофрения. При болните от шизофрения се наблюдава деградация на сивото мозъчно вещество. Проф. Paul Thompson (UCLA) сравнява разпространението на болестта с горски пожар [26]. Деградацията на неврони в повечето случаи се свързва с наличието на оксидативен стрес в тези клетки. Малкото изследвания по проблема показват връзката на глутатиона с тази болест. Do и сътр. установяват 27% понижение на съдържанието на редуциран глутатион в гръбначномозъчната течност на болни от шизофрения [8]. Авторите предполагат, че първичното понижение на GSH може да обясни както хипотезата за хипофункция на глутамата, така и хипотезата за дисфункция на допамина. Изследвания на Pavlovic и сътр. показват наличие на оксидативен стрес и дисбаланс в антиоксидантната система в еритроцити на болни с позитивни симптоми [20]. Авторите предлагат понижението на нивата на GSH и антиоксидантните ензими да се приеме като ранен маркер на болестта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разгледаните болести на нервната система са свързани с деградация на неврони в различни области на мозъка, което обяснява и наблюдаваната различна клинична картина. Общото при всичките е регистрираното наднормено ниво на оксидативни процеси, съпроводено от понижение на антиоксидантната активност в повечето случаи. Ролята на глутатиона може да се търси във въпроса, доколко оксидативният стрес и понижената антиоксидантна активност са основният фактор за загиването на невроните. Тук неизяснени остават много от механизмите на активиране на антиоксидантната защитна система.

Изследването на ефективността на ендогенната защитна система и количеството нискомолекулни антиоксиданти, каквито са глутатионът и аскорбатът, в растителни видове дава значима информация относно механизмите на активиране и функциониране на антиоксидантната система, тъй като тази система функционира еднакво във всички аеробни видове. От друга страна, рас-

тителните обекти са много удобна моделна система, тъй като лесно се третират с различни стресори (високи и/или ниски температури, ксенобиотици, патогенна атака и др.) и ефектите са лесно видими. Друг аспект на изследванията на растителни организми е търсенето в тях на естествени предшественици на глутатиона, които могат да преминат кръвно-мозъчната бариера. Изследването на различни растителни видове би могло да даде информация за количеството антиоксиданти в растенията като техен естествен източник.

Библиография

1. Иванова, Е. и С. Иванов. Синглетен кислород в растенията – образуване, детоксификация и физиологични функции. – Раст. науки, **43**, 2006, 99-108.
2. Митев, Ив. и М. Харизанова. Витамин С в кръвта на болни от рак. Сборник трудове на Висшия медицински институт „И. Павлов", Пловдив, **8**, 1953-1954, 215-220.
3. Николов, Н., Ив. Митев и М. Харизанова. Биохимични и физиологични изучавания върху авитаминоза С с оглед на влиянието й върху висшата нервна дейност. – Известия на Медицинските институти, **13**, 1956, 213-237.
4. Тодорова, Д. Етиленови мутанти на Arabidopsis thaliana L. Heynh. – Раст. науки, **40**, 2003, 483-490.
5. Alexieva, V., S. Ivanov, I.Sergiev et E. Karanov. Interaction between stresses. – Bulg. J. Plant Physiol., Spec. Issue, 2003, 1-7.
6. Barron, E. Thiol groups of biological importance. – Adv. Enzymol., **11**, 1951, 201-266,.
7. Dancheva, V., P. Salovsky et V. Shopova. Mechanisms of the harmful action of free radicals on the lungs. – Bulg. Med., **11**, 2003, № 4, 3-5.
8. Do, K. et al. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. – Eur. J. Neurosci., **12**, 2000, № 10, 3721-3728.
9. Dringenp R., J. Gutter et J. Hirrlinger. Glutathione metabolism in brain. Metabolic interaction between astrocytes and neurons in the defense against reactive oxygen species. – Eur. J. Biochem., **267**, 2000, 4912-4916.
10. Foyer, C. et G. Noctor. The molecular biology and metabolism of glutathione. – In: Plant Ecophysiology, vol. 2. Significance of glutathione in plant adaptation to the environment. Eds. Grill D., Tausz M. and De Kok L. Kluwer Academic Publishers. 2001, 27-56.
11. Fridovich, I. Fundamental aspects of reactive oxygen species, or What's the matter with oxygen? – Ann. N. Y. Acad. Sci., **893**, 1999, 13-18.
12. Heiser, I. et E. Elstner. The biochemistry of plant stress and disease. – Ann. N. Y. Acad. Sci., **851**, 1998, 224-232.
13. Jain, A. et al. Glutathione deficiency leads to mitochondrial damage in brain. – PNAS, **88**, 1991, 1913-1917.
14. Kidd, P. Glutathione: systemic protectant against oxidative and free radical damage. – Alt. Med. Rev., **2**, 1997, № 3, 155-176.
15. Kosower, E. A molecular basis for learning and memory. – PNAS, **69**, 1972, № 11, 3292-3296.
16. Lovell, M. et al. Elevated thiobarbituric acid-reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzheimer's disease. – Neurology, **45**, 1995, 1594-1601.
17. May, M. et al. Glutathione homeostasis in plants: implications for environmental sensing and plant development. – J. Exp. Bot., **49**, 1998, 321, 649-667.
18. Meister, A. On the discovery of glutathione. – Trends Biochem. Sci., **13**, 1988, № 5, 185-188.
19. Miteva, L. History of the investigations on antioxidants in Bulgaria. – Asklepios, **2**, 2008, 21, 127-132.
20. Pavlovic, D et al. Oxidative stress as marker of positive symptoms in schizophrenia. – Facta Universitas, **9**, 2002, № 2, 157-161.
21. Rennenberg, H. Glutathione – an ancient metabolite with modern tasks. – In: Plant Ecophysiology, vol. 2. Significance of glutathione in plant adaptation to the environment. Eds. Grill D, Tausz M. and De Kok L. Kluwer Academic Publishers. 2001, 1-12.
22. Schulz, J. et al. Glutathione, oxidative stress and neurodegradation. – Eur. J. Biochem., **267**, 2000, 4904-4911.
23. Shaw, Ch. Multiple roles of glutathione in the nervous system. – In: Glutathione in the Nervous System. Shaw Ch. Ed. © Taylor and Francis, 1998, 3-24.
24. Stojanov, D. The molecular correlations in the pathobiochemistry of Alzheimer Disease. – Biotechnol. & Biotechnol. Eq., **20**, 2006, 17-23
25. Tausz, M. The role of glutathione in plant response and adaptation to natural stress. – In: Plant Ecophysiology, vol. 2. Significance of glutathione in plant adaptation to the environment. Eds. Grill D, Tausz M. and De Kok L. Kluwer Academic Publishers, 2001, 101-122
26. Thompson, P et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. – PNAS, **98**, 2001, № 20, 11650-11655.
27. Van Konynenburg, R. Is glutathione depletion an important part of the pathogenesis of chronic fatigue syndrome? AACFS Seventh International Conference Madison, Wisconsin, October, 2004, 8-10.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Люба Митева
Институт по физиология на растенията „Акад. М. Попов"
БАН
ул. „Акад. Г. Бончев", бл. 21
1113 София
(+359 2) 979 26 94;
e-mail: miteva_l@abv.bg

Постъпила – 18.06.2008 г.