
PROTECTION OF HUMAN HEALTH



T. Yu. Lykholat¹ ✉

O. A. Lykholat¹

T. M. Shevchenko¹

N. P. Sayfieva²

Dr. Sci. (Biol.), Sen. Res.

Dr. Sci. (Biol.), Professor

UDK 616.24 – 76.29.49:
76.03.31

¹*O. Honchar Dnipropetrovsk National University,
Gagarin ave, 72, Dnipropetrovsk, Ukraine, 49010*

²*Municipal institution “Ternovska CML” DOR,
Ternovka, Dnipropetrovsk region, Ukraine, 51500*

ANTIOXIDANT SYSTEM IN SYSTEM IN THE ORGANS OF DIFFERENT AGE RATS EXPOSED TO EXOGENOUS ESTROGENS

Abstract. Breast cancer (BC) is the most common cancer and the second leading cause of cancer death in the world. It is a leader in cancer incidence structure of the female population in the most economically developed countries. For example, It was estimated that almost 1.7 million cases of female breast cancer were diagnosed worldwide, corresponding to a rate of 43 per 100,000 and about 522,000 females (13 per 100,000 populations) have died from breast cancer globally during 2012. Deaths of women from breast cancer has increased more than 2.5 times over the past 10 years and won first place.

Nutrition makes 30–35 % of the risk factors that promote occurrence of tumors. Products containing veterinary preparations is extremely dangerous for human health: hormonal growth promoters – stilbenes, steroids possess carcinogenic activity to cause a violation of puberty and reproductive capacity. Hormones are not completely destroyed by heat treatment products, so remain, though sometimes in smaller doses in meat, milk, eggs, vegetables and fruits. Steroid hormones are destroyed by heat treatment less all. Tumour biology plays important role in breast cancer survival.

The aim was to study the state of lipid peroxidation and antioxidant system in the organs of rats of different ages exposed to exogenous estrogens to determine the trigger mechanisms for the development of tumors.

Alimentary estrogen exposure caused an increased lipid peroxidation in animals in pubertal period and mature females. There have been varying degrees of peroxidation intensification depending on the age and organ specificity: the highest elevation of control indexes was noted in blood serum. The kidneys were the greatest resistance to the identified exogenous estrogens action. At females in pubertal period prooxidant reactions of excessive response force in the brain and liver of mature animals.

In the kidney of female from experimental groups found decrease in the content of reduced glutathione indicates a risk of disruption to the detoxification system. This may lead to an accumulation of free radicals that are initiating factor of proliferative processes.

The concentration of reduced glutathione in the brain tissue is sufficiently robust indicator. Therefore, reducing the level of the peptide in the brain of rats in the prepubescent period is a negative predictor of integral afferent system destruction.

There was a discrete organ changes in the activity of enzymes of antioxidant protection depended on the age of the animals and indicated on imbalance of glutathione system enzymes works. Since the

✉ Tel.: +38050-034-05-98. E-mail: Lykholat2010@ukr.net

DOI: 10.15421/031513

glutathione system is involved in inactivation of estrogens by their conjugation reactions catalyzed by glutathione transferase reduction in the activity of the enzyme may lead to the accumulation of highly intermediate metabolites and damage of intracellular structures, primarily DNA.

Imbalance of unit of superoxididismutase – glutathione peroxidase results in an accumulation of peroxides, which is an indicator of development of endogenous intoxication, more pronounced in females pubertal period. Admission of hormonal drug with food caused changes in indicators of prooxidant – antioxidant systems followed by the defeat of signaling pathways of transfer information.

Similar phenomena may further to become triggers of compensatory mechanisms potential reduce, in particular adaptation and apoptosis with followed amplification of proliferation, which, together with the direct genotoxic action of exogenous estrogens are an important pathogenic link in carcinogenesis and the development of the primary tumor, the further progression of breast tumors.

Keywords: *steroid hormones, TBA-active products, the activity of glutathione transferase, glutathione reductase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, total antioxidant activity.*

УДК 616.24 – 76.29.49:
76.03.31

Т. Ю. Лихолат¹

О. А. Лихолат¹

Т. М. Шевченко¹

Н. П. Сайфієва²

д-р біол. наук, стар. наук. співр.

д-р біол. наук, проф.

¹*Дніпропетровський національний університет ім. О. Гончара,
пр. Гагаріна, 72, м. Дніпропетровськ, Україна, 49010,
тел.: +38050-034-05-98, e-mail: Lykholat2010@ukr.net*

²*КУ «Терновська ЦМЛ» ДОР, м. Тернівка, Криворізький р-н,
Дніпропетровська обл., Україна, 51500*

СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ОРГАНАХ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ, ЯКІ ПІДДАВАЛИСЯ ВПЛИВУ ЕКЗОЕСТРОГЕНІВ

Анотація. Аліментарна експозиція естрогенів викликає дисбаланс у системі «перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист» в організмі тварин незалежно від віку. Відзначено органну дискретність змін активності ензимів антиоксидантного захисту, яка залежить від віку тварин, що свідчить про розбалансування роботи ферментів системи глутатіону.

Ключові слова: *стероїдні гормони, ТБК-активні продукти, активність глутатіонтрансферази, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази, загальна антиоксидантна активність.*

УДК 616.24 – 76.29.49:
76.03.31

Т. Ю. Лихолат¹

О. А. Лихолат¹

Т. Н. Шевченко¹

Н. П. Сайфієва²

д-р биол. наук, стар. науч. сотр.

д-р биол. наук, проф.

¹*Днепрпетровский национальный университет им. О. Гончара,
пр. Гагарина, 72, г. Днепрпетровск, Украина, 49010,
тел.: +38050-034-05-98, e-mail: Lykholat2010@ukr.net*

²*КП «Терновская ЦГБ» ДОР, г. Терновка, Криворожский р-н,
Днепрпетровская обл., Украина, 51500*

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ОРГАНАХ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ЭКЗОЭСТРОГЕНОВ

Аннотация. Алиментарная экспозиция эстрогенов вызывает дисбаланс в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в организме животных независимо от возраста. Отмечена органная дискретность изменений активности энзимов

антиоксидантной защиты, которая зависит от возраста животных, что свидетельствует о разбалансировке работы ферментов системы глутатиона.

Ключевые слова: *стероидные гормоны, ТБК-активные продукты, активность глутатионтрансферазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, общая антиоксидантная активность.*

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) в структуре заболеваемости и смертности женского населения устойчиво занимает лидирующие позиции. По статистическим данным почти 1,7 миллиона случаев рака молочной железы были диагностированы во всем мире в течение 2012 года, что составляет 43 случая на 100000, из них 522000 женщин (13 на 100000 населения) умерли вследствие заболевания. Это самая распространенная единичная причина смерти среди всех женщин в возрасте от 35 до 54 лет. По оценкам экспертов, вероятность заболеть раком молочной железы составляет 1:12, а в некоторых группах женщин она существенно возрастает. Возраст больных в последние десятилетия сильно снизился – пораженными оказываются даже 20–30-летние (Boyle, 2012; Youlden et al., 2014).

На развитие заболеваемости влияют очень многие факторы: генетические, химические, физические, биологические, алиментарные. Питание составляет 30–35 % факторов риска, которые способствуют возникновению опухолей. Безопасность продуктов питания является приоритетом на всех стадиях пищевой цепи. Однако, в современном промышленном животноводстве при интенсивных технологиях выращивания животных, в нарушение технологических регламентов часто незаконно используют вредные для здоровья человека гормональные стимуляторы роста, потому что они позволяют добиться значительного повышения производительности. Продукция, содержащая ветеринарные препараты, крайне опасна для здоровья человека: гормональные стимуляторы роста – стильбены, стероидные гормоны обладают канцерогенной активностью, вызывают нарушение полового созревания и репродуктивной способности. Гормоны не вполне разрушаются при тепловой обработке продуктов, поэтому остаются, хотя, иногда, и в меньших дозах, в мясе, молоке, яйцах, овощах и фруктах. Менее всего разрушаются при тепловой обработке стероидные гормоны.

Половые гормоны животных идентичны гормонам человека. Попадая в организм человека с пищей, эти гормоны воспринимаются им как свои собственные. Прямой корреляции между пищевым рационом и заболеванием раком этого вида не обнаружено, но есть веские основания считать, что потребление большого количества жиров животного происхождения (с мясом и молочными продуктами) может способствовать его развитию, возможно, в результате повышения уровней эстрогена, циркулирующего в организме (Chun et al., 2012).

Наиболее ответственный период постнатального онтогенеза – половое созревание, его называют также пубертатным периодом. В пубертатном периоде количество гормонов, обуславливающих формирование женского фенотипа и секретирующихся гипофизом и яичниками, постепенно увеличивается. Половые гормоны, прежде всего, эстрогены, вместе с другими факторами, в частности, соматотропным гормоном, вызывают большие морфофункциональные сдвиги в организме, осуществляют выраженный эффект на биохимические обменные процессы, усиливая анаболизм, влияют на функцию различных органов и систем организма: при гипоестрогении (не соответствующей возрасту) развиваются остеопороз, гормональная кардиопатия, депрессивное состояние, сенильные психозы; при гиперэстрогении – гиперпластические процессы и гормонозависимые опухоли (Bouwens et al., 2011).

По литературным данным при онкологических заболеваниях наблюдается нарушение окислительного гомеостаза в виде активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) со значительным накоплением в крови начальных и конечных продуктов, истощением неферментативного звена антиоксидантной системы (АОС), появлением продуктов окислительной деструкции белков и нуклеиновых кислот, что способствует развитию метаболической иммунодепрессии, которая проявляется возникновением вторичного иммунодефицита и эндогенной интоксикацией. Дисбаланс между АОС и ПОЛ приводит к возникновению раковых состояний и в дальнейшем к резистентности при лечении (Boucher et al., 2012).

Цель работы – исследование состояния ПОЛ – АОС в органах крыс разного возраста, подвергавшихся воздействию экзоэстрогенов, для определения триггерных механизмов развития новообразований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты были проведены на крысах-самках линии Вистар, подвергавшихся воздействию экзоэстрогена в течение 45 суток. На начало эксперимента возраст подопытных животных составлял 3 месяца – в пубертантном периоде (группа II, n = 6) и 6 месяцев – половозрелые (группа IV, n = 6). Контрольные группы составили интактные животные соответствующего возраста (группы I, n = 6 и группы III, n = 6).

Для моделирования влияния экзогенного эстрогена пищу крыс обрабатывали препаратом «Синэстрол», который по биологическим и лечебным свойствам близок к стероидным эстрогенным гормонам, в расчете 2 мкг / кг массы.

Все животные содержались в стандартных условиях вивария, получали сбалансированное питание. Исследования проводили согласно требованиям, предусмотренным Директивой № 2010/63/ЕС по защите животных, которых используют с научной целью (Council Directive...2010). Выведение животных из эксперимента проводили под кетаминным наркозом (1 мг/100 г) путем декапитации утром следующего дня после окончания последней процедуры.

Материалы исследования: сыворотка крови, мозг, печень и почки крыс. Подопытные ткани промывали охлажденным физиологическим раствором и помещали в охлаждаемую среду для гомогенизации. Для получения 10 %-ных гомогенатов ткани измельчали на холоде и гомогенизировали в гомогенаторе Поттера с тефлоновым пестиком в пятикратном объеме 0,25 М сахарозы, изготовленной на 0,001 М растворе ЭДТА.

Объектом исследований были показатели процессов ПОЛ – по содержанию ТБК-активных продуктов (Коробейникова, 1989), и состояние антиоксидантной защиты: содержание восстановленного глутатиона (ВГ) (Owens, Belcher, 1965), активность глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГП), супероксиддисмутазы (СОД) (Pereslegina, 1989), общая антиоксидантная активность (ОАОА) (Klebanov et al., 1988), уровень общего протеина (Lowry et al., 1951) определяли спектроскопическим методом. Для исследований использовали сертифицированные реактивы. Измерительная аппаратура, которую использовали при выполнении работы, была стандартизирована, ее метрологический контроль осуществлялся в установленном порядке.

Полученные данные обрабатывали стандартными методами оценки вариационных рядов. Вычисления выполняли с помощью программного продукта STATISTICA 6.0 (фирма StatSoft, США). Полученные данные считали достоверными при уровне значимости критерия Стьюдента $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения исследований по определению влияния экспозиции экзоэстрогена на процессы перекисного окисления липидов и состояние

антиоксидантной защиты в органах крыс разного возраста были получены следующие результаты (табл. 1, 2).

Таблица 1

Показатели печени и почек самок крыс, которые были алиментарно экспонированы экзогенными эстрогенами, $M \pm m$

Показатели	Варианты опыта			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Печень				
Восстановленный глутатион, ммоль/г ткани	12,99±0,61	17,52±0,80*	10,77±0,53	14,25±0,71*
Глутатионредуктаза, ммоль/г ткани	214,36±10,72	189,71±9,50*	139,80±7,00	206,90±10,34*
Глутатионтрансфераза, мкмоль/мин. г протеина	487,67±24,40	576,91±28,85*	452,51±22,60	546,17±27,32*
ТБК-активные продукты, нмоль/г белка	29,14±1,46	36,6±1,83*	23,16±1,16	27,45±1,37*
Общая антиокислительная активность, ус.ед.	26,47±1,32	31,26±1,56*	36,60±1,83	41,58±2,10*
Супероксиддисмутаза, опт.ед/мин. г белка	236,54±11,83	257,59±12,90	254,39±12,70	268,13±13,40
Глутатиопероксидаза, мкмоль/мин. г белка	53,06±2,65	50,50±2,50	51,83±2,60	52,71±2,64
Почки				
Восстановленный глутатион, ммоль/г ткани	7,38±0,37	5,34±0,27*	7,28±0,36	6,042±0,30*
Глутатионредуктаза ммоль/г ткани	81,63±4,10	80,49±4,02	71,57±3,58	73,36±3,67
Глутатионтрансфераза, мкмоль/мин. г протеина	226,45±11,32	245,93±12,30	247,23±12,36	260,33±13
ТБК-активные продукты, нмоль/г белка	26,17±1,30	28,78±1,40	15,90±0,80	19,32±0,97*
Общая антиокислительная активность, ус.ед.	25,73±1,30	26,68±1,33	26,00±1,30	33,72±1,70*
Супероксиддисмутаза, опт.ед/мин. г белка	161,50±8,10	169,09±8,45	158,12±0,80	131,25±6,56*
Глутатиопероксидаза, мкмоль/мин. г белка	48,15±2,40	37,56±1,88*	42,23±2,11	36,32±1,82*

Примечание (здесь и дальше): * – достоверность отличий показателей опытных групп к соответствующему контролю с уровнем значимости $p < 0,05$

В группе крыс в пубертантном периоде уровень ТБК-активных продуктов в печени превышал контрольные параметры на 25,6 %, половозрелых самок – на 18,5 %. В почках также наблюдалось превышение ТБК-активных продуктов на 10 % в группе II и 21,5 % в группе IV (табл. 1). В мозгу активность ПОЛ в подопытной группе II возросла на 33,7 %, группе IV – 29,5 %, соответственно. В сыворотке крови крыс в возрасте 4,5 месяца уровень ТБКАП превышал контрольные показатели на 48,4 %, 7,5 месяцев – на 51,4 % (табл. 2).

Глутатион является одним из самых мощных клеточных неэнзимных антиоксидантов. На синтез этого трипептида в организме также влияет возраст: начиная с 28 лет, его производство уменьшается с каждым годом примерно на 1 %.

Таблица 2

Показатели мозга и сыворотки крови самок крыс, которые были алиментарно экспонированы экзогенными эстрогенами, M±m

Показатели	Варианты опыта			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Головной мозг				
Восстановленный глутатион, ммоль/г ткани	221±11,05	154,75±7,40*	190±9,50	203,25±10,16
Глутатионредуктаза ммоль/г ткани	195,2±9,76	168,25±8,41*	174±8,70	200,5±10,03*
Глутатионтрансфераза, мкмоль/мин. г протеина	51,14±2,56	45,77±2,29*	61,06±3,05	57,27±2,86
ТВК-активные продукты, нмоль/г протеина	28,61±1,40	38,26±1,90*	24,26±0,12	31,42±1,57*
Общая антиокислительная активность, усл.ед.	34,35±1,71	21,98±1,10*	27,52±1,38	17,17±0,85*
Супероксиддисмутаза, опт.ед/мин. г протеина	888,46±44,4	764,08±38,2*	543,91±27,2	660,85±33,4*
Глутатиопероксидаза, мкмоль/мин. г протеина	26,94±1,347	28,02±1,40	32,75±1,64	38,97±1,95*
Сыворотка крови				
Восстановленный глутатион, ммоль/г ткани	2,6±0,13	2,01±0,10*	2,36±0,12	2,11±0,10*
Глутатионредуктаза ммоль/г ткани	0,42±0,02	0,35±0,02*	0,39±0,02	0,36±0,02
Глутатионтрансфераза, мкмоль/мин. г протеина	9,12±0,45	7,30±0,37*	8,79±0,96	8,09±0,40*
ТВК-активные продукты, нмоль/г протеина	0,75±0,04	1,11±0,06*	0,75±0,04	1,14±0,57
Общая антиокислительная активность, усл.ед.	39,43±1,97	47,71±2,39*	38,03±2,12	49,02±2,45*
Супероксиддисмутаза, опт.ед/мин. г протеина	53,18±2,66	70,20±3,51*	55,55±2,78	59,44±2,9
Глутатиопероксидаза, мкмоль/мин. г протеина	0,088±0,004	0,099±0,005*	0,096±0,0048	0,101±0,005

Дефицит глутатиона отмечается при очень многих заболеваниях, в частности новообразованиях. Главным органом синтеза восстановленного глутатиона у млекопитающих является печень (Akerboom, Sies, 1990). Содержание восстановленного глутатиона в печени крыс группы II превышал показатели соответствующей контрольной группы на 39,9 %. В IV группе, которую составили крысы старшего возраста, повышение составляло 32,4 %. При нормальных условиях 80–90 % глутатиона расщепляется почками вследствие чрезвычайно высокой активности в них гамма-глутамилтранспептидазы. При влиянии Синэстрола в почках наблюдалось истощение пула восстановленного глутатиона: у подопытных крыс (группа II) содержание ВГ был сниженным на 27,6 % по сравнению с контролем. В группе IV также зафиксировано падение уровня восстановленного глутатиона относительно контрольного показателя на 17 %. Снижение уровня глутатиона служит показателем истощения антиоксидантной системы. В мозге крыс контрольной группы I индекс восстановленного глутатиона был выше на 30 % относительно

показателей соответствующей подопытной группы. В мозге крыс старшего возраста, получавших гормональный препарат, наблюдалась тенденция к накоплению тиоловых соединений.

В подопытной группе самок в возрасте 4,5 месяца активность глутатионредуктазы была на 11,5 % ниже контрольной. У животных в возрасте 7,5 месяцев активность фермента была выше на 48 %, чем у интактных самок соответствующего возраста. В почках самок обеих экспериментальных групп, поданных алиментарной экспозиции экзоэстрогена, активность глутатионредуктазы достоверно не отличалась от контрольных показателей. В мозге крыс II группы наблюдалась ингибция активности этого фермента (на 14 %). В то же время в мозге самок старшего возраста активация энзима составила 15,3 %.

В обезвреживании вторичных продуктов пероксидации и других окисленных веществ главную роль играют глутатионтрансферазы. Они конъюгируют с глутатионом главные и наиболее токсичные продукты перекисного окисления липидов. Восстановление с помощью глутатионтрансферазы гидропероксидов предупреждает прогрессирование пероксидации и появление ее вторичных метаболитов. В печени у подопытных животных в возрасте 4,5 и 7,5 месяцев активность фермента возрастала на 18,3 % и на 20,7 %, соответственно. Наблюдалась тенденция к активации энзима в почках: на 8,6 % (группа II) и 5,3 % (группа IV). В мозге животных младшего возраста активность глутатионтрансферазы угнеталась на 10,5 %, старшего возраста – на 6,2 %.

Супероксиддисмутаза осуществляет инактивацию радикалов кислорода, которые возникают в ходе биологических реакций переноса электронов или при влиянии ксенобиотиков, различных заболеваниях (Alyayev et al., 2006). При определении активности СОД в печени в подопытных группах крыс в пубертантном периоде и половозрелых наблюдалась тенденция к росту на 8,9 % и 5,4 %, соответственно. В почках младших самок активность энзима возрастала на 4,7 %, в IV группе его активация составила 17 %. В мозге крыс II подопытной группы наблюдалась ингибция фермента на 14 %, в то время у животных IV группы этот показатель вырос на 21,5 %.

Путем восстановления перекисей липидов в соответствующие спирты и расщепления пероксида водорода до воды глутатионпероксидаза защищает организм от окислительного повреждения (Magiani et al., 2011). При определении активности ГП, использующей в качестве донора H^+ восстановленный глутатион, в печени наблюдалась тенденция к ее уменьшению в группе II на 4,83 %, у половозрелых животных в подопытной группе найдено незначительное (на 1,7 %) превышение контроля. В почках зафиксировано ингибирование активности фермента, степень которого зависела от возраста животных: у 4,5-месячных крыс – на 22 %, 7,5-месячных – на 14 % в сравнении с соответствующими контрольными группами. В сыворотке наблюдалась тенденция к увеличению активности ГП в подопытных группах II и IV на 12 % и 5 %, соответственно. Исследование головного мозга показало незначительную активацию глутатионпероксидазы (на 4 %) у крыс в пубертантном периоде и рост активности энзима на 19 % у половозрелых самок.

Детерминация интегрального показателя состояния антиоксидантных систем – общей антиоксидантной активности в органах самок крыс свидетельствует о различном потенциале защитных систем в зависимости от возраста. Так, в почках, сыворотке крови, печени отмечено повышение активности антиоксидантной системы: у самок в возрасте 4,5 месяца – на 3,7 %, 21 % и 18,1 %, 7,5 месяца – на 29,7 %, 28,9 % и 13,6 % по отношению к контролю. В то же время, исследование головного мозга животных показало довольно значительную инактивацию антиоксидантной системы: на 36 % у крыс в пубертантном периоде и на 37,6 % у половозрелых самок.

ВЫВОДЫ

Таким образом, алиментарная экспозиция эстрогенов вызывала усиление процессов перекисного окисления липидов в организме животных в пубертантном периоде и половозрелых самок. Имела место различная степень интенсификации перекисидации в зависимости от возраста и органоспецифичность: максимальное превышение контрольных показателей отмечено в сыворотке крови. Наибольшую резистентность к действию экзоэстрогенов выявили почки. У самок в пубертантном периоде в головном мозге и печени реакция прооксидантной системы превышала силу ответа в органах половозрелых животных.

Найденное уменьшение содержания восстановленного глутатиона в почках самок опытных групп свидетельствует о риске развития нарушений функционирования системы детоксикации. Это может приводить к накоплению свободных радикалов, которые являются иницирующими факторами развития пролиферативных процессов.

Концентрация восстановленного глутатиона в тканях головного мозга является достаточно устойчивым показателем. Поэтому уменьшение уровня трипептида в головном мозге крыс в препубертантном периоде является отрицательным прогностическим критерием деструкции интегральной афферентной системы.

Отмечена органная дискретность изменений активности энзимов антиоксидантной защиты, которая зависит от возраста животных, что свидетельствует о разбалансировке работы ферментов системы глутатиона. Поскольку система глутатиона вовлечена в инактивацию эстрогенов путем их конъюгации в реакциях, катализируемых глутатионтрансферазой, снижение активности энзима может приводить к накоплению высокоактивных промежуточных метаболитов и повреждению внутриклеточных структур, главным образом ДНК.

Дисбаланс звена СОД – ГП результируется в накопление перекисей, что является показателем развития эндогенной интоксикации, более выраженной у самок в пубертантном периоде. Поступление гормонального препарата с пищей вызвало изменения показателей прооксидантно-антиоксидантных систем с последующим поражением сигнальных путей передачи информации.

Подобные феномены в дальнейшем могут стать триггерами снижения потенциала компенсаторных механизмов, в частности адаптации и апоптоза с последующим усилением процессов пролиферации, что вместе с непосредственным генотоксическим действием экзоэстрогенов являются важным патогенетическим звеном в канцерогенезе, развитии первичной опухоли, дальнейшей прогрессии опухолей молочной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Akerboom, T., Sies, H., 1990.** Glutathione: metabolism and physiological functions, GRG Press, Boston.
- Alyayev, Yu. G., Bezrukov, E. A., Shestiperov, P. A. 2006.** Molekulyarnaya patologiya raka predstatel'noy gelezy: diagnosticheskaya i prognosticheskaya znachimost' osnovnykh markerov [Molecular pathology of prostate cancer: diagnostic and prognostic significance of the main markers], *Oncourology*, 2, 45–50 (in Russian).
- Boyle, P., 2012.** Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations, *Ann. Oncology*, 23 (6), 7–12.
- Boucher, B. A. et al., 2012.** Intake of phytoestrogen foods and supplements among women recently diagnosed with breast cancer in Ontario, Canada *Prevention and Cancer Control*, 4 (3), 95–107.
- Bouwens, C. S. et al., 2011.** Influence of genetic factors on the development of breast cancer in the older woman, *Reprod. Toxicology*, 3, 302–311.
- Chun, J., et al., 2012.** Breast cancer risk factors in younger and older women, *Curr. Aging Sci.*, 5 (2), 140–147.
- Council Directive 2010/63/EU** of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, *J. Eur. Communities*. 276, 33–79.
- Klebanov, G. I., Babenkova, I. V., Teselkin, J. O., 1988.** Otsenka antiokislitel'noy

aktivnosti plasmy krovi s primeneniem geltotchnich lipoproteidov [Evaluation of antioxidant activity of blood plasma using yolk lipoproteins], Lab. Delo, 5, 59–62 (in Russian).

Korobeinikova, E. N., 1989. Modificatsia metoda opredeleniya TBC-aktivnich produktov [Modification method for determining the TBA-active products], Lab. Delo, 7, 8–9 (in Russian).

Lowry, O. H., Rosenbrough, N. J., Farr, A. L., 1951. Protein masurement with the Folin phenol reagent, J. Biol.Chem., 193, 265–269.

Mariani, A., Jeandel, C., Paris, F., 2011. Puberty and pubertal growth dynamics in

children with idiopathic short stature, J. Pediatr. Endocrinol. Metab., 24 (6), 319–325.

Owens, W. I., Belcher, R. V., 1965. A colorimetric micro-method for determination of glutathione, Biochem., 94 (3), 705–711.

Pereslegina, I. A., 1989. Aktivnost' antioksidantnykh fermentov slyuny zdorovykh detey [The activity of antioxidant enzymes saliva of healthy children], Lab. Delo, 11, 20–23 (in Russian).

Youlden, D., Cramb, S., Yip, C., Baade, P., 2014. Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia-Pacific region, Cancer Biology Medicine, 11 (2), 101–115.

Стаття надійшла в редакцію: 14.04.2015

Рекомендує до друку: д-р біол. наук, проф. О. В. Севериновська