

ПОГЛЯД ТОКСИКОЛОГА НА ПРОТИПУХЛИННИЙ ПРЕПАРАТ З АНТИЕСТРОГЕННОЮ ДІЄЮ ТАМОКСИФЕН

Мельниківська Н. В., Кудря М. Я., Козар В. В., Устенко Н. В., Кудря О. В.,
Жураковська М. В., Павленко Т. О.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків

Серед препаратів з антиестрогенною дією одним з найбільш поширених в клінічній практиці є тамоксифен (ТМ), який рекомендовано для лікування розповсюдженого та прогресуючого раку молочної залози у жінок з численними метастазами в різних органах та тканинах. Він проявляє лікувальний ефект також при пухлинах грудної залози у чоловіків [1, 2]. Фармакологічна дія ТМ спрямована безпосередньо на пухлинні клітини, де препарат блокує зв'язування естрогенів на естрогенспецифічному рецепторі в клітині-мішені. Втім, даний механізм дії препарату реалізується лише за умов естрогензалежних пухлин [1]. У випадку естрогеннегативних пухлин, відсоток яких від загальної кількості становить близько 33 %, ТМ, оминаючи естрогенні рецептори, гальмує пухлинний ріст за рахунок стимуляції продукції гормонів паракринних залоз, які підсилюють інгібуючий вплив β -фактору росту стромальних фібробластів на пухлину [3, 4]. Крім того, завдяки дії препарату відбувається пригнічення синтезу трансформуючого фактору росту- α та інсуліноподібного фактору росту (ІПФР-1), який підсилює ріст пухлин, блокування процесів ангиогенезу у тканинах пухлини, інгібування протеїнкінази С та активацію процесів апоптозу клітин пухлини.

Призначають ТМ також для корекції гіпоандрогенної неплідності чоловіків. Засто-

сування препарату у таких випадків базується на тому, що ТМ, блокуючи рецептори естрогенів у гіпоталамусі, стимулює секрецію гонадотропін-рилізінг-гормону, фолікулстимулюючого, лютеїнізуючого гормонів та тестостерону [5].

Незважаючи на багаторічний досвід терапевтичного використання ТМ, постійний інтерес дослідників до даного засобу сприяє з'ясуванню нових складових механізму його фармакологічної дії та розширенню таким чином спектру медичного застосування. Це в свою чергу спонукає науковців до проведення подальших досліджень фармако- та токсикодинаміки препарату. Проте, результати можуть не завжди співпадати з раніше отриманими даними, а в чомусь навіть суперечити їм.

Так, поряд із свідченням про позитивний вплив ТМ на кісткову тканину жінок у потменопаузальному періоді [6] експериментальні дослідження останніх років [7], виконані на чотирьохтижневих щурах-самцях, виявили здатність препарату гальмувати розмноження культивованих фетальних плюсових кісток. Введення щурам ТМ в дозі 40 мг/кг впродовж чотирьох тижнів призвело до зниження маси тіла, скорочення відстані ніс—анус, довжини хребця та гомілкової кістки. Аналіз великогомілкової кістки виявив підсилення проліферації хондроцитів та навіть апоптоз клітин. Після

двотижневого періоду післядії ТМ відбулось відновлення лише маси тіла тварин. Отримані дані застерігають лікарів від призначення препарату особам чоловічої статі у молодому віці для лікування, наприклад, генікомастії, яке може вплинути на процес розмножування клітин кісток, та взагалі на ріст людини.

Крім того показано [8], що для ТМ характерні ембріотоксичні властивості. Так, введення щурам обох статей препарату в дозі 0,4 мг/кг щоденно з подальшим паруванням тварин призводило до постімплантаційної загибелі. Автори пов'язують такі процеси з ДНК-метилованням, що відбувається в клітинах сперматозоїдів самців, які отримували ТМ. Зменшення ДНК-метиловання у фрагменті Igf2-H19 ICR сперматозоїдів щурів під впливом ТМ підкреслює роль естрогензв'язаної сигналізації у спадкуванні батьківських відбитків в процесі сперматогенезу. Крім того, кореляція між ДНК-метилованням та постімплантаційною загибеллю можливо вказує на те, що помилки батьківських відбитків у фрагменті Igf2-H19 ICR обумовили патологічний розвиток ембріонів. В інших досліджах на щурах [9] встановлено, що при введенні препарату у перші 6 днів вагітності ТМ виказує антиімплантаційний ефект, пов'язаний, на думку авторів, з властивістю препарату інгібувати синтез естрадіолу із прогестерону.

Однак основні занепокоєння науковців та лікарів викликає тамоксифен-індукований рак ендометрію. Різноманітні дослідження [10, 11] показали, що при лікуванні ТМ раку молочної залози утворюються ДНК-аддукти, які підвищують частоту раку ендометрію. За даними літератури [12], поряд із значним пригніченням розвитку пухлини молочної залози було конста-

товано збільшення на цьому фоні у 2,5 рази випадків раку ендометрію у пацієнток, старших за 50 років. Але можливість появи тамоксифен-індукованих пухлин напряму корелює із тривалістю лікування (понад 2 роки) та наявністю додаткових факторів ризику, таких як паління, цукровий діабет та ожиріння.

При імуногістохімічному дослідженні еволюції процесів проліферації і апоптозу клітин яєчників та матки на тлі дії ТМ [13] виявлено стимулюючий вплив препарату на процес розподілу клітин ендометричних залоз та жовтого тіла. Так, внутрішньочеревинне введення ТМ щурам-самцям впродовж 20 днів спровокувало значне підвищення проліферативного індексу як ендометричних залоз, так і жовтого тіла останніх в порівнянні з аналогічними показниками тварин контрольної групи.

Таким чином, поряд з ефективною дією ТМ при онкологічній патології у жінок та чоловічому безплідді, значний канцерогенний потенціал препарату, його ембріотоксичні властивості та негативний вплив на репродуктивні органи обох статей, що встановлено в експерименті на рівні терапевтичних доз, обумовлює обмеження застосування ТМ та перетворює його у лікарський засіб вибору.

Натепер в літературі відсутні дані щодо наслідків впливу ТМ на організм здорових людей, зокрема в умовах його промислового виробництва та у медичних установах, де персонал контактує з препаратом. В зв'язку з цим, метою даної роботи було з'ясування особливостей токсичної дії ТМ на фоні найбільш ймовірних в умовах виробництва шляхів надходження, тобто за умов епікутанної та інгаляційної експозиції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Роботу виконано на нелінійних щурах загальною кількістю 128 голів з віварію ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України». Репрезентативну вибірку щурів було сформовано методом випадкового відбору з ге-

неральної сукупності, розподіл на експериментальні групи виконано методом рандомізації [14]. Дослідження проведені відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001) [15]. Щурів утримували на звичайному збалан-

сованому раціоні та вільному доступі до води в умовах віварію. Знеживлення тварин проводили методом декапітації під легким ефірним наркозом.

Здатність ТМ до шкірної резорбції вивчали на щурах, яким впродовж 20 днів на оголену ділянку шкіри розміром 4×4 см наносили досліджувану субстанцію у вигляді олійних емульсій в дозі 70 мг/кг, що становило $1/20$ від розрахункової ЛД₅₀ при нанесенні на шкіру. Гостру інгаляційну токсичність досліджували в умовах одноразового (протягом 4 годин) надходження сполуки через верхні дихальні шляхи щурів в різних концентраціях в спеціальних пилових камерах.

По закінченні експериментів тварин знеживлювали, одержували біологічні субстрати (кров, сироватка, плазма) та тканину печінки, в яких визначали біохімічні, імунологічні показники. Попередньо визначали деякі гематологічні показники: рівень загального, окисленого гемоглобіну (Нв, НвО₂) та його патологічного деривату — метгемоглобіну (MetHb) за методом М. С. Кушаковського [16]. Визначали кількість еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарну формулу загальноприйнятими методами та час згортання крові [17]. Неспецифічну резистентність організму щурів оцінювали за титром комплекменту [18] та рівнем імунних гемолізінів сироватки крові [19].

Досліджували функціональну спроможність печінки тварин. Так, для характеристики стану білкового обміну використовували комплекс білкових проб, який вклю-

чав визначення вмісту загального білка та протеїнограми [20]; ферментативну функцію печінки оцінювали за змінами в сироватці крові активності аспарагінової і аланінової амінотрансфераз (АсАТ, АлАТ) [21] та лужної і кислій фосфатаз [22]; стан ліпідного метаболізму оцінювали за рівнем в сироватці крові загальних ліпідів [22] та холестеролу [23].

Для характеристики стану процесів пероксидації ліпідів (ПОЛ) визначали вміст речовин, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБКАР), в цільній крові, гомогенаті печінки та рівень ДК в сироватці крові і гомогенаті печінки [24]. Крім того досліджували ступінь проникності еритроцитарних мембран або осмотичну резистентність еритроцитів [25]. Для аналізу функціональної спроможності системи антиоксидантного захисту (АОЗ) визначали рівень відновленого глутатіону [26] та активність каталази [27]. Здатність ТМ викликати розвиток ендогенної інтоксикації у тварин оцінювали за рівнем в плазмі крові середньомолекулярних пептидів (СМП) [28].

Статистичну обробку фактичних даних у випадку нормального розподілу ознак в групах здійснювали із застосуванням *t*-критерію Ст'юдента для незалежних відбірок, за розподілу ознак, що відмінні від нормального, застосовували непараметричний *U*-критерій Манна-Уїтні. Розходження вважали статистично значущим при $P < 0,05$, близькими до значущих при $(0,05 < P < 0,1)$ [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В ході проведених експериментів зафіксовано токсичний вплив ТМ на стан периферичної крові як за умов субхронічного епікутанного надходження, так і одноразової інгаляційної експозиції в максимальній концентрації 46,1 мг/м³ (табл. 1). Привертає увагу негативний вплив речовини на кількість та морфологічний склад лейкоцитів, внаслідок чого змінюється співвідношення між лімфоцитами та нейтрофілами в бік істотного зростання останніх. Враховуючи,

що нейтрофіли виконують функції фагоцитозу, явище якого доволі мобільне, реакція організму на зовнішнє втручання у вигляді нашкірних аплікацій ТМ супроводжувалась елімінацією у периферичну кров зрілих нейтрофілів. Зменшення на цьому фоні кількості лімфоцитів, що беруть участь у гуморальному імунитеті та відіграють роль фіксаторів різноманітних токсинів, може вказувати на розвиток імунодефіцитного стану у щурів. Отримані результати доводять, що

Деякі гематологічні, імунологічні та біохімічні показники щурів за умов епікутанного надходження Тамоксифену ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник	Група тварин			
	n	Контроль	n	Тамоксифен
Сегментоядерні нейтрофіли, %	8	21,90 ± 1,5	7	26,2 ± 1,6 ¹⁾
Лімфоцити %	8	72,0 ± 1,8	8	69,5 ± 1,6 ²⁾
Активність комплементу, С'Н ₅₀	7	88,3 ± 9,4	6	45,6 ± 5,9 ¹⁾
Рівень гемолізину, ум. од	7	0,15 ± 0,02	6	0,090 ± 0,089 ¹⁾
Лужна фосфатаза, ммоль/год × мл	7	0,75 ± 0,11	7	1,00 ± 0,07 ²⁾
Кисла фосфатаза, ммоль/год × мл	7	0,17 ± 0,03	7	0,27 ± 0,04 ²⁾
Загальні ліпіди, г/л	8	2,7 ± 0,2	8	1,41 ± 0,15 ¹⁾
Холестерол, ммоль/л	8	3,82 ± 0,14	8	3,32 ± 0,15 ²⁾
Глікоген, мг %	7	4113,3 ± 284,6	8	2548,5 ± 214,8 ¹⁾
ТБКАР кров, мкмоль/мл	7	1,27 ± 0,11	6	1,77 ± 0,25 ²⁾
Глутатіон відновлений, мг/100 мл	8	12,2 ± 1,3	8	17,9 ± 1,4 ¹⁾

П р и м і т к а. ¹⁾ — Відхилення значуще ($P < 0,05$); ²⁾ — відхилення близьке до значущого ($0,05 < P < 0,1$).

у відповідь на зовнішнє втручання у вигляді надходження ТМ, з одного боку, відбувається пригнічення однієї з ланок гуморального імунітету, з іншого — підсилення фагоцитозу.

Зниження активності комплементу та рівня гемолізину за умов епікутанного надходження ТМ (табл. 1) засвідчує здатність сполуки чинити супресивну дію на неспецифічну резистентність організму. В той же час в умовах одноразової інгаляційної експозиції (табл. 2) відмічено зниження рівня гемолізину на тлі найбільшої з відтворених концентрацій (46,1 мг/м³) та підвищення активності комплементу за впливу ТМ в концентрації 3,1 мг/м³. Зазначені зміни, на нашу думку, можна пояснити тим, що під впливом доволі високої концентрації ТМ (46,1 мг/м³), ймовірно, відбулось пригнічення імунної системи піддослідних тварин, що підтверджено наявністю у щурів даної групи лейкопенії та зниженням в сироватці кро-

ві вмісту γ -глобулінів і холестеролу. Підвищення ж активності комплементу на фоні найменшої концентрації (3,1 мг/м³) може свідчити про компенсаторну реакцію організму у відповідь на надходження ксенобіотика малої інтенсивності.

Привертає увагу зниження рівня холестеролу у піддослідних тварин, яке спостерігалось при всіх постановках експериментів (табл. 1, 2), при цьому у разі інгаляційної експозиції простежена пряма залежність між кількісним навантаженням організму речовиною та змінами даного показника. На теперішній час даний ліпофільний спирт розглядається в якості ендogenous імуномодулятора, більш за те, його зниження корелює із зменшенням кількості лімфоцитів в крові, тобто на підставі зазначеного можна констатувати наявність виразних імунодепресивних властивостей ТМ.

З боку інших біохімічних показників на фоні епікутанного надходження ТМ

Деякі гематологічні, імунологічні та біохімічні показники щурів за умов інгаляційного надходження Тамоксифену

Показник	Концентрація ТМ мг/м ³ , $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$					
	n	3,1	n	13,9	n	46,1
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	8 ^K 8	7,80 ± 0,46 ^K 7,10 ± 0,28	8 ^K 7	7,60 ± 0,48 ^K 7,80 ± 0,65	8 ^K 8	7,04 ± 0,53 ^K 4,50 ± 0,48 ¹⁾
Активність комплементу, С'Н ₅₀	7 ^K 7	43,2 ± 4,3 ^K 55,1 ± 1,5 ¹⁾	8 ^K 8	51,0 ± 2,3 ^K 50,3 ± 5,2	7 ^K 8	64,4 ± 2,2 ^K 64,2 ± 2,9
Рівень гемолізину, ум. од	8 ^K 8	0,506 ± 0,054 ^K 0,541 ± 0,047	8 ^K 8	0,61 ± 0,09 ^K 0,68 ± 0,06	7 ^K 8	0,370 ± 0,045 ^K 0,240 ± 0,038 ¹⁾
АЛАТ, мккат/л	8 ^K 8	0,50 ± 0,04 ^K 0,430 ± 0,019	8 ^K 7	0,40 ± 0,03 ^K 0,50 ± 0,07	8 ^K 8	0,57 ± 0,04 ^K 0,460 ± 0,036 ²⁾
Холестерол, ммоль/л	8 ^K 8	1,82 ± 0,10 ^K 1,67 ± 0,10	8 ^K 8	1,630 ± 0,143 ^K 1,20 ± 0,14 ²⁾	8 ^K 8	1,880 ± 0,098 ^K 1,220 ± 0,073 ¹⁾
ДК, печінка, мкмоль/г	8 ^K 8	43,6 ± 3,3 ^K 43,3 ± 3,8	8 ^K 8	52,2 ± 3,6 ^K 47,1 ± 1,9	8 ^K 8	78,1 ± 2,2 ^K 65,4 ± 3,3 ¹⁾
ТБКАР, печінка, мкмоль/г	8 ^K 8	56,9 ± 2,9 ^K 66,2 ± 2,3 ¹⁾	8 ^K 8	56,9 ± 6,1 ^K 84,4 ± 4,9 ¹⁾	8 ^K 8	51,9 ± 2,6 ^K 67,6 ± 4,1 ¹⁾

Примітка. ^K — дані контрольних тварин;¹⁾ — відхилення значуще, ($P < 0,05$);²⁾ — відхилення близьке до значущого, ($0,05 < P < 0,1$).

(табл. 1) зареєстровано зниження вмісту загальних ліпідів і глікогену в печінці, що може свідчити про мобілізацію жирів на енергетичні потреби організму піддослідних тварин після швидкого метаболізму глікогену. Крім того, відмічено тенденцію до підвищення активності лізосомальних ферментів — лужної і кислої фосфатаз та рівня альбуміну в сироватці крові піддослідних щурів ($43,3 \pm 0,9\%$ в піддослідній групі при $39,8 \pm 1,6\%$ в контролі, $0,05 < P < 0,1$). Підвищення вмісту останнього можливо вказує на компенсаторне підсилення дезінтоксикаційної функції печінки. Характер змін біохімічних показників у сукупності свідчить про розвиток у щурів, які отримували епікутанно ТМ, хронічного гепатиту з цитолітичним синдромом, тобто відбувається патологічний процес із структурним ураженням гепатоцитів, додатковим підтвердженням чого є статистично значуще зниження маси тіла піддослідних щурів.

Гепатотоксична дія ТМ за умов інгаляційної експозиції (табл. 2) характеризувалась порушенням білоксинтетичної та дезінтоксикаційної функції органу, про що

свідчить тенденція до зменшення (в середньому на $16,5\%$; $0,05 < P < 0,1$) вмісту сечовини в сироватці крові тварин всіх піддослідних груп та альбуміну (на 15% ; $P < 0,05$). Зниження активності АЛАТ на 19% ($0,05 < P < 0,1$) у тварин цієї групи також вказує на ураження печінки щурів. З одного боку, подібні процеси характерні для патологічних станів, що супроводжуються зменшенням кількості клітин, які синтезують фермент. З іншого боку, зниження активності трансамінази, яка бере участь в процесах переамінування, свідчить про порушення білоксинтетичної функції печінки. Отримані нами результати співпадають з даними літератури щодо агресивної дії ТМ на функціональний стан печінки щурів [29].

При дослідженні про- та антиоксидантного гомеостазу щурів в умовах нашкірних аплікацій ТМ зафіксовано підвищення рівня відновленого глутатіону (табл. 1). В той же час в крові виявлено зростання вмісту вторинних стабільних продуктів — ТБКАР, що вказує на інтенсифікацію оксидативних процесів в організмі піддослідних щурів. Зростання на цьому фоні відсотка гемолі-

зованих еритроцитів у піддослідних тварин, тобто еритроцитів з вираженою проникністю клітинних мембран, свідчить про їх пошкодження, що виникли внаслідок активації вільнорадикального окиснення ліпідів. Відомо, що активація ПОЛ супроводжується значними метаболічними зрушеннями на молекулярно-генетичному рівні в різних клітинах організму. Накопичення вмісту цитотоксичних продуктів ПОЛ призводить до пошкодження мембран клітин, у тому числі еритроцитів, бо вони мають відносно великий вміст легкоокислювальних фосфоліпідів і таким чином контактують з більшою концентрацією активних форм кисню.

В умовах інгаляційного надходження ТМ (табл. 2) зафіксовано зростання вмісту ТБКАР в гомогенаті печінки на рівні всіх відтворених концентрацій, що вказує на виражену активацію процесів пероксидації ліпідів в органі. В той же час рівень іншого продукту ліпопероксидації — ДК змінювався у протилежному напрямку. Зафіксоване зниження вмісту ДК в печінці на тлі концентрації ТМ, яка дорівнює $46,1 \text{ мг/м}^3$, можливо обумовлено з одного боку підсиленням дії одного з компонентів антиоксидантного захисту — глутатіону, який, як відомо, запобігає акумуляції надмірної кількості ДК, з іншого — може бути ознакою деструкції мембран клітин. Так, на тлі концентрацій сполуки $46,1$ та $13,9 \text{ мг/м}^3$ відзначено збільшення відсотка гемолізованих еритроцитів в пробах з найменшою концентрацією ізотонічного розчину сечовини, що пов'язано зі зниженням осмотичної резистентності еритроцитів і свідчить про деструктивний вплив ТМ на мембрани клітин.

В ході проведених експериментів нами встановлено, що, виходячи із підвищення рівня СМП, ТМ призводить до розвитку ендогенної інтоксикації в організмі піддослідних щурів незалежно від шляхів та тривалості надходження (рис.).

Отримані дані вказують на дискоординацію метаболічних процесів та розвиток ендотоксикозу в організмі піддослідних щурів, сутність якого полягає в тому, що природні механізми детоксикації, а саме злагоджена робота імунної системи, детоксикаційної функції печінки, легень, шлунково-

кишкового тракту, шкіри та нирок, не спроможна протидіяти порушенню гомеостазу. Зростання на цьому фоні кількості нейтрофілів, про що зазначено раніше, які виконують функцію фагоцитозу, підтверджує розвиток інтоксикації в організмі піддослідних тварин. Одночасно з цим зафіксовано зниження (на 48%) вмісту загальних ліпідів ($P < 0,05$) при епікутанному надходженні, що також свідчить про розвиток аутоінтоксикації піддослідних тварин, оскільки підсилення процесів ліполізу може бути специфічною компенсаторно-адаптаційною реакцією у відповідь на ендогенну інтоксикацію. Крім того, зростання вмісту СМП відображає ступінь порушення перебігу білкового метаболізму. На теперішній час відомо, що до даної групи речовин належать не тільки регуляторні пептиди, а саме пептидні гормони — вазопресин, окситоцин, соматостатин, глюкагон, кальцитонін тощо, а й так звані нерегуляторні пептиди з нерегульованим вмістом, непередбачуваними властивостями та декількома шляхами утворення. Розшифрування хімічної структури деяких сполук з даної групи СМП показало, що вони є фрагментами колагену, макроглобуліну, а їх поява обумовлена процесами катаболізму ендогенних білків. Втім, завдяки суттєвій особливості СМП, а саме їх високій біологічній активності, вони здатні посилювати метаболічні порушення, що призвели до їх появи, за принципом «порочного кола».

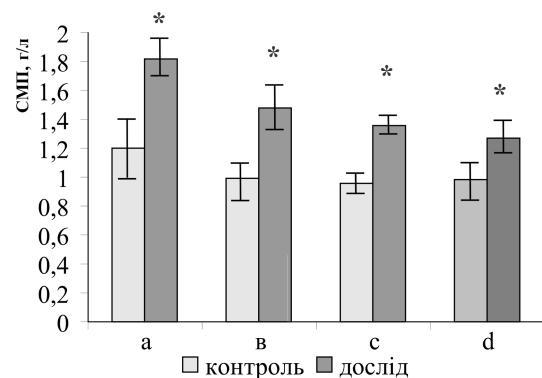


Рис. Рівень середньомолекулярних пептидів у щурів при різних шляхах надходження тамоксифену:

- a — субхронічний епікутанний;
- b — гострий інгаляційний ($46,1 \text{ мг/м}^3$);
- c — гострий інгаляційний ($13,9 \text{ мг/м}^3$);

d — гострий інгаляційний (3,1 мг/м³);
* — P < 0,05.

Таким чином, на погляд токсиколога, наведені дані літератури та результати проведених досліджень свідчать про високу небезпечність протипухлинного засобу ТМ для організму експериментальних тварин. Особливості токсикодинаміки препарату по-

винні обов'язково враховуватись для прогнозу його негативного впливу на здорових людей, зокрема працівників фармацевтичного виробництва та медичний персонал, що контактує з ним. При клінічному застосуванні у хворих, особливо в тих випадках, коли мова не йде про життєву необхідність, слід ретельно зважувати наслідки, до яких може призвести вживання тамоксифену.

ВИСНОВКИ

1. Ефективний протипухлинний засіб з антиестрогенною дією тамоксифен чинить токсичну дію на організм експериментальних тварин, що підтверджено даними літератури та власними дослідженнями.
2. Токсикологічний профіль тамоксифену, за даними літератури, характеризується значним канцерогенним потенціалом, ембріо- та гепатотоксичністю, негативним впливом на репродуктив-

ну систему експериментальних тварин обох статей.

3. Особливості токсикодинаміки тамоксифену, незалежно від шляхів надходження та тривалості впливу на організм щурів, полягають в імунодепресії, порушенні функції печінки, розвитку ендогенної інтоксикації за рахунок накопичення середньомолекулярних пептидів та продуктів пероксидації ліпідів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Олійниченко П. И. Справочник по полихимиотерапии опухолей [Текст] / П. И. Олійниченко, З. П. Булкина, Т. И. Синибарова. — К.: Здоров'я, 2000. — 301 с.
2. Богущ Т. А. Предупреждение развития рака молочной железы: тамоксифен и профилактическая мастэктомия [Текст] / Т. А. Богущ, Е. А. Богущ // Междунар. журн. мед. практики. — 2001. — № 1. — С. 63–68.
3. Рецепторы эстрогенов в диагностике и лечении гормонозависимых опухолей [Текст] / В. Н. Бабищев, Е. И. Марова, Т. А. Федотчева [и др.] // Пробл. эндокринологии. — 2009. — Т. 55, № 4. — С. 34–36.
4. Адьювантная терапия тамоксифеном у больных ранним раком молочной железы: метод. рекомендации [Текст] / М-во здравоохранения республики Беларусь; [авт. Н. И. Крутилина и др.]. — Минск, 2000. — 12 с.
5. Кожем'яка В. А. Досвід застосування тамоксифену разом з аевітом при терапії гіпоандрогенного варіанту неплідності у чоловіків [Текст] / В. А. Кожем'яка, В. О. Бондаренко, А. С. Мінухін // Пробл. едокрин. патол. — 2010. — № 2. — С. 49–53.
6. Effect of tamoxifen on bone mineral density and blood lipids in ovariectomized rats [Text] / B. Czerny, A. Pavlik, Z. Juzyszyn [et al.] // Pol. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 55, № 6. — P. 1137–1142.
7. Tamoxifen impairs both longitudinal and cortical bone growth in young male rats [Text] / E. Karimian, A. S. Changin, J. Gjerde [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 2008. — Vol. 23, № 8 — 2. — P. 1267–1277.
8. Pathak S. Effect of tamoxifen treatment on global and insulin-like growth factor 2-H19locus-specific DNA methylation in rat spermatozoa and its association with embryo loss [Text] / S. Pathak, N. Kedia-Mokashi, M. Saxena // Fertil. Steril. — 2009. — Suppl. 5. — P. 2253–2263.
9. Plasma hormones and pituitary luteinizing hormone in the rat during the early stages of pregnancy and after post-coital treatment with tamoxifen [Text] / J. Watson, F. B. Anderson, M. Alam [et al.] // J. Endocrinol. — 1975. — Vol. 65, № 1. — P. 7–17.
10. Excision of tamoxifen DNA adducts by the human nucleotide excision repair system [Text] / S. Shibutani, J. T. Perzdon, N. Suzuki [et al.] // Cancer Res. — 2000. — Vol. 60, № 10. — P. 2607–2610.
11. Mutagenicity of tamoxifen DNA adducts in human endometrial cells and in silico prediction of p53 mutation hotspots [Text] / E. Liapis, K. I. McLuckie, P. D. Lewis [et al.] // Nucleic Acids Res. — 2008. — № 36 (18). — P. 5933–5945.

12. Некоторые особенности воздействия тамоксифена на эндометрий у пациенток в постменопаузе [Текст] / Л. А. Ашрафян, И. Б. Антонова, Т. А. Моцкобили [и др.] // *Вопр. онкологии*. — 2005. — Т. 51, № 2. — С. 200–205.
13. Immunohistochemical evaluation of cell proliferation and apoptosis markers in ovaries and uterus of tamoxifen-treated rats [Text] / T. Cirpan, M. C. Terek, M. Ulukus [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. — 2008. — № 18 (1). — P. 141–145.
14. *Атраментова Л. А.* Статистические методы в биологии: учебник [для студентов высш. учебных заведений] [Текст] / Л. А. Атраментова, О. М. Утевская. — Горловка: Вид-во Ліхтар, 2008. — 248 с.
15. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах [Текст] // *Ендокринологія*. — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 142–145.
16. *Кушаковский М. С.* Методы качественного и количественного спектрофотометрического анализа гемоглобина и его дериватов в эритроцитах и плазме крови [Текст] / М. С. Кушаковский // *Клинические формы повреждения гемоглобина*. — Л., 1968. — С. 9–80.
17. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / [под ред. В. В. Меньшикова.] [Текст]. — М.: Медицина, 1987. — 386 с.
18. *Резникова Л. С.* Комплемент и его значение в иммунологических реакциях [Текст] / Л. С. Резникова. — М.: Медицина, 1987. — 386 с.
19. Пат. 12207 UA, МПК 8 C03C 13/00, A61B 5/00, G01N 33/48. Спосіб оцінки ризику невиношування вагітності [Текст] / В. В. Козар (UA); заявник і патентовласник Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України (UA). — № у 200508330; заявл. 26.08.05; опубл. 16.01.06, Бюл. № 12. — 3 с.
20. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии: справочное изд. [Текст] / И. П. Кондрахин, Н. В. Курилов, А. Г. Малахов [и др.] — М.: Агропромиздат, 1985. — 286 с.
21. Інструкція до набору реактивів для визначення активності аспаргат-аланінамінотрансфераз (АсТ-АлТ 120): (кат. № НР 001.01) [Текст]. — Днепропетровск: Філісіт-Діагностика, 2003. — 4 с.
22. *Колб В. Г.* Клиническая биохимия [Текст] / В. Г. Колб, В. С. Камышников. — Минск: Беларусь, 1976. — 312 с.
23. *Панченко Н. И.* Методические указания к лабораторным работам по клинической биохимии [Текст] / Н. И. Панченко — Х.: [б. и.], 1991. — 116 с.
24. *Стальная И. Д.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты [Текст] / И. Д. Стальная, Г. Т. Гаришвили // *Современные методы в биохимии*. — М.: Медицина, 1977. — С. 63–64, 73–78.
25. *Камышников В. С.* Клинико-биохимическая диагностика [Текст]. В 2 т. Т. 2 / В. С. Камышников. — Минск: Интерпрессервис, 2003. — С. 209–211.
26. *Мишенева В. С.* Наличие глютатиона в нормальных и опухолевых тканях человека и животных [Текст] / В. С. Мишенева, Т. А. Горюхина // *Вопр. онкологии* — 1968. — Т. 14, № 10. — С. 46–49.
27. *Королюк М. А.* Метод определения активности каталазы [Текст] / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // *Лаб. дело*. — 1988. — № 1. — С. 16.
28. *Камышников В. С.* Клинико-биохимическая диагностика [Текст]. В 2 т. Т. 1 / В. С. Камышников. — Минск: Интерпрессервис, 2003. — С. 347–351.
29. Comparison of the effects of tamoxifen and toremifene on rat hepatocarcinogenesis [Text] / A. Karki, E. Mantyla, I. Hirsimaki [et al.] // *Arch. Toxicol.* — 2000. — Vol. 74, № 4–5. — P. 249–256.

ПОГЛЯД ТОКСИКОЛОГА НА ПРОТИПУХЛИННИЙ ПРЕПАРАТ З АНТИЕСТРОГЕННОЮ ДІЄЮ ТАМОКСИФЕН

Мельниківська Н. В., Кудря М. Я., Козар В. В., Устенко Н. В., Кудря О. В.,
Жураковська М. В., Павленко Т. О.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків

Подано аналіз літератури щодо токсичних властивостей тамоксифену, які характеризуються високим канцерогенним потенціалом, ембріо- та гепатотоксичністю, негативним впливом на репродуктивну систему експериментальних тварин обох статей. Результатами власних експериментальних досліджень встановлено, що особливостями токсичної дії препарату в умовах епікутанної та інгаляційної експозиції є імуносупресія, порушення функції печінки щурів та розвиток ендокринної інтоксикації за рахунок накопичення середньомолекулярних пептидів та продуктів пероксидації ліпідів.

К л ю ч о в і с л о в а: тамоксифен, імуносупресія, пероксидація ліпідів, ендокринна інтоксикація.

ВЗГЛЯД ТОКСИКОЛОГА НА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ПРЕПАРАТ С АНТИЭСТРОГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ ТАМОКСИФЕН

Мельниковская Н. В., Кудря М. Я., Козар В. В., Устенко Н. В., Кудря О. В.,
Жураковская М. В., Павленко Т. А.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков

Представлен анализ литературы относительно токсических свойств тамоксифена, характеризующихся высоким канцерогенным потенциалом, эмбрио- и гепатотоксичностью, негативным влиянием на репродуктивную систему экспериментальных животных обоего пола. Результатами собственных экспериментальных исследований установлено, что особенностью токсического действия препарата в условиях эпикутанной и ингаляционной экспозиции является иммуносупрессия, нарушение функции печени крыс и развитие эндогенной интоксикации за счет накопления среднемолекулярных пептидов и продуктов перекисидации липидов.

Ключевые слова: тамоксифен, иммуносупрессия, перекисидация липидов, эндогенная интоксикация.