

- Коваленко С.И. и др. // Современные пробл. токсикологии. — 2004. — №1. — С.14-26.
23. Smith T.C., Howe G.R. // Nature Neurosci. — 2000. — Vol.3. — P.992-997.
 24. Болдырев А.А. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2000. — Т.130, №9. — С.244-251.
 25. Boldyrev A., Carpenter D. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1999. — Vol.256. — P.320-332.
 26. Gunasekar P.G., Kanthasamy A.G., Isom G.E. // J. Neurochem. — 1995. — Vol.65. — P.2016-2012.
 27. Болдырев А.А. // Успехи физиологических наук. — 2003. — Т.34, №3. — С.21-35.
 28. Sureda F., Gabriel C., Pallas M. et al. // Neuropharmacology. — 1999. — Vol.38. — P.671-677.
 29. Sureda F., Gabriel C., Pallas M. et al. // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 1999. — Vol.156. — P.1-15.
 30. Smythies J. // Eur. J. Pharmacol. — 1999. — Vol.370. — P.1-7.
 31. Hallivel B., Packer L., Prilipko L. In Free Radicals in the Brain Aging, Neurological and Mental Dis — ordes. Berlin: Springer — Verlag, 1992. — 40p.
 32. Bongarzone E.R., Pasquini J.M., Soto E.F. // J. Neurosci Res. — 1995. — Vol.41. — P.213-221.
 33. Crune T., Michel p., Sitte N., et all. // Free Radic. Biol. Med. — 1997. — Vol.23. — P.357-360.
 34. Ciolino H.P., Levine R.L. // Free Rad. Biol. — 1997. — Vol.22. — P.1277-1282.
 35. Дубнина Е.Е., Морозова М.Г., и др. // Биохимия. — 2002. — Т.67, №3. — С.413-421.
 36. Zaidi A., and Miachael M.L. // Free Rad. Biol. — 1999. — Vol.27. — P.810-821.
 37. Dean R.T., Hunt J.V., Grant A.J. et al. // Free Radic. Biol. Med. — 1991. — Vol.11, №12. — P.161-165.
 38. А.А. Болдырев. Введение в биохимию мембран. — М.: Высшая школа, 1986. — С.77-78.
 39. Kojii Uchida, Masamichi Kanematsu, Kensuke Sakai et al. // Biochemistri. — 1988. — Vol.95. — P.4882-4887.
 40. Steinberg D., Parthasaratchu S., Carew T.E. // N. Engl. J. Med. — 1989. — Vol.320. — P.915-924.
 41. Арцукевич А.Н., Мальцев А.Н., Зинчук В.В. // Биохимич. аспекты жизнедеятельности биол. систем. / Сбор. науч. трудов съезда биохим. Беларуссии. — Гродно, 2000. — С.19-23.
 42. Miyata T., Inagi R., Asashi K., et al. // FEBS Lett. — 1998. — Vol.437, №1-2. — P.24.
 43. Levine R. L., Barlett B. S., Moskovitz J., Mosoni L. // R. Mech. Ageing and Dev. — 1999. — Vol.107, №3 — P.323-332.
 44. Simpson J.A., Narimas et al. // Biochem J. — 1992. — Vol.282, №3. — P.561-624.
 45. Синицкая Н.С., Хавинсон В.Х. // Успехи совр. Биологии. — 2002. — Т.122, №6. — С.557-568.
 46. Вьюшина А.В., Герасимова И.Г., Флеров М.А. // Бюл. эксперим. биол. и медиц. — 2004. — №7. — С.41-43.
 47. Турнаев К.Т. // Биохимия. — 2002. — Т.67. — С.339-352.
 48. Дубнина Е.Е., Морозова М.Г., Леонова Н.В. // Вопр. мед. Химии. — 2000. — Т.46, №4. — С.389-409.
 49. Скулачев В.П. Кислород и явления запрограммированной смерти. — М.: МГУ, 2000. — 248с.
 50. Гомазков О.А. // Успехи физиологических наук. — 2003. — Т.34, №3. — С.42-54.

Ю.І.Губський, І.Ф.Беленічев, С.В.Павлов, Є.Л.Левіцький,
Н.В.Бухтіарова.

РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА.

На основі власних досліджень та за даними літератури авторами показана роль вільно-радикального окислення у розвитку синдрому пренатального стресу. Вивчений вплив біохімічних та морфологічних змін у нейронах на розвиток когнітивного дефіциту пренатально стресованих щурів.

U.I.Gubskiy, I.F. Belenichev, S.V.Pavlov, E.L.Levitskiy,
N.V.Bukhiaroba.

ROLE OF THE ACTIVE FORMS OF OXYGEN IN THE PATHOGENESIS OF THE PRENATAL STRESS SYNDROME

On the basis of its own studies and according to literature data by the authors is shown the role of free-radical oxidation in the development of the syndrome of prenatal stress. The influence of biochemical and morphological changes in the neurons to the mechanism of the development of cognitive scarcity in the prenatally stressed rats is studied

УДК 616.155.1-007.1:577.127.2

Л.А. Наджарян¹, А.М. Войтович^{1,2}, к.б.н.,
В.Ю. Афонин^{1,2}, к.б.н., А.И. Котеленец¹, к.м.н.,
С.Э. Огурцова²

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОПОЭЗА И СТЕРОИДНОГО ОБМЕНА У ЖИВОТНЫХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭПИБРАССИНОЛИДА

¹ Республиканский научно-практический центр гигиены МЗ
Беларуси, г. Минск

² Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, г. Минск

Холестерол, стероидные гормоны и промежуточные продукты их метаболизма играют ключевую роль в функционировании биосис-

тем. К ним принадлежит многочисленный ряд окистеролов, демонстрирующий выраженную тканеспецифичность в процессе онтогене-

за и дифференцировки [1]. Ряд растительных гормонов, в том числе brassinosteroids, по своим функциям соответствуют гормонам животных и человека. К ним относится и регулятор роста растений 24-эпибрасинолид. Метаболизм brassinosteroids происходит с участием ферментов, имеющих высокую гомологию с животными аналогами [2], поэтому существует вероятность их метаболизма в организме по тому же пути, что и других стероидов [3]. Подобная картина наблюдается, в частности, при действии ксеноэстрогенов, способных оказывать значительное влияние на гормональный статус организма [4].

Цель нашей работы — изучить некоторые показатели гемопоэза и обмена стероидов у животных при действии эпибрасинолида.

Объект и методы исследования. Эпибрасинолид (ЭБ) синтезирован и предоставлен лабораторией химии

стероидов ГНУ "Институт биоорганической химии НАН Беларуси".

В остром эксперименте по оценке генотоксических свойств использованы взрослые мыши линии СВА, самцы массой 20 ± 2 г. Вещество растворяли в физиологическом растворе с добавлением Твина (Sigma-Aldrich, США), вводили внутривенно в дозе 500 мг/кг. Приготовление и анализ препаратов проведены по стандартной схеме, рекомендованной ВОЗ для краткосрочных тестов [5].

Показатели гемопоэза, гормонального статуса и активности отдельных ферментов, связанных с метаболизмом стероидов, исследованы в субхронических и хронических экспериментах на нелинейных белых крысах в условиях ежедневного внутрижелудочного введения в дозах 0,00002–2 мг/кг. Осмотическую резистентность эритроцитов определяли унифицированным методом в модификации Л.И. Идельсона [6]. Гормональный статус оценен радиоиммунным методом с применением тест-наборов НТК Анализ-Х, (Беларусь). Активность щелочной фосфатазы, содержание холестерина определяли с использованием тест-наборов фирмы PLIVA-Lachema, (Чехия) [7,8]. Клеточный состав крови, объем эритроцитов, содержание гемоглобина установлены при помощи гематологического анализатора Medonic "Cellanalyzer CA 530", (Швеция).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В остром эксперименте по изучению мутагенных свойств препара-

та *in vivo* установлен некоторый рост уровня полихроматофильных эритроцитов с микроядрами, учитывая, что в контроле число aberrантных клеток не превышает 3 на 1000 у каждого животного. Однако, как видно из рис. 1, такие изменения в значительной степени связаны с действием Твина, примененного в качестве эмульгатора. Он мог оказать заметное действие на клеточные мембраны. Известно, что детергенты этого типа способны изменять поверхностное натяжение мембран и нарушать их структуру [9]. Подобные изменения могут послужить как сигналом к вступлению клетки в деление, так и причиной клеточной гибели [10]. Следует также учитывать, что стероиды способны вызывать метаболическую индукцию, изменяя плотность и вязкость клеточной мембраны [11, 12]. При этом вероятно замедление темпов энуклеации, сопровождающей созревание эритроцитов, и удаление микроядер [5]. Кроме того, брассиностероиды способны избирательно изменять ориентацию микротрубочек клеток растений [13], в таких условиях нарушается митоз и возрастает вероятность анеуплоидии [14]. Торможение клеточного цикла и созревания эритроцитов увеличивает вероятность апоптоза [15], что подтверждает динамика выхода нормоцитов с признаками клеточной гибели по критерию пикноза ядра и кариорексиса (рис. 1), такие клетки в норме встречаются редко. Эта динамика, в основном, соответствует уровню клеток с микроядрами. Следует особо отметить, что именно в серии с эпибрасино-

лидом наблюдались двукратные эритроидные клетки и значительно чаще были отмечены полихроматофильные эритроциты с несколькими микроядрами.

Апоптотическая природа микроядер подтверждается результатами метафазного анализа, для которого по результатам микроядерного теста была выбрана точка фиксации 24 ч после обработки животных. Как видно из табл. 1, произошло некоторое увеличение уровня aberrантных клеток после введения чистого физиологического раствора и при добавлении в него Твина. В последнем случае уровень aberrантных клеток был несколько ниже, чем в серии с эпибрасинолидом, который не вызвал достоверного увеличения числа aberrантных клеток по сравнению с контрольной серией (физиологический раствор). Это превышение ($P < 0,05$) наблюдалось лишь по отношению к "чистому" контролю. Все aberrации были представлены одиночными фрагментами, во всех aberrантных клетках было не более одной aberrации.

Последствия воздействия эпибрасинолида на эритропоэз были исследованы в экспериментах продолжительностью 60, 90 и 240 суток. При суточной дозе 0,2 мг/кг ЭБ в сроки 60 и 90 дней у самок происходило увеличение содержания холестерина в сыворотке крови (табл. 2). Холестерол составляет 26% общего липидного состава клеточной мембраны эритроцитов [16]. Его мобилизация в качестве субстрата первой стадии синтеза гормонов [17] осуществляется при помощи CYP11A, который монотопически ассоци-

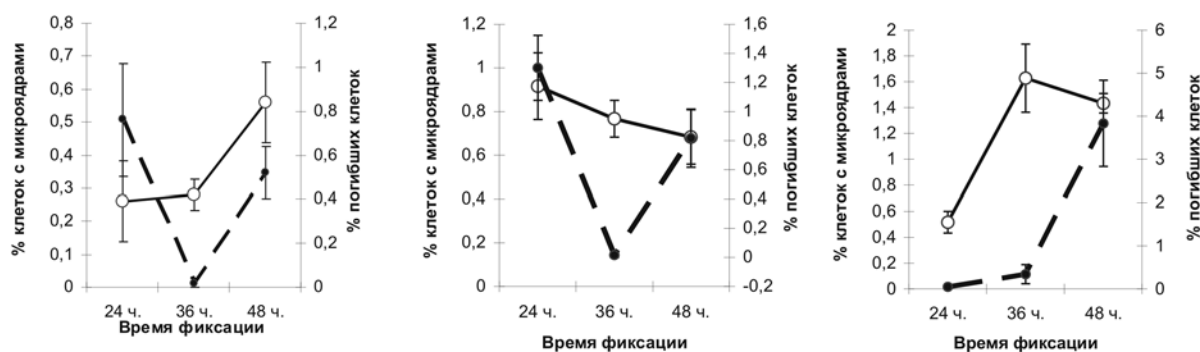


Рисунок 1. Микроядра в полихроматофильных эритроцитах и гибель клеток эритроидного ряда в костном мозге мышей. А – физиологический раствор, Б – физиологический раствор + Твин, В – эпибрасинолид в физиол. растворе с Твином. Сплошная линия – эритроциты с микроядрами, пунктирная линия – погибшие клетки.

Таблица 1

Аберрации хромосом в клетках костного мозга через 24 ч после введения препарата

Характер опыта	Число животных	Анализировано клеток	Число аберрантных клеток		Всего аберраций
			всего	%	
Контроль	5	500	2	0,40±0,28	2
Физ. раствор	5	500	4	0,80±0,40	4
Твин-80	5	500	5	1,00±0,45	5
Твин-80 + Эпибрассинолид	5	500	7	1,40±0,52*	7

Примечание: В этой и последующих таблицах * - $p < 0.05$.

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови белых крыс в различные сроки воздействия ЭБ

Экспозиция, суток	Пол	Суточная доза ЭБ, мг/кг	ЩФ, ммоль/ч·л	Холестерол, ммоль/л
60	самки	0	н.и	1,44±0,10
		2·10 ⁻⁴	н.и	1,63±0,07
		2·10 ⁻¹	н.и	1,86±0,06*
90	самцы	0	10,28±0,38	1,53±0,06
		2·10 ⁻⁴	9,69±0,70	1,55±0,06
		2·10 ⁻¹	8,74±0,46	1,50±0,13
	самки	0	11,69±1,15	1,55±0,09
		2·10 ⁻⁴	9,61±0,64	1,78±0,12
		2·10 ⁻¹	8,15±1,55	1,91±0,13*
240	самцы	0	3,96±0,26	1,72±0,12
		2·10 ⁻³	3,60±0,24	1,56±0,14
		2·10 ⁻¹	2,33±0,20*	1,48±0,15

Примечание: н.и. - не исследовали.

ирован с мембраной. Изменение свойств мембран в результате нарушения структуры, вероятно, привело к увеличению осмотической резистентности эритроцитов (рис. 2). Этот процесс сопровождался увеличением концентрации гемоглобина в клетках (табл. 3).

Подтверждением нарушений в гемопоэзе являются дальнейшие изменения в крови животных к 90-му дню от начала воздействия при дозе 0,2 мг/кг. На фоне снижения общего уровня гемоглобина отмечена тенденция к микроцитозу с увеличением количества эритроцитов и концентрации в них гемоглобина. Такие отклонения в эритроцитозе могут быть следствием того, что уровень половых гормонов связан с экспрессией

эритропоэтина [18]. Похожий эффект наблюдался в ряде экспериментов с применением оксистеролов, которые способствовали микроцитозу [19]. Отклонения в эритроцитозе у самцов крыс сопровождались угнетением лимфопоэза и увеличением числа сегментоядерных лейкоцитов, что свидетельствует о нарушении процессов клеточной дифференцировки. Изменения показателей гемопоэза могут быть обусловлены конкурентными отношениями различных ростков костного мозга. Брассиностероиды в растениях реализуют свои сигналы через рецепторы, лиганды которых близки Toll лигандам дрозофил, в значительной степени определяющих ранний иммунный статус [20 —

22]. Поэтому угнетение лимфопоэза могло носить прямой характер. На 240-е сутки от начала воздействия при ежедневной дозе 0,2 мг/кг отмечено увеличение содержания гемоглобина в сыворотке крови животных на фоне снижения уровня холестерина.

Холестерол, мобилизованный из мембран эритроцитов, в дальнейшем используется для синтеза желчных кислот и стероидных гормонов [23], что способствовало изменению баланса стероидов в сыворотке крови (рис. 3). Этот процесс у самцов и самок имел разнонаправленный характер. У самцов, получавших ЭБ в течение 60 дней в дозе 0,2 мг/кг, отмечена тенденция к падению содержания тестостерона в сыворотке

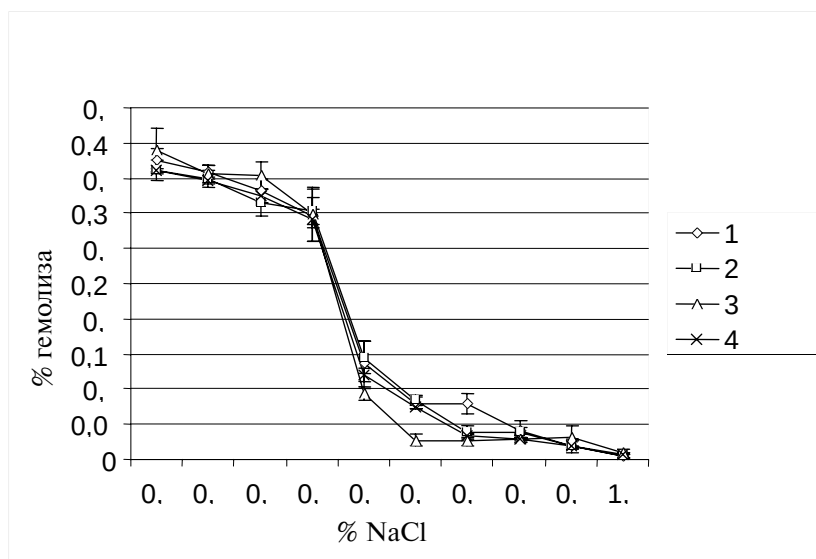


Рисунок 2. Осмотическая резистентность эритроцитов (60 сут от начала введения эфирбассинолида)
1 – контроль, 2 – доза 0,00002 мг/кг,
3 – доза 0,0002 мг/кг, 4 – доза 0,2 мг/кг

крови (-60,2%, $P=0,06$). В субхроническом эксперименте продолжительностью 90 дней обнаружено статистически значимое увеличение активности β -галактозидазы (16,1%) в семенниках. В целом такая карти-

на характерна для стареющих организмов [24] и, возможно, была вызвана преобладанием процессов дифференцировки и сопровождающего ее апоптоза [25]. У самок, напротив, при воздействии ЭБ в дозе

0,2 мг/кг происходило достоверное снижение концентрации кортизола (-40,1%), которое сопровождалось увеличением уровня эстрадиола (73,6%) и тестостерона (132,5%).

Изменение гормонального статуса животных в зависимости от пола в отдаленные сроки (90 и 240 сут) могло быть одной из причин существенного снижения активности щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки крови (табл. 2). Подобный эффект наблюдали в культуре клеток T47D при инкубации с разбавленными экстрактами растений, содержащих антипрогестины [26]. Такие нарушения часто сопровождаются изменением кальциевого обмена в костях, что характерно для состояния гипервитаминоза D и действия связанных с этим витаминных половых гормонов [27, 28].

Таким образом, отклонения в эритроцитной массе у животных при остром и хроническом воздействии сопровождались нарушениями в стероидном обмене. Содержание половых гормонов в крови носило дозозависимый и разнонаправленный характер у самцов и самок.

Таблица 3

Некоторые показатели периферической крови белых крыс при субхроническом воздействии ЭБ

Экспозиция, суток	Пол	Суточная доза ЭБ, мг/кг	Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	Средний объем эритроцита, $\cdot 10^{-15}/л$	Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л
60	самцы	0	$7,95 \pm 0,15$	$52,36 \pm 0,66$	$16,28 \pm 0,21$	$311,6 \pm 2,3$
		$2 \cdot 10^{-4}$	$8,41 \pm 0,13$	$50,61 \pm 0,61$	$15,99 \pm 0,18$	$316,4 \pm 1,0$
		$2 \cdot 10^{-1}$	$8,74 \pm 0,20^*$	$49,32 \pm 0,56^*$	$15,70 \pm 0,18$	$319,0 \pm 1,9$
	самки	0	$7,78 \pm 0,16$	$57,20 \pm 0,48$	$17,21 \pm 0,17$	$301,2 \pm 1,6$
		$2 \cdot 10^{-4}$	$7,98 \pm 0,13$	$55,48 \pm 0,38$	$16,87 \pm 0,13$	$304,5 \pm 0,9$
		$2 \cdot 10^{-1}$	$7,84 \pm 0,18$	$54,57 \pm 0,44^*$	$16,67 \pm 0,13^*$	$305,4 \pm 1,0^*$
90	самцы	0	$7,91 \pm 0,12$	$54,09 \pm 0,56$	$16,25 \pm 0,14$	$300,9 \pm 1,9$
		$2 \cdot 10^{-4}$	$8,19 \pm 0,12$	$52,57 \pm 0,49$	$16,03 \pm 0,15$	$305,2 \pm 1,8$
		$2 \cdot 10^{-1}$	$8,12 \pm 0,17$	$51,59 \pm 0,95^*$	$15,84 \pm 0,32$	$306,8 \pm 1,3^*$
	самки	0	$7,57 \pm 0,23$	$57,09 \pm 0,76$	$17,01 \pm 0,23$	$298,1 \pm 1,5$
		$2 \cdot 10^{-4}$	$8,07 \pm 0,11$	$56,05 \pm 0,58$	$16,76 \pm 0,19$	$298,9 \pm 1,2$
		$2 \cdot 10^{-1}$	$7,65 \pm 0,22$	$55,66 \pm 0,63$	$16,40 \pm 0,20$	$294,6 \pm 1,3$

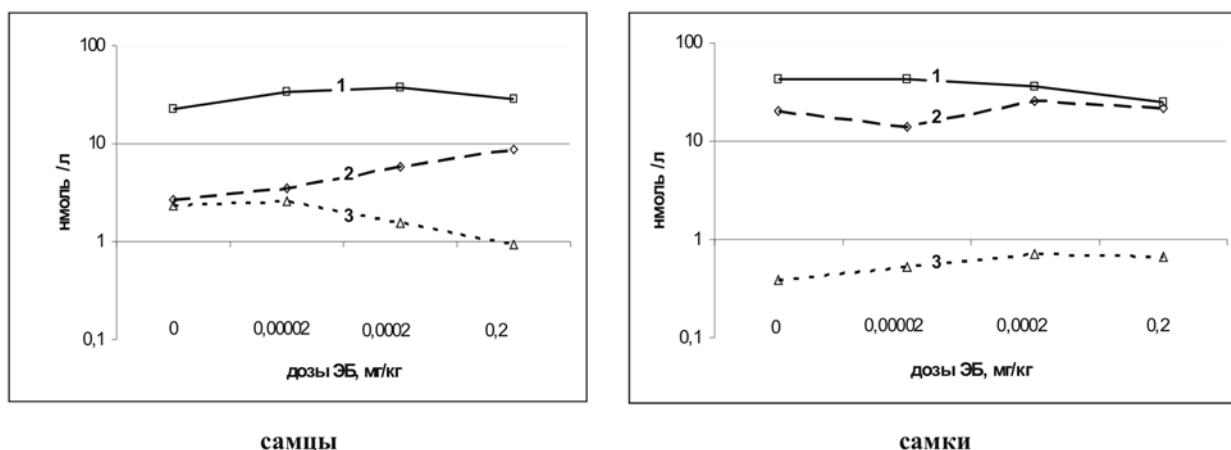


Рисунок 3. Показатели гормонального статуса крыс (60 сут от начала введения эпибрасинолида)
1 — кортизол, 2 — прогестерон, 3 — тестостерон

ЛИТЕРАТУРА

1. Пуйр Е.А., Мишарин А.Ю. Оксистерины как сигнальные молекулы // Биологические мембраны. — 2004. — Т. 21, № 4. — С. 271-292.
2. Clouse S.D. Brassinosteroids. Plant counterparts to animal steroid hormones? // Vitam. Horm. — 2002. — Vol. 65. — P. 195-223.
3. Li J., Biswas M.G., Chao A., Russell D.W., Chory J. Conservation of function between mammalian and plant steroid 5 α -reductases // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94, N8. — P. 3554-3559.
4. Никитин А.И., Корсак В.С. Гормоноподобные ксенобиотики и репродуктивная система // Проблемы репродукции. — 2002. — №2. — С. 5-15.
5. Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 51. — Женева: ВОЗ, 1989. — 212 с.
6. Лабораторные исследования в клинике: Справочник (под ред. В.В. Меньшикова). — М.: Медицина, 1987. — С. 119-120.
7. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. — Мн.: Беларусь, 2000. — Т. 1. — 495 с., Т. 2. — 463 с.
8. Колб В.Г., Камышиников В.С. Справочник по клинической химии. — Минск, 1982.
9. Казеннов А.М., Маслова М.И., Савина Г.В. Сравнительная характеристика свойств Na, К-АТФазы эритроцитов человека и карпа *Surpinus carpio* // Журн. эвол. биохим. и физиол. — 1984. — Т. 20, №2. — С. 167-174.
10. Palasz A.T., Thundathil J., Verrall R.E., Mapletto R.J. The effect of macromolecular supplementation on the surface tension of TCM-199 and the utilization of growth factors by bovine oocytes and embryos in culture // Anim. Reprod. Sci. — 2000. — Vol. 58, N 3-4. — P.229-240.
11. Ratnayake W.M., L'Abbe M.R., Mueller R. et al. Vegetable oils high in phytosterols make erythrocytes less deformable and shorten the life span of stroke-prone spontaneously hypertensive rats // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130, N5. — P. 1166-1178.
12. Tomaschko K.-H. Nongenomic effects of ecdysteroids // Arch. Insect Biochem. Physiol. — 1999. — Vol. 41, N 1. — P. 89-98.
13. Catterou M., Dubois F., Schaller H. et al. Brassinosteroids, microtubules and cell elongation in the bull mutant // Planta. — 2001. — Vol. 212, N 5-6. — P. 673-683.
14. Ильинских Н.Н., Новицкий В.В., Ванчугова Н.Н., Ильинских И.Н. Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность. — Томск, 1992. — 272 с.
15. Schwenke K., Peterson H.P., Wangenheim K.-H. et al. Radiation-enhanced differentiation of erythroid progenitor cells and its relation to reproductive cell death // Int. J. Radiat. Biol. — 1996. — Vol. 69, N 3. — P. 309-317.
16. Stoilova-McPhie S., Villoutreix B.O., Mertens K., Cemball-Cook G., Holzenburg A. 3-Dimensional structure of membrane bound coagulation factor VIII: modeling of the factor VIII heterodimer within a 3-dimensional density map derived by electron crystallography // Blood. — 2002. — Vol. 99, N 4. — P. 1215-1223.
17. Headlam M.J., Wilce M.C.J., Tuckey R.C. The F-G loop region of cytochrome P450scc (CYP11A) interacts with the phospholipid membrane. // Biochim.Biophys.Acta. — 2003. — Vol. 1617, N 1-2. — P. 96-108.
18. Mukundan H., Kanagy N.L., Resta T.C. 17-beta Estradiol Attenuates Hypoxic Induction of HIF-1alpha and Erythropoietin in Hep3B Cells // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2004. — Vol. 44, N 1. — P. 93-100.
19. Schroepfer G.J. Oxysterols: modulators of cholesterol metabolism and other processes // Physiol. Rev. — 2000. — Vol. 84, N 1. — P. 361-554.
20. Clouse S.D. Brassinosteroid signal transduction: clarifying the pathway from ligand perception to gene expression // Mol. Cell. — 2002. — Vol. 10, N 5. — P. 973-982.
21. Li J., Nam K.H. Regulation of brassinosteroid signaling by a SK3/SHAGGY-like kinase // Science. — 2002. — Vol. 295, N 5558. — P. 1299-1301.
22. Wang Z.Y., Seto H., Fujioka S., Yoshida S., Chory J. BRI1 is a critical component of a plasma-membrane receptor for plant steroids // Nature. — 2001. — Vol. 410, N 6826. — P. 380-383.
23. Wu Q., Sucheta S., Azhar S., Menon K.M. Lipoprotein enhancement of ovarian theca-interstitial cell steroidogenesis: relative contribution of scavenger receptor class B (type I) and adenosine 5'-triphosphate-binding cassette (type A1) transporter in high-density lipoprotein-cholesterol transport and androgen synthesis // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144, N 6. — P. 2437-2445.
24. Dimri G.P., Lee X., Basile G. et al. A biomarker that identifies senescent human cells in aging skin in vivo // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92, N 20. — P. 9363-9367.
25. Dym M. Spermatogial stem cells of the testis. Spermatogial stem cells of the testis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91, N 24. — P. 11287-11289.
26. Zava D.T., Dollbaum C.M., Blen M. Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices // The proceedings of the society for experimental biology and medicine. — 1998. — Vol. 217, N 3. — P. 369-378.
27. Kang H.Y., Cho C.L., Huang K.L. et al. Nongenomic Androgen Activation of Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Signaling Pathway in MC3T3-E1 Osteoblasts. // J. Bone Miner. Res. — 2004. — Vol. 19, N 7. — P. 1181-1190.
28. Клиническая оценка лабораторных тестов: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1986. — 480 с.