

22. Khabriyev R.I., Kakorina E.P., Kuzmina L.P., Fishman B.B., Prozorova I.V., Raff S.A., Abdulin A.A. and Yukhno M.V. Organizatsionnyye aspekty ranney diagnostiki metabolicheskogo sindroma na osnove vnedreniya novykh geneticheskikh, kletochnykh i bioinformatsionnykh tekhnologiy [Organizational Aspects of the Early Diagnosis of Metabolic Syndrome Based on the Introduction of New Genetic, Cellular and Bioinformation Technologies]. *Problemy sotsialnoy gigiyeny i istoriya meditsiny*. 2019 ; 5 : 796-802 (in Russian).

23. Kettunen E., Aavikko M., Nymark P., Ruosaari S. et al. DNA Copy Number Loss and Allelic Imbalance at 2p16 in Lung Cancer Associated with Asbestos Exposure. *Br. J. Cancer*. 2009 ; 100 (8) : 1336-1342. doi: 10.1038/sj.bjc.6605012.

24. Dudley J.T. and Butte A.J. Identification of Discriminating Biomarkers for Human Disease Using Integrative Network Biology. *Pac. Symp. Biocomput.* 2009. P. 27-38.

25. Kalia M. Personalized Oncology: Recent Advances and Future Challenges. *Metabolism*. 2013 ; 62 (1) : 11-14. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.016

26. Zhang A., Sun H., Wang P., Han Y. and Wang X. Future Perspectives of Personalized Medicine in Traditional Chinese Medicine: a Systems Biology Approach. *Complement. Ther. Med.* 2012 ; 20 (1-2) : 93-99. doi: 10.1016/j.ctim.2011.10.007

27. Lejbkowitz I., Caspi O. and Miller A. Participatory Medicine and patient Empowerment Towards Personalized Healthcare in Multiple Sclerosis. *Expert. Rev. Neurother.* 2012 ; 12 (3) : 343-352. doi: 10.1586/ern.11.161.

28. Abrahams E., Ginsburg G.S. and Silver M. The Personalized Medicine Coalition: Goals and Strategies. *Am. J. Pharmacogenomics*. 2005 ; 5 (6) : 345-355.

29. Dedov I.I., Tyulpakov A.N., Chekhonin V.P., Baklaushev V.P. et al. Personalizirovannaya meditsina: sovremennoye sostoyaniye i perspektivy [Personalized Medicine: Current State and Prospects]. *Vestnik RAMN*. 2012 ; 12 : 4-12 (in Russian).

30. Zaleskiy V.N. and Movchan B.A. Personalizirovannaya meditsina: perspektivy ispolzovaniya nanobiotekhnologiy [Personalized Medicine: Prospects of the Use of Nanotechnologies]. *Ukrainskiy medychyniy chasopys*. 2012 ; 1 (87) (in Russian).

Надійшла до редакції 02.03.2020

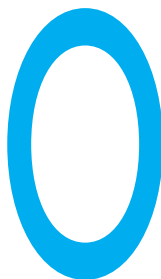
УДК 614.7:618.111-006

<https://doi.org/10.32402/dovkil2020.02.070>

OVARIAN CANCER INCIDENCE AND EFFECT OF ENVIRONMENTAL CHEMICAL POLLUTION ON ITS FORMATION (ANALYSIS OF LITERARY DATA)

Chernychenko I.O., Balenko N.V., Lytvychenko O.M., Babii V.F., Hlavachek D.O., Kondratenko O.Ye.

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА РАК ЯЄЧНИКІВ І ВПЛИВ НА ЇЇ ФОРМУВАННЯ ХІМІЧНОГО ЗАБРУДНЕННЯ ДОВКІЛЛЯ (АНАЛІЗ ДАНИХ ЛІТЕРАТУРИ)



**ЧЕРНИЧЕНКО І.О.,
БАЛЕНКО Н.В.,
ЛИТВИЧЕНКО О.М.,
БАБІЙ В.Ф.,
ГЛАВАЧЕК Д.О.,
КОНДРАТЕНКО О.Є.**

ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», м. Київ, Україна

станніми десятиріччями особливу увагу міжнародних інституцій (ВООЗ, ООН, Міжнародного агентства з вивчення раку – МАВР), науковців та фахівців привертає проблема захворюваності на гормонозалежні злоякісні пухлини, такими, як рак молочної залози (РМЗ), ендометрію (РЕМ) яєчників (РЯ) у жінок, рак передміхурової залози (РПЗ), тестикулярний рак у чоловіків, а також рак щитоподібної залози [1-6].

Актуальність і важливість цієї проблеми було відзначено у спільній доповіді експертів ВООЗ/ООН [1], спеціально присвяченій аналізу стану наукових досліджень з вивчення хімічних сполук, які чинять шкідливий вплив на ендокринну систему, так званих ендокринних дизрапторів (ЕД). Як вказують експерти, це пов'язане з двома обставинами: з одного боку, тенденцією до зростання частоти і поширеності гормонозалежних пухлин, що спостерігається протягом останніх 40-50 років у різних країнах світу, а з іншого – стабільним збільшенням кількості ЕД, які все більше забруднюють середовище життєді-

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА РАК ЯЄЧНИКІВ І ВПЛИВ НА ЇЇ ФОРМУВАННЯ ХІМІЧНОГО ЗАБРУДНЕННЯ ДОВКІЛЛЯ (АНАЛІЗ ДАНИХ ЛІТЕРАТУРИ)

Черниченко І.О., Баленко Н.В., Литвиченко О.М., Бабій В.Ф., Главачек Д.О., Кондратенко О.Є.

ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», м. Київ, Україна

Обґрунтування. Наразі рак яєчників (РЯ) є одним з частих злоякісних захворювань жінок в усьому світі з тенденцією тривалого зростання та провідною причиною смерті від гінекологічних форм раку. Одним з імовірних чинників збільшення частоти захворюваності на РЯ є хімічні забруднення довкілля, у тому числі речовини, які мають гормональні властивості та шкідливо впливають на ендокринну систему, так звані «ендокринні дизраптори» (ЕД).

Мета. Проаналізувати дані літератури щодо захворюваності на РЯ та впливу на її формування хімічних забруднювачів довкілля.

Результати. Проведений аналіз літератури свідчить про відносно невелику кількість досліджень, особливо епідеміологічних, присвячених вивченню впливу хімічних забруднювачів довкілля на захворюваність на РЯ. Епідеміологічно було доведено вплив на зростання захворюваності на РЯ не лише поширених ЕД (поліхлорованих біфенілів і пестицидів – атразину, діазину, метоксихло-

© Черниченко І.О., Баленко Н.В., Литвиченко О.М., Бабій В.Ф., Главачек Д.О., Кондратенко О.Є. СТАТТЯ, 2020.



яльності людини, а також збільшенням кількості доказів причетності ЕД до зростання ризику онкозахворювань. Варто зазначити, що на час доповіді кількість ідентифікованих та підозрюваних хімічних ЕД налічувала близько 800 сполук. За новими даними, 2018 року кількість їх вже сягнула понад 1000 [7].

Метою даної роботи було вивчення стану наукових досліджень щодо захворюваності населення на РЯ і ролі у її формуванні хімічних забруднювачів антропогенного походження, зокрема ЕД.

Матеріали та методи. Аналіз джерел наукової літератури з експериментальних та епідеміологічних досліджень щодо РЯ (захворюваність, фактори ризику, передусім вплив хімічних забруднювачів довкілля, особливості їхніх біоефектів та можливі механізми дії). Використано метод теоретичного аналізу, що передбачає узагальнення, синтез та абстрагування даних з різних аспектів досліджуваного питання [8].

Результати та їх обговорення. За даними ВООЗ/ООН [1], ВООЗ/МАВР [2]), рак яєчників (РЯ) та інші гормонозалежні типи злоякісних пухлин проявляють тенденцію до зростання та є провідною причиною смерті жінок від злоякісних захворювань в усьому світі. Частота цього захворювання зростає не лише у країнах Заходу, а й останнім часом

також у країнах Азії. Рівень захворюваності варіює залежно від континенту і є найвищим в Європі порівняно з Північною Америкою, Австралією та ін., найнижчим – в Азії та Африці [2, 6].

Згідно з останніми повідомленнями ВООЗ/ООН [1], 2012 року РЯ посів сьоме місце у структурі онкозахворюваності жіночого населення світу і восьме – за показниками смертності. Майже 50% нових випадків РЯ припадало на країни з високими та дуже високими рівнями людського розвитку [9-11].

Серед первинних уражень яєчника домінуючими є епітеліальні карциноми, більшість з яких (близько 90%) розвивається із поверхневого епітелію яєчника. Понад 60% пухлин діагностується на III-IV стадіях, що зумовлює високу смертність від цього захворювання [2, 6].

За гістопатологічними та молекулярно-генетичними ознаками серед епітеліальних карцином яєчника розрізняють 5 основних типів: високої градації серозні (70%), ендометріозні (10%), світлоклітинні (10%), муцинозні (слизові) карциноми (3%) та низького ступеня серозні карциноми (5%), які у сукупності становлять понад 95% випадків [2]. Усі ці типи суттєво відрізняються за ступенем диференціювання клітин, генетичними факторами, ризиком розвитку, попередниками ура-

ження, поширеністю, молекулярними змінами у процесі онтогенезу та реакцією на хіміотерапію і прогнозом. Менш поширеними (3%) є злоякісні пухлини яєчника з зародкових клітин (дизгерміними, пухлини із жовткового мішка і незрілі тератоми) та потенційно злоякісні стромальні пухлини, що розвиваються із статевого шнура (1-2%), серед яких найчастіше реєструють гранульозоклітинні пухлини [2].

Крім того, інші автори [6] за ступенем патологічного розвитку розрізняють два субтипи епітеліального РЯ. Пухлини I субтипу – це РЯ низької градації, який є добре диференційованим, локалізованим і характеризується геномною стабільністю. До них належать пухлини низької градації: серозна, муцинозна, ендометріодна карциноми, світлоклітинна і перехідна карциноми. Зазначається, що незважаючи на геномну стабільність у пухлинах I типу нерідко спостерігаються точкові мутації деяких генів (KRAS, B-Raf, BRAF тощо).

Пухлини II субтипу – це пухлини високої градації, переважно недиференційовані, що метастазують і характеризуються геномною нестабільністю. До них належать високої градації серозні аденокарциноми, ендометріодна, недиференційована карцинома та карциносаркома. Крім типових мутацій у генах BRCA-1, BRCA-2, мутації спостерігаються також у низці інших генів, пов'язаних з процесами проліферації і апоптозу клітин, а також з інвазією, метастазами та ангиогенезом.

Хоча епідеміологія РЯ до кінця не з'ясована, певні фактори нині вважаються причетними до розвитку цієї хвороби. Передусім це – репродуктивні фактори (овуляція, вік менопаузи, відсутність полової, сімейна спадковість, генетичний та гормональний фактори, спосіб життя (дієта, вживання алкоголю, паління тютюну), а також хімічні забруднювачі зовнішнього середовища [1, 2, 6].

За даними низки оглядів, роль статевих гормонів у розвитку РЯ підтверджують результати епідеміологічних до-

ру), але й інших канцерогенних для людини хімічних чинників (паління, азбест).

Більш численні експериментальні дослідження продемонстрували, що й інші пестициди та УД спричиняють гормональний дисбаланс та пов'язані з канцерогенезом ефекти. Останні реалізуються за допомогою механізмів та сигнальних шляхів, які залежать від ендогенних гормонів, що може призводити до розвитку і прогресії РЯ. Встановлено, що за дії у ранні періоди розвитку (внутрішньоутробний, неонатальний) ЕД викликають у тварин епігенетичні порушення, аномалії розвитку яєчників та проліферативно-гіперпластичні зміни, які належать до передракових станів. Особливу небезпеку являють епігенетичні порушення через можливе формування фенотипів, чутливих до розвитку раку, та їхню трансгенераційну передачу наступним поколінням.

Наведені дані дозволяють зробити припущення про значно більшу кількість ЕД, причетних до збільшення ризику РЯ, у тому числі низку поширених ЕД (крім пестицидів), пов'язаних з виробництвом та використанням товарів широкого вжитку.

Результати аналізу підтверджують, що РЯ є актуальною та важливою еколого-гігієнічною та соціальною проблемою, яка вимагає подальших досліджень для вирішення питань, пов'язаних з захистом населення від шкідливого впливу хімічних забруднювачів довкілля.

Ключові слова: рак яєчників, захворюваність, хімічні забруднення.

сліджень [6, 10, 12, 13].

Більш ранні дослідження, проведені в Європі та Австралії, показали зростання ризику розвитку РЯ після гормонозамісної терапії (ГЗТ) з використанням естрогену [6, 10, 14, 15].

Проте дослідження останніх років засвідчили чітке зростання частоти РЯ також внаслідок тривалого застосування комбінованої ГЗТ [9, 13-15]. Так, за даними Beral [9], дослідження, проведені в Об'єднаному Королівстві (ОК) за програмою «Дослідження мільйона жінок» (задіяно 948576 осіб), показали, що жінки, яким призначали ГЗТ у постменопаузному періоді, хворіли і помирали від РЯ частіше, ніж ті, які не лікувалися у такий спосіб. При цьому вказується на зростання ризику розвитку РЯ зі збільшенням тривалості лікування.

Автор наголошує, що ГЗТ впливає не лише на розвиток РЯ, а ще й сприяє розвитку раку молочної залози (РМЗ) та ендометрії (РЕМ), що зумовлює сукупне збільшення захворюваності на рак серед жіночого населення.

Загалом РЯ, РМЗ, РЕМ, за матеріалами даного дослідження, становили 39% від усіх форм злоякісних захворювань, зареєстрованих серед жінок в ОК. Загальна захворюваність на рак цих трьох локалізацій серед жіночого населення країни становить 63% і є вищою серед тих, хто проходив курс ГЗТ.

Доведена роль природних та синтетичних гормонів у розвитку гормонозалежних пухлин, у тому числі яєчників, була підставою для версії про подібну роль хімічних забруднювачів, яким притаманні гормональні властивості. Ці сполуки можуть взаємодіяти з ендокринними залозами і діяти як імітатори гормонів, агоністи та антагоністи гормональних рецепторів [1, 6, 13, 15].

Висловлюється також припущення про непрямий вплив на ризик розвитку РЯ, ЕД, зокрема тих, що проявляють антиестрогенні ефекти на гіпоталамус, шляхом збільшення вироблення гонадотропінів, які здатні безпосередньо стимулювати гонади і

таким чином впливати на ризик виникнення пухлин яєчника [16].

Нині ЕД поширені в усьому світі і присутні в усіх сферах життєдіяльності людини – від сільського господарства до промислових секторів і навіть повсякденно у продуктах і виробач широкого вжитку [1, 3, 6, 13]. До ЕД, які найчастіше впливають на людей, належать стійкі галогенізовані органічні сполуки (поліхлоровані біфеніли – ПХБ), деякі пестициди (ДДТ), полібромовані діетилефіри, діоксини, пластифікатори (бісфенол А – БФА, фталати), сурфактанти (ноніл-, октилфенол) та пестициди, у тому числі фунгіциди, гербіциди [3, 6, 11, 12].

Серед добре відомих пестицидів як ЕД, крім ДДТ, було ідентифіковано ліндан, атразин, діамінохлортриазин, ендосульфат, діелдрин, метоксіхлор (МОХ) та його метаболіт тощо [1, 6].

Вплив ЕД на людей може відбуватися через надходження до організму різними шляхами: через вдихання забрудненого повітря, проникнення через шкіру, а найчастіше – при споживанні забруднених харчових продуктів, напоїв та питної води [1, 11]. Можливий вплив ЕД на людей підтверджують результати біомоніторингу, які показали наявність таких сполук, як ПХБ, фталати, БФА у 90% зразків крові та сечі, відібраних серед населення [17-19].

Ендокринні дизраптори спричиняють шкідливі ефекти на репродуктивну систему і процеси розвитку людей, тварин і навіть рослин. Вони є фактором ризику для здоров'я, пошкоджують імунну систему, порушують розвиток життєво важливих органів та підвищують ризик захворюваності на злоякісні пухлини [20, 21].

Нині відомо, що ЕД навіть за присутності у невеликій кількості (на рівні нанограм) викликають численні ендокринні розлади та хвороби, порушення функції яєчників, щитоподібної залози, нервової системи, порушують метаболізм естрогенів [3, 6, 11, 22].

Чутливість до дії ЕД зростає зі збільшенням тривалості експозиції, особливо протягом чутливих «вікон» – у період

внутрішньоутробного та неонатального розвитку організму, наслідком чого можуть бути ушкодження розвитку, що призводить до зростання ризику розвитку гормонозалежних пухлин протягом життя [6, 22, 23].

У багатьох епідеміологічних дослідженнях встановлено зв'язок експозиції низки ЕД зі зростанням ризику захворювань на гормонозалежні пухлини (РМЗ, РЕМ а також шийки матки) [4, 11].

Водночас автори констатують обмежену кількість таких досліджень у зв'язку з захворюваністю на РЯ. Більшість робіт цього напрямку стосується пестицидів. Так, масштабні дослідження, проведені у США за програмою «Дослідження здоров'я у сільському господарстві», продемонстрували зростання ризику захворюваності на РЯ серед жінок, які були приватними аплікаторами пестицидів [24, 25].

В іншому дослідженні виявлено збільшення частоти РЯ за впливу триазинових гербіцидів, зокрема атразину [26]. До речі, атразин належить до невеликої групи ЕД, для яких доведено зв'язок з розвитком злоякісних пухлин яєчників епітеліального походження [27]. Триазинові гербіциди характеризуються слабкою біокумуляцією, проте можуть бути значними забруднювачами водно-го середовища.

Гормональні порушення за дії атразину підтверджують експериментальні дослідження. Так, за впливу на гризунів (самиць щурів) атразин викликає порушення функції яєчників, стійку пролонговану секрецію естрогену у фолікулах яєчників за одночасної недостатності овуляції внаслідок гормонального дисбалансу [27]. Крім того, атразин порушує секрецію лютеїнізувального гормону (ЛГ) та пролактину, тобто діє на рівні гіпоталамо-гіпофізарної вісі. Цей факт має особливе значення у зв'язку з існуючими версіями, що тривале підвищення рівнів ЛГ (у період постменопаузи, при синдромі полікістозу яєчників) може стимулювати синтез андростенедіону в яєчниках, який, у свою чергу, конвертується в естроген у пери-

OVARIAN CANCER INCIDENCE AND EFFECT OF ENVIRONMENTAL CHEMICAL POLLUTION ON ITS FORMATION (ANALYSIS OF LITERARY DATA)
Chernychenko I.O., Balenko N.V., Lytvychenko O.M., Babii V.F., Hlavachek D.O., Kondratenko O.Ye.

SI «O.M. Marzieiev Institute for Public Health, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Background: Currently, ovarian cancer (OC) is one of the most common malignant diseases in women with a tendency to continuing growth worldwide and a leading cause of death from gynecologic forms of cancers. Chemical contamination of the environment, including substances that have hormonal properties and injury the endocrine system, so-called endocrine disruptors (ED), is suggested to be one of the factors that increase OC incidence.

Objective: We analyzed the literary data concerning the OC incidence and the impact of the environmental chemical pollution on its formation.

Results: The analysis of the literature indicates a relatively small number of studies, especially epidemiological, concerning the connection of environmental chemicals with the incidence of OC. Epidemiological studies have shown that not only typical ED, such as polychlorinated biphenyls and pesticides (atrazine, diazinon, methoxychlor), but also other carcinogenic for human chemical factors (smoking, asbestos)

have affected the increase of OC incidence.

Numerous experimental studies have shown that other pesticides and ED caused the hormonal imbalances and carcinogenesis-related effects, realized through mechanisms and signaling pathways dependent on endogenous hormones, which can lead to development and progression of OC. The ED exposures in the early period of development (in utero, neonatal) were established to cause the epigenetic effects, ovarian development disorders and proliferative-hyperplastic changes that relate to precancerous states in the animals. Epigenetic abnormalities in the animals' ovaries are especially dangerous due to the possible formation of phenotypes sensitive to the development of cancer and their transgenerational transmission to the next generations. Presented data suggest a significantly larger number of the ED, participating in increase of the risk of OC, which, in addition to pesticides, include a number of wide-spread ED associated with the production and use of consumer goods.

The results of the analysis confirms that OC is a topical and significant ecological, hygienic and social problem that requires the further investigations and solution of the issues related to the protection of the population from the harmful effects of the environmental chemical pollution.

Keywords: ovarian cancer, incidence, chemical pollution.

феричних тканинах (шкірі, жировій тканині). Це сприяє зростанню циркулюючого рівня естрогенів, які є токсичними і мітогенними для поверхневого епітелію яєчників і можуть сприяти розвитку канцерогенезу [28].

Встановлено також зв'язок розвитку РЯ з експозицією фосфорорганічного пестициду діазинону [29]. Увагу дослідників привертає також хлорорганічний пестицид метоксихлор (1,1,1-трихлор-2,2-біс(4-метоксіфеніл)етан, MOX), який став використовуватися як альтернативний замінник стійкого висококумулятивного пестициду ДДТ після його заборони. Цей пестицид є менш стійким і кумулятивним, проте також виявився ЕД [27].

Гестаційна експозиція MOX викликає uszkodження жіночої репродуктивної системи з наступним позитивним проявом впливу на експресію генів, ДНК-метилування та прискорення процесів репродуктивного старіння [27].

Враховуючи важливу роль гормонів, зокрема естрогенів, у функціонуванні організму та головного мозку, раннє репродуктивне старіння жіночого організму може сприяти

прискоренню розвитку захворювань, у тому числі ракових, пов'язаних з менопаузним станом, і погіршенню життя цього контингенту жіночого населення.

Низка експериментальних досліджень *in vitro* показала, що MOX реалізує свій вплив через зв'язування та активацію естрогенних рецепторів. Так, у досліді *in vitro* показано стимулювання росту РЯ через регулювання експресії естроген-залежних генів (цикліну Д, р21, Вах), пов'язаних з клітинним циклом та апоптозом [21, 30].

В іншому дослідженні вивчали *in vitro* вплив метаболіту MOX (2,2-біс(гідроксифеніл)1,1,1-трихлоретану) на рак яєчників BG-1. Встановлено активацію мітозу і проліферації ракових клітин з залученням експресії мРНК і протеїну фактора стромальноклітинного походження естрогензалежним шляхом [31].

Деякі роботи продемонстрували у досліді *in vivo* шкідливий вплив на репродуктивну систему фосфорорганічного пестициду хлорпіріфосу. Так, показано, що хлорпіріфос за субхронічної експозиції викликав у тварин оксидативний стрес та uszkodження репро-

дуктивних органів, які автори розглядають як початкові прояви канцерогенезу [6]. Ventura C. et al. [32] повідомили про порушення в організмі щурів за дії хлорпіріфосу гормонального балансу, що є фактором ризику для розвитку раку.

Значно менше досліджень було присвячено іншим сполукам з ендокринними властивостями. Так, в епідеміологічному дослідженні Morgan M. et al. [11] вивчали вплив на розвиток раку яєчників, матки та шийки матки поліхлорованих біфенілів, які належать до стійких висококумулятивних хлорорганічних сполук, метаболітів фталатів та бісфенолу А. У результаті було встановлено більш високі концентрації ПХБ у сироватці крові хворих на рак яєчників, матки та шийки матки порівняно з жінками без цих хвороб. Виявлено достовірну асоціацію РЯ з експозицією діоксиноподібних конгенів ПХБ (ПХБ-74, ПХБ-118), тоді як рак матки та шийки матки були пов'язані з недіоксиноподібними ПХБ. Найбільш сильний зв'язок останніх локалізацій раку був з ПХБ-138.

Крім того, спостерігався слабкий зв'язок РЯ з експозицією метаболіту фталату –

моноетилгідроксигексилфталату.

З урахуванням отриманих результатів автори дійшли висновку: підвищені рівні ПХБ в організмі хворих на РЯ є наслідком впливу у минулому високих концентрацій цих сполук у довкіллі, а хронічний вплив ПХБ може підвищувати ризик захворювання на рак яєчників, матки та шийки матки.

На підставі попередніх особливих досліджень та аналізу даних інших дослідників автори стверджують, що у розвитку та прогресії раку цих локалізацій важливу роль відіграють гени, які реагують на естрогени. Авторами було ідентифіковано 5 спільних генів (CYP19A1, EGER, ESR, FOS, IGF1), які пов'язані з проліферацією, клітинним ростом і диференціюванням і змінюються під впливом таких ЕД, як БФА, ПХБ, фталати. Означені гени чутливі як до дії естрогену, так і до ЕД довкілля і змінюються у пухлинах молочної залози, матки та беруть участь у канцерогенезі. Отримані дані були підставою для висновку про те, що порушення регулювання сигнального шляху естрогену під впливом ЕД може сприяти збільшенню ризику розвитку раку яєчників, матки та шийки матки. Варто зазначити, що ці результати збігаються зі спостереженнями Beral V. [9], які показали, що ГЗТ з використанням естрогенів збільшує захворюваність жінок на усі три локалізації.

Низку робіт було присвячено дослідженню хімічних ЕД, які пов'язані з сучасними матеріалами та виробами широкого вжитку. Найбільша кількість таких досліджень зосереджена на вивченні БФА, що пояснюється його широким використанням в усьому світі і небезпекою шкідливого впливу на населення. Більш докладно інформацію щодо використання БФА було розглянуто нами у попередніх публікаціях [33, 34].

За даними огляду [13], в епідеміологічних дослідженнях показано присутність БФА у сироватці материнського організму, фолікулярній рідині, сироватці плоду та амніотичній рідині (у 15-18 разів біль-

ше, ніж в інших біорідинах), що вказує на накопичення БФА в організмі плоду і на його значний вплив протягом пренатального періоду розвитку. Встановлено зв'язок експозиції БФА зі збільшенням серед жінок частоти та загострення клінічного перебігу полікістозу яєчників.

In vivo на щурах виявлено, що БФА може перешкоджати стероїдогенезу в яєчниках через вплив на активність ферментів, які беруть участь у синтезі стероїдних гормонів [13].

У досліджах *in vivo* на гризунах доведено, що неонатальна експозиція БФА викликає у дорослих самиць щурів порушення функції яєчників, овуляції, морфологічної структури, збільшення частоти кистозних уражень яєчників, зменшення пула первинних фолікулів та розвиток проліферативно-гіперпластичних змін і пухлин матки, які є наслідком прискореної проліферації клітин, опосередкованої естрогенними шляхами [6, 12, 13].

За пренатального введення БФА також спричинив різні аномалії розвитку яєчника (ендометріоз, зменшення кількості первинних фолікулів, токсичні ураження та пригнічення мейозного розвитку ооцитів) [13].

Разом з тим, нині відсутні дані про зв'язок неонатальних та пренатальних змін з розвитком РЯ у жінок у дорослому віці.

За тривалого впливу на дорослих мишей (протягом 18 місяців) БФА індукував зростання кистозних яєчників та кистозної гіперплазії ендометрію, які вважаються передраковими станами [13].

Загалом, у багатьох досліджах *in vitro* продемонстровано, що БФА регулює у клітинах РЯ через залежні від естрогену шляхи низку генів, пов'язаних з передачею онкогенних сигналів, проліферацією клітин і апоптозом, клітинним циклом та розвитком раку (активує гени цикліну та циклінзалежної кінази, естрогенного рецептора альфа, факторів росту – інсуліноподібного та трансформувального, протонкогена Vc-12 тощо, а також пригнічує ген супресора пухлин p21, ядерного транслокатора арил-

вуглеводного рецептора AhR). Крім того, виявлено, що БФА може взаємодіяти з пептидним гормоном лептином, пригнічуючи експресію і активність каспази, що вказує на його здатність впливати на проліферацію клітин через незалежні від естрогену механізми [6, 13].

Таким чином, наведені результати аналізу експериментальних досліджень у сукупності з хоча і обмеженими епідеміологічними даними, дозволяють припустити потенційну роль БФА у зростанні захворюваності на РЯ.

На можливий вплив фталатів на ризик розвитку РЯ вказують результати експериментальних досліджень. Зокрема, на клітинній лінії РЯ BG-1 показано, що дибутілфталат, як і ЕД гексабромциклододекан, безпосередньо впливає на ракові клітини, стимулює їхню проліферацію шляхом посилення регулювання генів (цикліну D, циклінзалежної кінази-4), асоційованих з прогресією клітинного циклу, і таким чином може сприяти канцерогенезу [20].

In vivo встановлено, що інші представники фталатів (діетилгексилфталат, дибутілфталат, бутілбензилфталат) індукують у самиць щурів антиандрогенні ефекти, пригнічують синтез тестостерону та естрогену. За дії високих доз фталати викликають ушкодження репродуктивних органів, у тому числі яєчників, затримку статевого дозрівання [11].

У деяких роботах досліджували дію на клітинну лінію РЯ BG-1 бензофенону-1, хімічної сполуки, яка широко використовується у виробництві ультрафіолетових фільтрів. *In vitro* на клітинах раку яєчників BG-1 та *in vivo* на моделі ксенотрансплантації мишам встановлено стимуляцію ракових клітин шляхом експресії генів (цикліну D-1, циклінзалежної кінази), які пов'язані з клітинним циклом, через активацію сигнальних шляхів естрогену [35]. Крім того, бензофенон-1, подібно до естрадіолу, чинить імуномодельючий ефект, впливаючи на продукування γ -інтерферону та інтерлейкіну-10 [16].

Викликає певне зацікавлення недавнє повідомлення про

**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ ЯИЧНИКОВ
И ВЛИЯНИЕ НА ЕЕ ФОРМИРОВАНИЕ
ХИМИЧЕСКОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ
СРЕДЫ (АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Черниченко И.А., Баленко Н.В.,
Литвиченко О.Н., Бабий В.Ф., Главачек Д.А.,
Кондратенко Е.Е.**

*ГУ «Институт общественного здоровья
им. А.Н. Марзеева НАМН Украины», г. Киев*

Обоснование. В настоящее время рак яичников (РЯ) является одним из частых злокачественных заболеваний женщин во всем мире с тенденцией продолжающегося роста и ведущей причиной смерти от гинекологических форм рака.

Одним из предполагаемых факторов увеличения частоты заболеваемости РЯ являются химические загрязнения окружающей среды, в том числе вещества, обладающие гормональными свойствами и оказывающие вредные воздействия на эндокринную систему, так называемые «эндокринные дизрапторы» (ЭД).

Цель. Проанализировать данные литературы, касающиеся заболеваемости раком РЯ и влияния на ее формирование химических загрязнений окружающей среды.

Результаты. Проведенный анализ литературы свидетельствует об относительно небольшом количестве исследований, особенно эпидемиологических, посвященных изучению химических загрязнений окружающей среды в связи с заболеваемостью РЯ. Эпидемиологически было доказано влияние на рост заболеваемости РЯ не только распространенных ЭД (полихлорированных бифенилов и пестицидов – атразина, диазинона, метоксихлора), но и других канцеро-

генных для человека химических факторов (курение, асбест).

Более многочисленные экспериментальные исследования продемонстрировали, что и другие пестициды, и ЭД вызывают гормональный дисбаланс и связанные с канцерогенезом эффекты. Последние реализуются с помощью механизмов и сигнальных путей, зависимых от эндогенных гормонов, что может приводить к развитию и прогрессии РЯ. Установлено, что при воздействии в ранние периоды развития (внутриутробный, неонатальный) ЭД вызывают у животных эпигенетические нарушения, аномалии развития яичников и пролиферативно-гиперпластические изменения, которые относятся к предраковым состояниям. Особую опасность представляют эпигенетические нарушения в связи с возможным формированием фенотипов, чувствительных к развитию рака, и трансгенерационной передачей их следующим поколениям.

Приведенные данные позволяют предположить значительно большее число ЭД, причастных к увеличению риска РЯ, включающее, кроме пестицидов, ряд распространенных ЭД, связанных с производством и использованием товаров широкого потребления.

Результаты анализа подтверждают, что РЯ является актуальной и важной эколого-гигиенической и социальной проблемой, требующей дальнейших исследований для решения вопросов, связанных с защитой населения от вредного воздействия химических загрязнений окружающей среды.

Ключевые слова: рак яичников, заболеваемость, химические загрязнения.

здатність впливати на ендокринну систему 4-нітро-3-фенілфенолу, сполуки, що містяться у викидах дизельних двигунів. *In vivo* на щурах встановлено, що ця сполука діє як агоніст та антагоніст андрогену і викликає відповідні гормональні порушення [36].

До ЕД, пов'язаних з товарами широкого вжитку, належать також алкілфенольні сполуки – ноніл, октилфенол, які використовуються як сурфактанти у мийних засобах, як «інертні» компоненти – у пестицидах та добавки – у деяких пластиках [33]. В експерименті *in vitro* ці сполуки стимулювали проліферацію клітин РЯ ВG-1 через сигнальний шлях естрогену, яка супроводжувалася зростанням експресії генів (цикліну Д1, циклінзалежної кінази 2), пов'язаних з клітинним циклом, і пригніченням гена супресора пухлин (р 21) [20, 21].

У доступних нам джерелах літератури було опубліковане лише одне дослідження, присвячене ЕД триклозану [30]. Ця сполука часто використовується як консервант у засобах

індивідуальної гігієни (мийні засоби, дезодоранти, зубні пасти тощо). У досліді *in vitro* на клітинній лінії раку яєчників ВG-1 триклозан у концентраціях 10^9 - 10^6 М стимулював ріст ракових клітин шляхом регулювання експресії генів (цикліну Д1, циклінзалежної кінази, р 21, Вах), пов'язаних з клітинним циклом, апоптозом, через залежний від естрогену сигнальний шлях.

Крім типових ЕД, на захворюваність РЯ можуть впливати і класичні хімічні канцерогени та їхні суміші.

Так, безумовним етіологічним фактором РЯ експертами МАВР визнано паління тютюну [37, 38]. Як відомо, продукти паління – це складна суміш, що містить понад 60 хімічних канцерогенів, у тому числі поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ), зокрема бенз(а)пірен (БП), нітрозаміни, важкі метали (кадмій) та ін., а також токсиканти, які здатні модифікувати ефекти канцерогенів [38].

В епідеміологічних дослідженнях доведено зв'язок па-

ління, у тому числі пасивного, з ризиком розвитку РЯ і його залежність від тривалості та інтенсивності паління (кількості вживаних сигарет протягом доби, років). Найбільший ризик спостерігався у жінок, які палили протягом багатьох років, порівняно з тими, що ніколи не палили. У більшості випадків паління було пов'язане з виникненням певних типів слизистого раку яєчників.

Наявні наукові доводи свідчать, що паління викликає порушення функції яєчників, відхилення від норми рівнів гормонів та розвиток репродуктивних проблем [10]. Крім того, встановлено присутність деяких компонентів продуктів паління у гранульозолютетінових клітинах яєчників (нікотин та його метаболіти, ДНК-адукти БП) та ооцитах (ДНК-адукти БП), що вказує на можливість посилення токсичних та генетичних ушкоджень в яєчниках [10].

Згідно з сучасними уявленнями генотоксичні ушкодження є найбільш правдоподібним механізмом, завдяки якому

паління тютюну викликає збільшення ризику [38]. Разом з тим, на нашу думку, не можна виключити також залучення механізмів, пов'язаних з гормональними сигнальними шляхами.

Підставою для цього є зазначені гормональні порушення, а також дані літератури щодо естрогеноміметичних властивостей деяких компонентів тютюнового диму (кадмію), їхньої здатності впливати на рівень гормонів та формувати новий фенотип через епігенетичні механізми (ПАВ, БП) [1, 33, 39].

Етіологічним фактором РЯ з достатніми доказами експерти МАВР визнали також канцерогенний для людей азбест [37, 40]. Висновок щодо етіологічного зв'язку РЯ з азбестом було зроблено на основі отриманих в епідеміологічних дослідженнях показників захворюваності і смертності серед професійно експонованих жінок, задіяних у гірничовидобувній промисловості, борошномельних, азбестоцементних та азбесто-текстильних підприємствах тощо.

Крім того, етіологічним фактором РЯ з недостатніми ніні доказами МАВР визнано порошок тальку, який містить волокна азбесту. Збільшення захворюваності жінок на РЯ було зареєстровано у випадках проміжного тривалого використання тальку як гігієнічного засобу [37, 40].

Висловлюється припущення про причетність до канцерогенезу у цих випадках також гормонів естрогену та пролактину, які сприяють активації макрофагів та реакції запалення у відповідь на дію тальку [41].

Отже, проведений нами аналіз вказує на те, що ЕД у разі надходження до організму можуть викликати шкідливі

ефекти на різних рівнях організації – від старіння організму і системних уражень (імунологічних, гормональних) до молекулярних, генетичних та епігенетичних, які пов'язані з розвитком раку.

Водночас існує мало таких досліджень щодо раку яєчників. Наявні нині дані свідчать про потенційну роль у розвитку РЯ і збільшенні його ризику не лише хімічних сполук з ендокринними властивостями, а й інших хімічних факторів, канцерогенних для людини.

Водночас більш численні експериментальні дослідження *in vitro* та *in vivo* продемонстрували, що багато інших ЕД, крім епідеміологічно досліджених, також викликають гормональний дисбаланс і пов'язані з канцерогенезом ефекти через ті самі механізми і сигнальні шляхи, які призводять до розвитку РЯ за впливу ендогенних гормонів [10]. Встановлено також здатність ЕД індукувати епігенетичні порушення. Ці дані є підставою думати про значно більше коло ЕД, які можуть сприяти збільшенню частоти захворювань на РЯ.

У цьому відношенні особливо увагу привертають повідомлення Zama M.A., Uzumcu M.; Uzumcu M. et al. [42, 43] про епігенетичні порушення за типом ДНК-гіперметилування в яєчниках щурів після гестаційного введення метоксіхлору. Зазначені порушення виявлено у щурів за 50-60 днів після народження.

Нині відомо, що епігенетика відіграє важливу роль у програмуванні розвитку та функціонуванні ендокринної системи [44]. Доведено, що епігенетичні порушення, які виникають у ранній період розвитку організму під впливом багатьох факторів, у тому числі під впливом ЕД, можуть призвести до перепрограмування та порушення розвитку ендокринних органів з формуванням чутливих до розвитку раку протягом життя фенотипів і можливої трансгенераційної передачі їх наступним поколінням нащадків, що є особливо небезпечним.

Загалом, як свідчать дані аналізу, РЯ є актуальною і важливою проблемою зважаючи на тенденцію до збільшення

його частоти і поширення в усьому світі. З урахуванням цих обставин і недостатності даних щодо впливу хімічних забруднень на виникнення РЯ та механізмів їхньої дії необхідні подальші дослідження цієї проблеми для з'ясування усіх питань, пов'язаних з захистом населення від шкідливого впливу хімічних забруднювачів довкілля.

ЛІТЕРАТУРА

1. WHO/UNEP State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals. 2012: An Assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors Prepared by a Group of Experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO. URL: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
2. World Cancer Report / B.W. Stewart, C.P. Wild (eds). Lyon: JARC Press, 2014. 630 p.
3. Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E. et al. Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr. Rev.* 2015. Vol. 36 (6). P. 593-602.
4. Rodgers K.M., Udesky J.O., Rudel R.A., Brody J.G. Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environ. Res.* 2018. Vol. 160. P. 152-182.
5. Mallozzi M., Leone C., Manurita F. et al. Endocrine Disrupting Chemicals and Endometrial Cancer: An Overview of Recent Laboratory Evidence and Epidemiological Studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017. Vol. 14 (3). P. 334-356.
6. Samtani R., Sharma N., Garg D. Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals and Epigenetic Modifications in Ovarian Cancer: A Review. *Reprod. Sci.* 2017. Vol. 25 (1). P. 7-18.
7. Національний огляд «Ендокринні руйнівники в Україні: стан проблеми та шляхи її вирішення» / за ред. А.М. Сердюка, Д.А. Базики, М.Д. Тронька. Київ: Медінформ, 2018. 156 с.
8. Басков А.Я., Туленков Н.В. Методология научного исследования. К.: МФУП, 2004. 215 с.

9. Beral V. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2007 ; Vol. 369 (9574). P. 1703-10. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60534-0
10. Salehi F., Dunfield L., Phillips K.P. et al. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J. Toxicol. Environ. Health*. 2008. Vol. 11 (3-4). P. 301-321.
11. Morgan M., Deoraj A., Felty Q., Yoo Ch. and Roy D. Association between Exposure to Estrogenic Endocrine Disruptors – Polychlorinated Biphenyls, Phthalates, and Bisphenol A and Gynecologic Cancers – Cervical, Ovarian, Uterine Cancers. *Carcinogenesis & Mutagenesis*. 2016. № 7. 4 p. DOI:10.4172/2157-2518.1000275
12. Di Donato M., Cerneria G., Giovannelli P., Galasso G., Bilancio A. et al. Resent advances on bisphenol-A and endocrine disruptor effects on human prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2017. Vol. 457. P. 35-42.
13. Gao H., Yang B.J., Li N., Feng L.M., Shi X.Y., Zhao W.H. and Liu S.J. Bisphenol A and Hormone-Associated Cancers: Current Progress and Perspectives. *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94 (1). P. 1-8.
14. Beral V., Gaitskell K., Hermon C. et al. Menopausal studies of ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 2015. Vol. 385 (9980). P. 1835-1842.
15. Annamalai J. and Namasivayam V. Endocrine disrupting chemicals in the atmosphere: their effects on humans and wildlife. *Environ Int*. 2015. Vol. 76. P. 78-97.
16. Rachon D. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and female cancer: informing the patients. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2015. Vol. 16. P. 359-364.
17. Calafat A.M., Ye X., Wong L.Y., Reidy J.A., Needham L.L. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health*. 2008. Vol. 64. P. 17-29.
18. Woodruff T.J., Zota A.R., Schwartz J.M. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2011. Vol. 119. P. 878-885.
19. Silva M.J., Barr D.B., Reidy J.A., Malek N.A., Hodge C.C. et al. Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Environ Health Perspect*. 2004. Vol. 112. P. 331-338.
20. Nam-Hee Kang, Kyung-A Hwang, Tae-Hee Kim et al. Induced growth of BG-1 ovarian cancer cells by 17 β -estradiol or various endocrine disrupting chemicals was reversed by resveratrol via downregulation of cell cycle progression. *Molecular Medicine Reports*. 2012. № 6. P. 151-156.
21. Park S.H., Kim K.Y., An B.S. et al. Cell growth of ovarian cancer cells is stimulated by xenoestrogens an estrogen-dependent pathway, but their stimulation of cell growth appears not to be involved in the activation of the mitogen-activated protein kinases ERK-1. *J. Reprod. Dev*. 2009. Vol. 55 (1). P. 23-29.
22. Dogan S., Simsek T. Possible relationship between endocrine disrupting chemicals and hormone dependent gynecologic cancers. *Med Hypotheses*. 2016. Vol. 92. P. 84-87.
23. Ingre-Khans E., Agerstrand M., Ruden C. Endocrine Disrupting Chemicals in the Marine Environment. Report № 16. Department of Environmental Science and Analytical Chemistry (ACES). Stockholm University, 2017. URL : <https://balticeye.org/globalassets/fokusomraden/fariga-amnen/edcs-in-the-marine-environment-report.pdf>
24. Koutros S., Alavanja M.C., Lubin J.H. et al. An update of cancer incidence in the agricultural health study. *J. Occup. Environ. Med*. 2010. Vol. 52 (11). P. 1098-1105.
25. Clapp R.W., Jacobs M.M., Loechler E.L. Environmental and occupational causes of cancer new evidence, 2005-2007. *Rev Environ Health*. 2008. Vol. 23 (1). P. 1-37.
26. Young H.A., Mills P.K., Riordan D.G., Cress R.D. Triazine herbicides and epithelial ovarian cancer risk in central California. *J. Occup. Environ. Med*. 2005. Vol. 47 (11). P. 1148-1156.
27. Del Pup L., Mantovani A., Cavaliere C. et al. Carcinogenic mechanisms of endocrine disruptors in female cancers (Review). *Oncol. Rep*. 2016. Vol. 36 (2). P. 603-12.
28. Karoutsou E., Karoutsos P., Karoutsos D. Adverse Effects on Female Human Reproductive Health from Exposure to Endocrine Disruptors: Focus on Endometrial Lesions. 2016. URL : <http://clinical-epigenetics.imedpub.com/adverse-effects-on-female-human-reproductive-health-from-exposure-to-endocrine-disruptors-focus-on-endometrial-lesions.php?aid=17604>
29. Lerro C.C., Koutros S., Andreotti G. et al. Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the agricultural health study. *Occup. Environ. Med*. 2015. Vol. 72 (10). P. 736-744.
30. Kim J.Y., Yi B.R., Go R.E. et al. Methoxychlor and triclosan stimulates ovarian cancer growth by regulating cell cycle- and apoptosis-related genes via an estrogen receptor-dependent pathway. *Environ. Toxicol. Pharmacol*. 2014. Vol. 37 (3). P. 1264-1274.
31. Hall J.M., Korach K.S. Endocrine disrupting chemicals promote the growth of ovarian cancer cells via the ER-CXCL4 signaling axis. *Mol Carcinog*. 2013. Vol. 52 (9). P. 715-725.
32. Ventura C., Nieto M.R., Bourguignon N. et al. Pesticide chlorpyrifos acts as an endocrine disruptor in adult rats causing changes in mammary gland and hormonal balance. *J. Steroid Biochem. Mol. Bio*. 2016. Vol. 156. P. 1-9.
33. Черниченко І.О., Баленко Н.В., Литвиченко О.М., Бабій В.Ф., Главачек Д.О., Кондратенко О.Є. Захворюваність на рак молочної залози і роль хімічних забруднювачів доквілля (аналіз даних літератури). *Довкілля та здоров'я*. 2019. № 3. С. 52-60.
34. Черниченко І.О., Баленко Н.В., Литвиченко О.М., Бабій В.Ф., Главачек Д.О., Кондратенко О.Є. Захворюваність на рак передміхурової залози і вплив на її формування хімічного забруднення навколишнього середовища. *Довкілля та здоров'я*. 2020. № 1. С. 64-75.

35. Park M.A., Hwang K.A., Lee H.R. et al. Benzophenone-1 stimulated the growth of BG-1 ovarian cancer cell by cell cycle regulation via an estrogen receptor alpha mediated signaling pathway in cellular and xenograft mouse models. *Toxicology*. 2013. Vol. 305. P. 41-48.
36. Trisomboon J., Li C., Suzuki A. et al. 4-Nitro-3-phenylphenol has both androgenic and antiandrogenic-like effect in rats. *J. Reprod. Dev.* 2015. Vol. 61 (2). P. 134-137.
37. Coglianò V.J., Baan R., Straif K. et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J. Natl Cancer Inst.* 2011. Vol. 103 (24). P. 1827-1839.
38. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100E: Personal Habits and Indoor Combustions. Lyon, France: IARC, 2012. P. 43-319.
39. Баленко Н.В., Цимбалюк С.М., Черниченко І.О., Осташ О.М. Про можливі механізми впливу забруднень атмосфери бенз(а)піреном на формування захворюваності населення на рак щитоподібної залози. *Довкілля та здоров'я*. 2016. № 1. С. 4-8.
40. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, volume 100C: Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. Lyon, France: IARC, 2012. P. 219-309.
41. Cramer D.W., Vitonis A.F., Terry K.L. et al. The association between talc use and ovarian cancer. A retrospective case-control study in two US states. *Epidemiology*. 2016. Vol. 27 (3). P. 334-346.
42. Zama A.M., Uzumcu M. Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: an ovarian perspective. *Front. Neuroendocrinol.* 2010. Vol. 31. P. 420-439.
43. Uzumcu M., Zama A.M., Oruc E. Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod Domest Anim.* 2012. Vol. 47 (4). P. 338-347.
44. Zhang X., Ho S.M. Epigenetics meets endocrinology. *J Mol Endocrinol.* 2011. Vol. 46 (1). P. 11-32.
- REFERENCES
1. WHO/UNEP. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals. 2012: An Assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors Prepared by a Group of Experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO. URL: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
 2. Stewart B.W. and Wild C.P. (eds). World Cancer Report. Lyon: JARC Press; 2014 : 630 p.
 3. Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E. et al. Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr. Rev.* 2015 ; 36 (6) : 593-602.
 4. Rodgers K.M., Udesky J.O., Rudel R.A. and Brody J.G. Environmental Chemicals and Breast Cancer: An Updated Review of Epidemiological Literature Informed by Biological Mechanisms. *Environ. Res. Public Health.* 2018 ; 160 : 152-182.
 5. Mallozzi M., Leone C., Manurita F. et al. Endocrine Disrupting Chemicals and Endometrial Cancer: An Overview of Recent Laboratory Evidence and Epidemiological Studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017 ; 14 (3) : 334-356.
 6. Samtani R., Sharma N. and Garg D. Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals and Epigenetic Modifications in Ovarian Cancer: A Review. *Reprod. Sci.* 2017 ; 25 (1) : 7-18.
 7. Serdiuk A.M., Bazyka D.A. and Тронько М.Д. (eds.). Natsionalnyi ohliad «Endokrynni ruinvnyky v Ukraini: stan problemy ta shliakhy yii vyrishennia» [National Review «Endocrine Disruptors in Ukraine: the State of the Problem and Ways to Solve it»]. Kyiv : Medinform ; 2018 : 156 p. (in Ukrainian).
 8. Baskov A.Ya. and Tulenkov N.V. Metodologiya nauchnogo issledovaniya [Research Methodology]. Kyiv : MFUP ; 2004 ; 215 p. (in Russian).
 9. Beral V. Ovarian Cancer and Hormone Replacement Therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2007 ; 369(9574). 1703-10. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60534-0
 10. Salehi F., Dunfield L., Phillips K.P. et al. Risk Factors for Ovarian Cancer: an Overview with Emphasis on Hormonal Factors. *J. Toxicol. Environ. Health.* 2008 ; 11 (3-4) : 301-321.
 11. Morgan M., Deoraj A., Felty Q., Yoo Ch. and Roy D. Association between Exposure to Estrogenic Endocrine Disruptors – Polychlorinated Biphenyls, Phthalates, and Bisphenol A and Gynecologic Cancers – Cervical, Ovarian, Uterine Cancers. *Carcinogenesis & Mutagenesis.* 2016 ; 7: 4. DOI:10.4172/2157-2518.1000275
 12. Di Donato M., Cernerà G., Giovannelli P., Galasso G., Bilancio A. et al. Recent Advances on Bisphenol-A and Endocrine Disruptor Effects on Human Prostate Cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 ; 457 : 35-42.
 13. Gao H., Yang B.J., Li N., Feng L.M., Shi X.Y., Zhao W.H. and Liu S.J. Bisphenol A and Hormone-Associated Cancers: Current Progress and Perspectives. *Medicine (Baltimore).* 2015 ; 94 (1) : 1-8.
 14. Beral V., Gaitskell K., Hermon C. et al. Menopausal Studies of Ovarian Cancer Risk: Individual Participant Meta-Analysis of 52 Epidemiological Studies. *Lancet.* 2015 ; 385 (9980) : 1835-1842.
 15. Annamalai J. and Namasivayam V. Endocrine Disrupting Chemicals in the Atmosphere: Their Effects on Humans and Wildlife. *Environ Int.* 2015 ; 76 : 78-97.
 16. Rachon D. Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) and Female Cancer: Informing the Patients. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2015 ; 16 : 359-364.
 17. Calafat A.M., Ye X., Wong L.Y., Reidy J.A. and Needham L.L. Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-Tertiary-Octylphenol: 2003-2004. *Environ Health.* 2008 ; 64 : 17-29.
 18. Woodruff T.J., Zota A.R. and Schwartz J.M. Environmental Chemicals in Pregnant Women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect.* 2011 ; 119 : 878-885.
 19. Silva M.J., Barr D.B., Reidy J.A., Malek N.A., Hodge C.C. et al. Urinary Levels of Seven Phthalate Metabolites in the U.S. Population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Environ Health Perspect.* 2004 ; 112 : 331-338.

20. Nam-Hee Kang, Kyung-A Hwang, Tae-Hee Kim et al. Induced Growth of BG-1 Ovarian Cancer Cells by 17 β -Estradiol or Various Endocrine Disrupting Chemicals Was Reversed by Resveratrol via Downregulation of Cell Cycle Progression. *Molecular Medicine Reports*. 2012 ; 6 : 151-156.
21. Park S.H., Kim K.Y., An B.S. et al. Cell Growth of Ovarian Cancer Cells is Stimulated by Xenoestrogens an Estrogen-dependent Pathway, but Their Stimulation of Cell Growth Appears Not to be Involved in the Activation of the Mitogen-Activated Protein Kinases ERK-1. *J. Reprod. Dev.* 2009 ; 55 (1) : 23-29.
22. Dogan S. and Simsek T. Possible Relationship Between Endocrine Disrupting Chemicals and Hormone Dependent Gynecologic Cancers. *Med Hypotheses*. 2016 ; 92 : 84-87.
23. Ingre-Khans E., Agerstrand M. and Ruden C. Endocrine Disrupting Chemicals in the Marine Environment. Report № 16. Department of Environmental Science and Analytical Chemistry (ACES). Stockholm University ; 2017. URL : <https://balticeye.org/globalassets/fokusomraden/farliga-amnen/edcs-in-the-marine-environment-report.pdf>
24. Koutros S., Alavanja M.C., Lubin J.H. et al. An Update of Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *J. Occup. Environ. Med.* 2010 ; 52 (11) : 1098-1105.
25. Clapp R.W., Jacobs M.M. and Loechler E.L. Environmental and Occupational Causes of Cancer New Evidence, 2005-2007. *Rev Environ Health*. 2008 ; 23 (1) : 1-37.
26. Young H.A., Mills P.K., Riordan D.G. and Cress R.D. Triazine Herbicides and Epithelial Ovarian Cancer Risk in Central California. *J. Occup. Environ. Med.* 2005 ; 47 (11) : 1148-1156.
27. Del Pup L., Mantovani A., Cavaliere C. et al. Carcinogenetic Mechanisms of Endocrine Disruptors in Female Cancers (Review). *Oncol. Rep.* 2016 ; 36 (2) : 603-12.
28. Karoutsou E., Karoutsos P. and Karoutsos D. Adverse Effects on Female Human Reproductive Health from Exposure to Endocrine Disruptors: Focus on Endometrial Lesions. 2016. URL : <http://clinical-epigenetics.imed-pub.com/adverse-effects-on-female-human-reproductive-health-from-exposure-to-endocrine-disruptors-focus-on-endometrial-lesions.php?aid=17604>
29. Lerro C.C., Koutros S., Andreotti G. et al. Organophosphate Insecticide Use and Cancer Incidence Among Spouses of Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Occup. Environ. Med.* 2015 ; 72 (10) : 736-744.
30. Kim J.Y., Yi B.R., Go R.E. et al. Methoxychlor and Triclosan Stimulates Ovarian Cancer Growth by Regulating Cell Cycle- and Apoptosis-Related Genes Via an Estrogen Receptor-Dependent Pathway. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2014 ; 37 (3) : 1264-1274.
31. Hall J.M. and Korach K.S. Endocrine Disrupting Chemicals Promote the Growth of Ovarian Cancer Cells Via the ER-CXCL4 Signaling Axis. *Mol Carcinog.* 2013 ; 52(9) : 715-725.
32. Ventura C., Nieto M.R., Bourguignon N. et al. Pesticide Chlorpyrifos Acts as an Endocrine Disruptor in Adult Rats Causing Changes in Mammary Gland and Hormonal Balance. *J. Steroid Biochem. Mol. Bio.* 2016 ; 156 : 1-9.
33. Chernychenko I.O., Balenko N.V., Lytychenko O.M., Babii V.F., Hlavachek D.O. and Kondratenko O.Ye. Zakhvoriuvanist na rak molochnoi zalozy i rol khimichnykh zabrudniuvachiv dovkillia (analiz danykh literatury) [The Incidence of Breast Cancer and the Role of Chemical Pollutants of the Environment (Analysis of the Literature)]. *Dovkillia ta zdorovia (Environment & Health)*. 2019 ; № 3 : 52-60 (in Ukrainian).
34. Chernychenko I.O., Balenko N.V., Lytychenko O.M., Babii V.F., Hlavachek D.O. and Kondratenko O.Ye. Zakhvoriuvanist na rak peredmikhurovoi zalozy ivplyv na yii formuvannia khimichnoho zabrudnennia navkolyshnoho seredovyshcha [The Incidence of Prostate Cancer and the Impact of Chemical Pollution of the Environment on its Formation]. *Dovkillia ta zdorovia (Environment & Health)*. 2020 : 1 : 64-75 (in Ukrainian).
35. Park M.A., Hwang K.A., Lee H.R. et al. Benzophenone-1 Stimulated the Growth of BG-1 Ovarian Cancer Cell by Cell Cycle Regulation Via an Estrogen Receptor Alpha-mediated Signaling Pathway in Cellular and Xenograft Mouse Models. *Toxicology*. 2013 ; 305 : 41-48.
36. Trisomboon J., Li C., Suzuki A. et al. 4-Nitro-3-Phenylphenol Has Both Androgenic and Antiandrogenic-Like Effect in Rats. *J. Reprod. Dev.* 2015 ; 61(2) : 134-137.
37. Coglianò V.J., Baan R., Straif K. et al. Preventable Exposures Associated with Human Cancers. *J. Natl Cancer Inst.* 2011 ; 103 (24) : 1827-1839.
38. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100E: Personal Habits and Indoor Combustions. Lyon, France : IARC; 2012 : 43-319.
39. Balenko N.V., Tsymbaliuk S.M., Chernichenko I.O. and Ostash O.M. Pro mozhylyvi mekhanizmy vplyvu zabrudnen atmosferi benz(a)pirenom na formuvannia zakhvoriuvanosti naselennia na rak shchytopodibnoi zalozy [On Possible Mechanisms of the Influence of Benz(a)pyrene Atmosphere Pollution on Formation of Thyroid Cancer Incidence in the Population]. *Dovkillia ta zdorovia (Environment & Health)*. 2016 ; 1 : 4-8 (in Ukrainian).
40. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100C: Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. Lyon, France: IARC; 2012 : 219-309.
41. Cramer D.W., Vitonis A.F., Terry K.L. et al. The Association Between Tale Use and Ovarian Cancer. A Retrospective Case Control Study in Two US States. *Epidemiology*. 2016 ; 27 (3) : 334-346.
42. Zama A.M. and Uzumcu M. Epigenetic Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Female Reproduction: an Ovarian Perspective. *Front. Neuroendocrinol.* 2010 ; 31 : 420-439.
43. Uzumcu M., Zama A.M. and Oruc E. Epigenetic Mechanisms in the Actions of Endocrine-Disrupting Chemicals: Gonadal Effects and Role in Female Reproduction. *Reprod Domest Anim.* 2012 ; 47 (4) : 338-347.
44. Zhang X., Ho S.M. Epigenetics Meets Endocrinology. *J Mol Endocrinol.* 2011 ; 46(1) : 11-32.

Надійшла до редакції 21.02.2020