

konsentratsii, dozy, normuvannya [Radon-222 in Water: Concentrations, Doses, Rationing]. *Problemy radiatsiynoyi medytsyny: vidp. inter. zb.* 1993 ; 5 : 573-581 (in Ukrainian).

9. Shiraishi K., Igarashi Y., Los I.P., Buzynnyi M.G. et al. Concentration of Thorium and Uranium Freshwater Samples Collected in Former USSR. *J. of Radioanalytical and Nucl. Chem.* 1994; 185 (1) : 157-165.

10. Buzynnyi M. Pryrodna radioaktivnist pytnoy vody sverdlovyn na terytorii Ukrainy [Natural Radioactivity of Drinking Water Wells in Ukraine]. In : *Hihiienichna nauka ta praktyka na rubezhi stolit: mater. XIV zizdu hihiienistiv Ukrainy [Hygienic science and practice at the turn of the century: proceedings of the XIV Congress of Ukrainian Hygienists]*. Kyiv; 2004 : 308-310 (in Ukrainian).

11. Shiraishi K., Nakajima T., Takaku Yu., Tsumura A., Yamasaki Shin-ich, Los I., Komarikov I., Buzynnyi M. and Zelensky A. Elemental Analysis of Freshwater Samples Collected in the Former USSR by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry.* 1993 ; 173 (2) : 313-321.

12. Buzynnyi M., Mykhailova L., Sakhno V. and Romanchenko M. Doslidzhennia pryrodnykh radionuklidiv u pidzemni vodi v Ukraini [Research of Natural Radionuclides in Groundwater in Ukraine]. *Dovkillia ta zdorovia (Environment & Health)*. 2011 ; 1 : 31-35 (in Ukrainian).

13. Buzynnyi M., Mykhailova L., Sakhno V. and Romanchenko M. Statystychnyi analiz radiatsiinykh pokaznykiv vody, doslidzhenoi u 2012-2014. [Statistical Analysis of Radiation Parameters of Water Investigated in 2012-2014]. In : *Hihiiena naselenykh mist [Hygiene of Settlements]*. Kyiv ; 2015 ; 65) : 179-185 (in Ukrainian).

14. Mineralni resursy Ukrainy. Vody pidzemni: informatsiyni internet-resurs [Mineral Resources of Ukraine. Groundwater: an Informational Internet Resource]. URL: <http://minerals-ua.info/golovna/vodipidzemni/> (in Ukrainian).

Надійшло до редакції 27.01.21

УДК 616-006.88:614.718. <https://doi.org/10.32402/dovkiil2021.02.044>

## IMPACT OF SOME ENVIRONMENTAL CHEMICAL CARCINOGENS ON THE INCIDENCE OF HORMONE-DEPENDENT TUMORS AND POSSIBLE MECHANISMS OF ITS REALIZATION (LITERARY REVIEW)

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

## ВПЛИВ ДЕЯКИХ ХІМІЧНИХ КАНЦЕРОГЕНІВ ДОВКІЛЛЯ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ГОРМОНОЗАЛЕЖНІ ПУХЛИНИ ТА МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ ЙОГО РЕАЛІЗАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

# 3

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

лякісні пухлини є актуальною проблемою громадського здоров'я у світі як друга провідна причина захворюваності і смертності після серцево-судинних хвороб серед неінфекційних захворювань [1].

За глобальними оцінками, що охоплюють 36 різних локалізацій раку у 185 країнах світу, 2018 року було зареєстровано 18,1 млн. нових випадків раку та близько 9,6 млн. випадків смерті від нього. Згідно з прогнозами кількість нових випадків раку у 2030 р. зросте до 24,1 млн., у 2040 р. – до 29,5 млн. Загалом найвищі рівні нових випадків раку спостерігаються в індустріально розвинутих регіонах та країнах [1].

ВПЛИВ ДЕЯКИХ ХІМІЧНИХ КАНЦЕРОГЕНІВ ДОВКІЛЛЯ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ГОРМОНОЗАЛЕЖНІ ПУХЛИНИ ТА МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ ЙОГО РЕАЛІЗАЦІЇ (ОГЛЯД 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

**Мета.** На основі аналізу даних літератури та власних досліджень встановити можливий вплив пріоритетних хімічних канцерогенів навколишнього середовища на захворюваність на гормонозалежні пухлини та механізми їхньої дії.

**Результати.** Проведений аналіз свідчить про обмеженість досліджень, присвячених вивченню хімічних канцерогенів, які стосуються тільки класу поліциклічних ароматичних вуглеводнів (ПАВ), бенз(а)пірену (БП), забруднень атмосферного повітря, викидів транспорту та продуктів паління, які містять ці речовини, та важкого металу кадмію. Встановлено зв'язок ПАВ (БП) з розвитком раку молочної залози та яєчників, кадмію – з розвитком раку молочної

© Черниченко І.О., Баленко Н.В., Литвиченко О.М., Бабій В.Ф., Главачек Д.О., Кондратенко О.Є. СТАТТЯ, 2021.

Останніми десятиріччями особливу увагу міжнародних організацій (ВООЗ, ООН, Міжнародного агентства з вивчення раку – МАВР), науковців та фахівців привертає тенденція до селективного зростання захворюваності на гормонозалежні злоякісні пухлини, такі, як ендометрія (РЕМ), рак молочної залози (РМЗ) та яєчників (РЯ) у жінок, рак передміхурової залози (РПЗ) та яєчок у чоловіків, а також рак щитоподібної залози [2-9].

Одним із факторів, пов'язаних зі зростанням цих захворювань, вважають збільшення хімічного забруднення середовища життєдіяльності людини, зокрема сполуками з гормоноподібними властивостями, так званими ендокринними дизрапторами (ЕД) [2-9].

Проведений нами аналіз даних сучасної літератури [10-12] показав, що серед численних експериментальних та епідеміологічних досліджень переважну більшість було присвячено вивченню ЕД. Результати цих досліджень вказують на зв'язок між експозицією ЕД різних хімічних класів з розвитком гормонозалежних пухлин та їхній потенційний вплив на зростання ризику захворюваності людей.

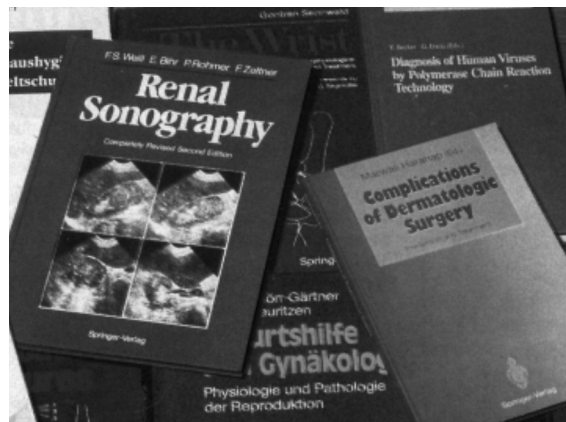
Крім того, отримані дані стали підставою вважати біологічною основою цього ефек-

*залози, ендометрію та яєчників у жінок, раку простати у чоловіків. Епідеміологічні дані разом з експериментальними дозволяють припустити можливий внесок канцерогенів у зростання захворюваності на гормонозалежні пухлини.*

*Проте механізми дії ПАВ та кадмію на розвиток гормонозалежних пухлин залишаються нез'ясованими. Накопичені експериментальні та епідеміологічні дані дозволяють зробити висновок про те, що онкологічна небезпека цих канцерогенів криється у поєднанні генотоксичних та гормономіметичних властивостей; основні механізми, які забезпечують реалізацію ефекту БП та кадмію, пов'язані зі змінами та порушеннями на різних рівнях структурної та функціональної організації організму, у тому числі ендокринної системи, що може призвести до розвитку пухлин.*

*Актуальність проблеми захворюваності на гормонозалежні пухлини та потенційна роль досліджуваних хімічних канцерогенів як забруднювачів середовища життєдіяльності людини свідчать про необхідність враховувати ці обставини при розробці та впровадженні профілактичних заходів.*

**Ключові слова:** гормонозалежні пухлини, захворюваність, поліциклічні ароматичні вуглеводні, бенз(а)пірен, кадмій, механізми дії.



## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ту гормональний дисбаланс, що виникає внаслідок дії ЕД і супроводжується залученням численних механізмів та розвитком відповідних змін на різних рівнях функціональної і структурної організації організму, зокрема ендокринної системи, які призводять до розвитку раку [2-9].

**Мета** даної роботи – визначити можливий вплив пріоритетних хімічних канцерогенів навколишнього середовища на захворюваність на гормонозалежні пухлини та механізми його реалізації.

**Матеріал і методи:** літературні джерела, дані власних досліджень, метод теоретичного аналізу.

**Результати і обговорення.** Проведений аналіз джерел літератури, зокрема оглядових публікацій останніх років [2-9, 13], дозволяє дійти висновку про обмежену кількість робіт, присвячених вивченню

можливого впливу пріоритетних хімічних канцерогенів як забруднювачів довкілля на захворюваність на гормонозалежні пухлини.

При цьому домінуючими є дослідження забруднення атмосферного повітря, джерелом якого є викиди транспорту, енергетичні об'єкти (теплоелектростанції) та викиди промислових підприємств, сміттєспалювальних заводів тощо [5].

Забруднення атмосферного повітря – це складна суміш, що містить завислі частинки, метали, токсичні хімічні сполуки, у тому числі леткі органічні сполуки, поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ), нітро-ПАВ та багато інших речовин [5]. МАВР визнало забруднення атмосферного повітря сучасних міст канцерогенним для людей на підставі механізмів дії, експериментальних та епідеміологічних досліджень [14].

У складі атмосферного забруднення було ідентифіковано багато генотоксикантів, а також сполук з естрогенними та антиестрогенними властивостями.

Найбільш дослідженими компонентами атмосферного забруднення є ПАВ. Причому майже всі вони стосуються вивчення зв'язку їхньої дії з ризиком розвитку РМЗ [5].

ПАВ – це великий клас хімічних сполук, до яких належать сотні хімічних сполук та їхніх метаболітів з різною біологічною активністю. МАВР та Національна токсикологічна програма США (NTP) ідентифікували понад 10 ПАВ, які можна вважати канцерогенними для людей [15, 16].

Rudel R.A. et al. [17] на основі аналізу експериментальних

досліджень ідентифікували 5 ПАВ (бенз(а)пірен – БП), дибенз(а,һ)антрацен, дибензо(def,p)хризен, 3-метилхолантрен, 7,12-диметилбенз(а)антрацен – ДМБА), які специфічно індують розвиток пухлин молочної залози (МЗ) у лабораторних тварин. Дві сполуки (3-метилхолантрен, ДМБА) використовуються в експериментальних дослідженнях на тваринах, решта ПАВ виявляються у забрудненнях атмосферного повітря та інших елементах довкілля, харчових продуктах та тютюновому димі.

Встановлено, що ПАВ подібно до типових ЕД, таких як діоксини та діоксиноподібні поліхлоровані біфеніли (ПХБ), викликають естрогенний та антиестрогенний ефекти. Як і вказані ЕД, ПАВ (зокрема БП) здатні зв'язувати арилвуглеводневий рецептор (AhR), активуючи таким чином опосередкований цитохромом Р-450 метаболізм з утворенням реакційних метаболітів і кисневих радикалів, які взаємодіють з ДНК. У результаті утворюються ПАВ-ДНК адукти, що, у свою чергу, призводить до виникнення мутацій [16]. Оскільки AhR пов'язаний з експресією генів різних ізомерів цитохрому (СYP 1A1, СYP 1A2, СYP 1B1), ризик від дії окремих ПАВ залежить від їхньої зв'язувальної афінності до цього рецептора.

Припускається, що антиестрогенні ефекти ПАВ проявляються внаслідок індукції ізомера СYP 1A1 і виникнення перешкод у перехресних сигнальних шляхах між AhR і рецептором естрогена (ER). У дослідженнях *in vivo* та *in vitro*, навпаки, показано естрогенний ефект гідроокисних метаболітів ПАВ [5]. Крім того, ПАВ можуть порушувати метаболізм естрогена через зв'язування рецептора X прегнана (PXR) і активацію ізоформи цитохрому СYP 3A4, що бере участь у метаболізмі цього гормону [5].

Порушення метаболізму ПАВ можуть виникати також у зв'язку з наявністю поліморфізмів генів з родин ферментів цитохрому та глутатіон-S-трансферази. Генетичні варі-

анти генів, задіяних у процесах репарації ДНК, промоції пухлин та клітинному апоптозі, так само можуть викликати каскад змін на шляхах, що ведуть до розвитку раку. У сукупності зазначені порушення здатні модифікувати онкогенну відповідь організму на вплив ПАВ і сприяти розвитку раку [5].

У цьому контексті не можна виключити роль імуносупресії, що є характерною ознакою канцерогенів, у тому числі ПАВ (БП) [18, 19]. Відповідно до сучасної точки зору одним із механізмів, що полягає в основі індукованої ПАВ імуносупресії, є дисбаланс проліферації і апоптозу в імунних клітинах, що виникає внаслідок реакції метаболітів цих сполук з AhR, і наступної абераційної експресії пов'язаних з рецептором генів, що регулюють ці процеси.

У хронічних дослідях на гризунах нами було встановлено, що БП викликає пригнічення імунної системи і поглиблює його за сумісної дії з токсикантами шляхом додаткового залучення різних її компонентів. При цьому показано вплив і важливість імуносупресії у канцерогенезі вже на ранніх стадіях, що проявилось у зростанні генотоксичного ефекту (зростанні частоти мікроядер) і його кореляції з кінцевим ефектом – збільшенням частоти пухлин [19].

За даними найбільшого за обсягом огляду [5], за 2006-2016 роки було опубліковано близько п'ятдесяти нових робіт з вивчення зв'язку між захворюваністю жінок на РМЗ і дією ПАВ та забрудненням атмосферного повітря. Отримані у цих роботах результати були неоднозначними. Разом з тим, низка коректно проведених досліджень показала узгодженість результатів, що дозволяє констатувати вплив досліджуваних факторів на розвиток РМЗ [5].

Для оцінки експозиції ПАВ в епідеміологічних дослідженнях найчастіше використовували методи вимірювання рівнів ДНК – адуктів у крові та моделювання експозиції забруднення повітря у населе-

них місцях. У деяких роботах використовували анкети для визначення професійної експозиції, особисті повідомлення про місце проживання та професійний маршрут [5].

При дослідженні зв'язку ПАВ з захворюваністю на рак використовували визначення рівнів біомаркерів – великих адуктів ДНК та ПАВ – ДНК адуктів у білих клітинах крові та метаболітів ПАВ у сечі [5]. Зазначені біомаркери розглядають як відображення експозиції забруднень ПАВ повітря, харчових продуктів у складі дієти та продуктів паління тютюну. ПАВ – ДНК адукти вважають специфічними ранніми біомаркерами канцерогенного ефекту, тоді як великі адукти ДНК є неспецифічними і відображають, крім ПАВ, експозицію інших хімічних канцерогенів (ароматичних амінів, гормонів тощо) та гідрофобних компонентів забруднень.

Загальновізнано, що вимірювані у білих клітинах крові рівні адуктів репрезентують експозицію забруднювачів протягом від кількох тижнів до кількох місяців, тоді як метаболіти у сечі – тільки експозицію протягом кількох днів.

Визначення ПАВ – ДНК адуктів безпосередньо у нормальній тканині молочної залози (МЗ) буває рідко доступним. Rodjers K.M. et al. [5] посилаються на одне дослідження, в якому показано асоціація між ПАВ – ДНК адуками у тканині молочної залози і розвитком раку. Важливість цих даних полягає у тому, що вони підтверджують можливість безпосереднього генотоксичного ефекту ПАВ на клітини МЗ.

З використанням ПАВ – ДНК адуктів у крові було проведено велику кількість досліджень учасниками проекту LIBCSP (Проект дослідження раку молочної залози на Лонг-Айленд). При цьому дослідники вивчали не тільки зв'язок адуктів з розвитком РМЗ, а й аналізували вплив на цей зв'язок взаємодії адуктів з генами, що беруть участь у процесах репарації, метилювання ДНК, метаболізмі ПАВ, гормонів тощо, порушення

IMPACT OF SOME ENVIRONMENTAL  
CHEMICAL CARCINOGENS ON THE INCIDENCE  
OF HORMONE-DEPENDENT TUMORS  
AND POSSIBLE MECHANISMS  
OF ITS REALIZATION (LITERARY REVIEW)

**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*

**Objective:** We determined the possible effects of priority chemical environmental carcinogens on the incidence of hormone-dependent tumors and the mechanisms of their effect on the basis of the analysis of literature data and our own research.

**Results:** The performed analysis demonstrates the scanty of the research devoted to the study of chemical carcinogens which are concerned only with the class of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), benzo(a)pyrene (BP), atmospheric pollution, emissions from vehicles, the cadmium heavy metal and products of smoking containing these substances. The connection with PAH (BP) and the development of breast, ovarian cancer, cadmium with the development of breast, endometrial, ovarian cancer in women and prostate cancer in men

was established. Epidemiological data, combined with experimental ones, suggest a possible contribution of carcinogens into the increase of the incidence of hormone-dependent tumors. At the same time, mechanisms of action of PAH and cadmium on the development of hormone-dependent tumors are unclear. The accumulated experimental and epidemiological data allow us to conclude that the oncological danger of these carcinogens lies in the combination of genotoxic and hormone-mimetic properties; the main mechanisms, involved in the realization of the effect of BP and cadmium, are associated with changes and disorders at different levels of the structural and functional organization of the organism, including the endocrine system, which can lead to the development of tumors. The urgency of the problem of the incidence of hormone-dependent tumors and the potential role of the studied chemical carcinogens as pollutants of the environment of human functions indicate the need to take these circumstances into account when developing and implementing preventive measures.

**Keywords:** hormone-dependent tumors, morbidity, polycyclic aromatic hydrocarbons, benz(a)pyrene, cadmium, mechanisms of effect.

яких можуть сприяти розвитку раку.

Так, за даними опублікованих результатів у дослідженнях за проектом LIBCSP [5], доведено зв'язок між ПАВ – ДНК адуктами і розвитком РМЗ у жінок у доменопаузному віці, встановлено адитивні ефекти взаємодії ПАВ – ДНК адуктів і певних генотипів генів репарації ДНК та репарації нуклеотидів на ризик розвитку РМЗ у жінок.

Виконавцями проекту отримано низку інших важливих даних, які вказують на асоціацію споживання копчених та приготованих на грилі м'ясних продуктів з захворюванням жінок на РМЗ у постменопаузному віці; зв'язок між палінням тютюну, тривалим впливом забруднення повітряного середовища тютюновим димом (пасивне паління) з розвитком РМЗ; зв'язок і важливість впливу забруднення викидами транспорту протягом раннього періоду життя, менархе і до перших пологів з підвищенням ризику захворювання на РМЗ [5].

Встановлено також вплив на розвиток пухлин МЗ взаємодії

ПАВ – ДНК адуктів з певними поліморфізмами генів, пов'язаних зі стабільністю мРНК, та генами – супресорами пухлин, такими як гени RAR $\beta$  та APC [20]. Крім того, ген APC бере участь у репарації ДНК. Одночасно виявлено залучення і важливу роль епігенетичних механізмів: шанси розвитку естроген-рецепторно позитивних (EP+) та прогестерон-рецепторно позитивних (PP+) субтипів РМЗ були значно вищими та вищими, відповідно, у випадках збігу визначених ПАВ – ДНК адуктів у жінок з епігенетичними змінами – метилуванням промоторів генів RAR $\beta$  та APC у пухлинній тканині порівняно з випадками, коли метилування було відсутнє. Це пояснюється тим, що метилування промоторів генів зумовлює їхню інактивацію і зниження захисної протипухлинної функції, що сприяє зростанню ризику розвитку раку [20].

Модифікуючий вплив на зв'язок ПАВ – ДНК адуктів з розвитком РМЗ можуть чинити деякі генотипи та мутації гена – супресора пухлин – p53, а також гена, пов'язаного

з апоптозом (FAS 1377) [5].

Проведений за проектом LIBCSP новий аналіз впливу генів, причетних до метаболізму ПАВ, показав, що шанси розвитку РМЗ значно вищі серед жінок з визначеними ПАВ – ДНК адуктами і наявністю будь-якого генетичного варіанту гена глутатіон-S-трансферази (GST). Так, встановлено зростання ризику захворювання на РМЗ жінок у зв'язку з палінням тютюну за наявності генотипу GSTA1 [5].

Дослідження впливу генів ферментів з родини цитохрому за проектом LIBCSP не проводилися. Проте наявні дані про зміни рівнів ПАВ – ДНК адуктів у зв'язку з мутаціями генів цитохрому у крові робітників коксових печей дають підстави для припущення про можливість впливу мутації цих генів на ризик розвитку РМЗ у жінок, що потребує додаткових досліджень [5].

В огляді [5] наведено також дані з вивчення професійного впливу ПАВ на робочому місці на ризик розвитку РМЗ у жінок. Отримані у цих роботах результати показали зв'язок між експозицією ПАВ нафто-

вих джерел та бензину зі збільшенням ризику захворювань на РМЗ у жінок у постменопаузному віці порівняно з іншими джерелами ПАВ. Крім того, було встановлено залежність «доза – відповідь» і більшу чутливість організму до дії канцерогенів у ранній період життя та молодому віці, що проявилось зростанням захворювань зі збільшенням тривалості експозиції на кожні десять років і максимальним ризиком розвитку РМЗ серед жінок, експонованих у віці до 36 років, порівняно з експонованими у старшому віці. Перевищення ризику розвитку РМЗ виявлено також у жінок у доменопаузному віці у зв'язку з професійною експозицією ПАВ викидів дизельних двигунів.

Зв'язок експозиції ПАВ з захворюваністю на РМЗ жінок у доменопаузному і постменопаузному віці та більш високий ризик її за впливу у ранній період життя, менархе і до перших пологів було підтверджено дослідженням забруднення атмосфери на території населених місць викидами транспорту [21]. У дослідженнях, проведених канадськими авторами, забруднення атмосферного повітря викидами підприємства з очистки нафти та сталеплавильного заводу було пов'язане з незначним зростанням захворювань жінок на РМЗ у доменопаузному віці, які мешкали у зоні впливу цих підприємств (на відстані 3,2 км) [22].

У деяких дослідженнях основна увага приділялася аналізу зв'язку забруднення з розвитком певних субтипів РМЗ. Так, було виявлено розвиток переважно ЕР-/ПР-субтипів РМЗ порівняно з іншими субтипами у зв'язку з дією забруднення атмосферного повітря ПАВ у викидах сучасного транспорту [23]; асоціацію ЕР+/ПР+субтипів РМЗ з впливом забруднення повітря протягом 1995-2011 років канцерогенами для МЗ на рівні верхньої квартилі порівняно з нижчою квартилю [24], а також паління тютюну [5].

Як можна бачити з наведених даних, в усіх досліджен-

нях з вивчення експозиції ПАВ і розвитку РМЗ встановлений зв'язок між ними фактично є інтегральним відображенням дії усього комплексу ПАВ, серед яких багато сполук з невизначеною канцерогенністю [5]. Вплив окремих представників цього класу не досліджувався, у тому числі найбільш відомого з них – бенз(а)пірену (БП). Як відомо, ця сполука через високу канцерогенну активність та поширеність у довкіллі, до того ж завжди у комплексі з іншими ПАВ, визнана індикатором забруднення канцерогенами цього класу. МАВР БП класифікований як безумовно канцерогенна для людей сполука (1 група) [25]. Варто зазначити, що БП належить до обмеженої кількості агентів, присутніх у складних сумішах, роль яких у канцерогенезі доведено на основі ідентифікації біомаркерів. На відміну від переважної кількості хімічних канцерогенів для людей, класифікаційна оцінка яких ґрунтувалася на доказах каузального зв'язку з онкозахворюваністю в епідеміологічних дослідженнях, БП був визнаний канцерогеном для людей на підставі подібності механізмів дії на людей і лабораторних тварин. В основі цих механізмів лежить генотоксичність, що проявляється ушкодженням ДНК з утворенням адуктів його активними метаболітами (діол-епоксидами) та мутаціями. Адукти з ДНК та KRAS-мутації були виявлені у робітників, експонованих кам'яновугільною смолою, які не вживали тютюнові вироби [25].

Зважаючи на характеристики БП як індикатора забруднення ПАВ і експериментальні дані про специфічну індукцію пухлин МЗ у лабораторних тварин, не можна виключити його певний внесок у формування захворюваності жінок на пухлини МЗ. Опосередковано про це свідчать дані щодо впливу БП на захворюваність на гормонозалежні пухлини інших локалізацій. Так, російськими дослідниками на прикладі великого промислового центру, де концентрації БП в атмосферному повітрі стано-

вили 3-10 нг/м<sup>3</sup>, тобто перевищували ГДК у 3-10 разів, виявлено тісний кореляційний зв'язок між показниками середньорічних концентрацій канцерогена і стандартизованими показниками захворюваності на злоякісні пухлини різних локалізацій (рак легенів, шлунка у жінок і чоловіків, рак шкіри у жінок), зокрема на рак щитоподібної залози та рак яєчників серед жінок [26].

Етіологічним фактором РЯ МАВР визнано паління тютюну [27]. Як відомо, продукти паління тютюну є складною сумішшю, що містить понад 60 хімічних канцерогенів, у тому числі ПАВ, зокрема БП, нітрозаміни, метали (кадмій) тощо, а також здатні модифікувати ефекти канцерогенів токсиканти.

В епідеміологічних дослідженнях доведено зв'язок паління (у тому числі пасивного) з розвитком РЯ, який залежить 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 [27].

Внесок окремих компонентів тютюнового диму у розвиток РЯ, як і точні механізми його реалізації, остаточно не з'ясовані. Найбільш правдоподібним механізмом вважаються генотоксичні ушкодження [28]. Таке припущення стосується, зокрема, дії БП як складника тютюнового диму, що підтверджує виявлена присутність БП-ДНК адуктів в ооцитах та гранулозолютеїнових клітинах яєчника. В останніх встановлено також наявність нікотину та його метаболітів. Сукупно ці дані вказують на можливість посилення токсичних і генотоксичних ушкоджень в яєчниках і певну роль БП у канцерогенезі [28]. Крім того, встановлено, що паління викликає порушення функції яєчників, дисбаланс гормонів та інші репродуктивні проблеми, у зв'язку з чим не можна виключити залучення гормональних механізмів у канцерогенезі яєчників за впливу ПАВ (БП) [28, 29].

**ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ХИМИЧЕСКИХ  
КАНЦЕРОГЕНОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ  
НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ  
ГОРМОНО-ЗАВИСИМЫМИ ОПУХОЛЯМИ  
И ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ  
ЕГО РЕАЛИЗАЦИИ (ОБЗОР 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, Украина*

**Цель:** на основании анализа данных литературы и собственных исследований определить возможные влияния приоритетных химических канцерогенов окружающей среды на заболеваемость гормонозависимыми опухолями и механизмы их действия.

**Результаты.** Проведенный анализ свидетельствует об ограниченности исследований, посвященных изучению химических канцерогенов, которые касаются только класса полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), бенз(а)пирена (БП), загрязнений атмосферного воздуха, выбросов транспорта и продуктов курения, содержащих эти вещества, и тяжелого металла кадмия.

Установлена связь ПАУ (БП) с развитием рака молочной железы и яичников, кадмия – с развитием рака молочной железы, эндометрия и яичников у женщин, рака простаты у мужчин. Эпидемиологические данные в

сочетании с экспериментальными позволяют предположить возможный вклад канцерогенов в рост заболеваемости гормонозависимыми опухолями.

Вместе с тем, механизмы действия ПАУ и кадмия на развитие гормонозависимых опухолей остаются невыясненными.

Накопленные экспериментальные и эпидемиологические данные позволяют сделать вывод о том, что онкологическая опасность этих канцерогенов кроется в сочетании генотоксических и гормономиметических свойств; основные механизмы, задействованные в реализации эффекта БП и кадмия, связаны с изменениями и нарушениями на разных уровнях структурной и функциональной организации организма, включая эндокринную систему, которые могут привести к развитию опухолей.

Актуальность проблемы заболеваемости гормонозависимыми опухолями и потенциальная роль исследованных химических канцерогенов как загрязнителей среды жизнедеятельности человека свидетельствуют о необходимости учета этих обстоятельств при разработке и внедрении профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** гормонозависимые опухоли, заболеваемость, полициклические ароматические углеводороды, бенз(а)пирен, кадмий, механизмы действия.

Дані щодо впливу ПАВ на розвиток інших гормонозалежних пухлин у доступній нам літературі нині відсутні.

У цьому відношенні привертає увагу недавнє повідомлення про зв'язок прискореного статевого дозрівання (andrenarche) чоловіків, які мешкають у зоні впливу транспорту (у межах 150 м), з забрудненням атмосферного повітря викидами транспорту, що може сприяти розвитку пухлин репродуктивних органів [13].

Повітряне середовище можуть забруднювати також деякі леткі органічні сполуки, такі як 1,3-бутадиєн, бензол, що визнані канцерогенними для людей з чітко доведеною генотоксичністю [15, 30]. Генотоксичність бензолу зумовлена дією активних форм кисню (АФК), що утворюються у процесі метаболізму за участі цитохрому Р-450 [5, 31]. Виявлено здатність бензолу взаємодіяти з AhR, наслідком чого є порушення гормональних шляхів, зокрема естроген-

них. Канцерогенний ефект бензолу залежить також від поліморфізму генів цитохрому Р-450.

За даними огляду [13], в експериментах на гризунах бензол індукує пухлини МЗ, в епідеміологічних дослідженнях виявлено зв'язок між професійним впливом бензолу та ПАВ і ризиком РМЗ у доменопаузний період, зростання захворювань на РМЗ експонованих бензолом жінок, що працювали на взуттєвій фабриці.

Епідеміологічні дані щодо зв'язку 1,3-бутадиєну нині відсутні, проте у лабораторних гризунів він викликає пухлини МЗ через залучення генотоксичних механізмів [5].

Особливу зацікавленість у зв'язку з можливим модифікуючим впливом на канцерогенез викликають дані щодо оксидів азоту як забруднювачів атмосферного повітря.

У найбільшому дослідженні за проектом ESCAPE, проведеному на 15 когортах жінок Європи постменопаузного віку, встановлено достовірно

вищий показник розвитку РМЗ, пов'язаний з впливом оксидів азоту (NOx), який розглядався дослідниками як маркер транспортного забруднення. Паралельно показано зв'язок РМЗ з нікелем як маркером продуктів спалювання нафти та промислових викидів [32]. У дослідженні, проведеному у США за програмою «Дослідження сестер», виявлено зв'язок і значно вищий ризик розвитку ER+ / PR+ субтипів РМЗ з впливом діоксиду азоту (NO<sub>2</sub>) на рівні 5,8 ppb [5].

Кореляційний зв'язок розвитку РМЗ з впливом NO<sub>2</sub> забруднень атмосферного повітря автотранспортом показано також у дослідженнях канадських авторів (м. Монреаль) [33]. Встановлено, що захворюваність жінок на РМЗ у постменопаузному віці, які мешкали у зоні впливу автотранспорту, була вдвічі вищою, ніж жінок із районів з меншим забрудненням повітря.

Враховуючи той факт, що

оксида азоту (ОА) не є канцерогенними сполуками, виявлений зв'язок з захворюваністю на РМЗ можна розглядати скоріше як свідчення їхньої патогенетичної ролі, а не етіологічної. Таку точку зору підтверджують дані літератури з епідеміологічних та експериментальних досліджень, а також результати наших власних досліджень, які свідчать про модифікуючий ефект ОА на канцерогенез, індукований хімічними канцерогенами [19, 34].

Враховуючи дані літератури щодо впливу цих токсикантів на канцерогенез, можна припустити можливі механізми дії ОА на розвиток РМЗ [34].

Як вказують автори, ОА належать до системних біорегуляторів, сигнальних молекул, які беруть участь у процесах канцерогенезу. Встановлено їхній дозозалежний вплив на виникнення аденокарциноми легенів у людей. Прояви токсичної дії ОА пов'язують переважно з утворенням активних форм азоту (АФА). Оксиди азоту здатні хімічно модифікувати молекулу ДНК безпосередньо або через утворення АФА, пригнічувати ферменти системи репарації ДНК.

Пошкодження ДНК за певних умов можуть сприяти формуванню генетичної нестабільності та виникненню мутацій, що впливають на розвиток і перебіг онкологічного процесу.

У випадках великих концентрацій АФА можуть проявляти водночас токсичний та мутагенний ефекти. Показано, що за сумісної дії ОА з іншими агентами (радіація), що генерують АФА, спостерігається зростання генотоксичного ефекту на тлі пригнічення функції АОС [34], пов'язане з можливим збільшенням ушкоджень ДНК за одночасної наявності дефектів репарації ДНК і помилок під час проходження клітинного циклу.

Цілком ймовірно, що такі ефекти ОА можуть сприяти стимуляції розвитку РМЗ на різних стадіях та підвищенню ризику захворювання у реальних умовах забруднення по-

вітряного середовища оксидами азоту у комплексі з канцерогенними сполуками. Відзначений вище зв'язок ОА з певними субтипами РМЗ (EP+/PP+), на нашу думку, можна пояснити гормональними механізмами дії супутніх хімічних канцерогенів у забрудненнях, які чинять домінуючий вплив на частоту захворювання на РМЗ.

З точки зору впливу комплексного забруднення навколишнього середовища на захворюваність на гормонозалежні пухлини привертають увагу результати нещодавно опублікованого дослідження італійських авторів [35]. Дослідження, проведені у 14 регіонах, які характеризувалися наявністю різних джерел забруднення (великі промислові об'єкти, полігони та заводи промислових і побутових відходів) і забруднювачів довкілля ЕД (діоксини, поліхлоровані біфеніли) та іншими хімічними сполуками (металами, органічними розчинниками, пестицидами тощо). Встановлено зростання захворюваності, найчастіше на РМЗ, рак передміхурової залози та яєчок і рак щитоподібної залози. Авторі підкреслюють, що забруднення найчастіше мали характер сумішей, що не дозволяє визначити роль окремих компонентів.

До пріоритетних канцерогенів, що привертають увагу в аспекті можливого впливу на захворюваність на гормонозалежні пухлини, належить представник важких металів (ВМ) кадмій (Cd). Антропогенне забруднення довкілля Cd і його сполуками зумовлене промисловими і транспортними викидами, а також спалюванням вихлопного палива та інших горючих матеріалів. Основними джерелами експозиції населення Cd є забруднене атмосферне повітря, харчові продукти, а також паління тютюнових виробів [36].

Експертами ВООЗ/ООН (2012) Cd, як і інші ВМ та миш'як, визнано ЕД. Загалом припускають, що ВМ порушують гормональні шляхи в організмі. Мішенями для дії ВМ є рецептори стероїдних гормонів (ес-

трогена, прогестерону, тестостерону, кортико- та мінералостероїдів), а також рецептори гормонів щитоподібної залози тощо.

МАВР класифіковано Cd як канцероген для людей, що викликає рак легенів, нирок, а також рак передміхурової залози [36].

Cd і його сполуки однозначно оцінюються як небезпечні забруднювачі виробничого середовища і довкілля [18, 19, 36, 37]. Подібно до інших ВМ та пестицидів вони становлять приховану небезпеку для здоров'я людини у зв'язку зі здатністю до матеріальної кумуляції і проявом віддалених ефектів навіть за надходження до організму у малих дозах.

Рівень абсорбції Cd залежить від шляху надходження. За інгаляційного шляху поглинання Cd більш ефективно і, за різними даними, становить до 20% порівняно з надходженням через шлунково-кишковий тракт (5-6,5%) [36]. Причому 50% поглинутої кількості Cd і його сполук при вдиханні затримуються у легенях, решта потрапляє у кров, потім в інші органи: тканини головного мозку, накопичується у легенях, печінці та нирках. Недавні дослідження показали також можливу затримку Cd у репродуктивних органах (матці, яєчниках) [37].

Варто підкреслити особливе значення інгаляційного шляху для прояву токсичності Cd, пов'язане, зокрема, з наявністю великої контактної поверхні легенів (90-100 м<sup>2</sup>) і безпосереднім потраплянням металу у кров'яне та лімфатичне русла в обхід печінки як основного органу детоксикації, що сприяє максимальній абсорбції, кумуляції та збільшенню внутрішньої дози, що, ймовірно, посилює його негативний вплив на організм загалом та його органи і системи.

За даними огляду [6], в осіб, які палять, вміст Cd у крові у 4-5 разів вищий, ніж у тих, що не палять, Cd є більш небезпечним для жінок у зв'язку з вищою кумуляцією в організмі через нижчі рівні заліза.

Дослідження населення показали, що Cd може чинити шкідливі ефекти на значно нижчих рівнях, ніж вважалося раніше [39]. Цьому сприяє також надто повільна елімінація цього металу із організму. Його біологічний період напіввиведення становить 10-30 рр.

В оглядах [6, 40] наведено низку епідеміологічних досліджень, в яких продемонстровано, що Cd є універсальним фактором ризику для розвитку гормонозалежних пухлин у жінок (РМЗ, РЕМ, РЯ) та чоловіків (РПЗ).

При цьому майже всі дослідження стосувалися Cd, що надходить з харчовими продуктами. Шведськими науковцями у популяційному проспективному дослідженні, крім виявлення статистично вірогідного зв'язку «харчового» Cd (80% формується за рахунок надходження продуктів рослинного походження – зернових, овочевих, у тому числі коренеплодів) з розвитком РЕМ серед жінок постменопаузного віку, було розраховано його добову дозу, яка становила 15 мкг/добу [41].

Водночас показано більш високий ризик розвитку РЕМ у жінок з індексом маси тіла (ІМТ) <27 кг/м<sup>2</sup>, які ніколи не палили, порівняно з особами з ІМТ >27 кг/м<sup>2</sup>, що опосередковано може свідчити про роль Cd як ксеноестрогена. Подібні результати отримано в інших дослідженнях [6, 40]. Показано зростання ризику РЕМ серед жінок з ІМТ <27 кг/м<sup>2</sup> у випадках низьких рівнів біодоступного естрогена, які ніколи не палили і не використовували гормони у період постменопаузи.

Тільки поодинокі дослідження були присвячені вивченню впливу забруднення Cd атмосферного повітря. Так, дослідження, проведені у Каліфорнії, показали зв'язок експозиції Cd на рівні вищих кварталів порівняно з нижчими зі зростанням ризику розвитку серед жінок ЕР-/ПП-субтипів РМЗ [42].

Точні механізми дії Cd до кінця не з'ясовані, особливо

стосовно людей. Разом з тим, накопичені донині дані вказують на численні механізми, які можуть призвести до розвитку раку за дії Cd [6, 36, 01].

Передусім це – прооксидантна активність Cd з утворенням активних форм кисню (АФК) та вільних радикалів (ВР), що є одним з механізмів, які визначають його токсичність і канцерогенність.

Як відомо, збільшення рівнів АФК може спричинити окисне ушкодження ДНК з формуванням стану генетичної нестабільності та виникненням мутацій як генотоксичних елементів реалізації канцерогенезу. АФК можуть виступати також як посередники у реалізації онкогенного ефекту інших канцерогенів і беруть участь в усіх стадіях канцерогенезу [34].

Крім того, Cd та його сполуки пригнічують функцію АОС шляхом блокування метаболізму селену та SH-груп, які є компонентами біомолекул АОС. Поєднання прооксидантної активності з одночасним пригніченням захисної функції АОС сприяє накопиченню АФК та збільшенню кількості генетично трансформованих клітин і значною мірою визначає ступінь канцерогенної небезпеки дії Cd на організм. Цьому сприяє також здатність Cd порушувати процеси репарації ушкоджень ДНК через пригнічення активності білків, що беруть участь у репарації, шляхом взаємодії з цими білками і заміщення в їхній структурі функціонально необхідного цинку [36].

За даними літератури, у розвитку гормонозалежних пухлин важливу роль відіграють епігенетичні механізми [43]. Щодо Cd це питання залишається маловивченим. Поодинокі дослідження *in vitro* показали порушення метилювання ДНК та активацію задіяної у цьому ДНК-метилтрансферази у трансформованих під впливом Cd клітинах [6]. Повідомляється, зокрема, про важливе значення епігенетичних механізмів для розвитку РПЗ, пов'язаного з експозицією Cd [43]. Встановлено, що сполуки Cd, активуючи рецептори естрогена, посилюють

ріст ракових клітин шляхом гіперметилювання певних доменів (ділянок) гена Ras та промотора гена p16 [43].

У деяких дослідженнях показано здатність Cd викликати запалення. Враховуючи сучасне розуміння важливої ролі запалення у канцерогенезі, його розглядають як один з механізмів, які опосередковано сприяють розвитку пухлин за дії Cd [6].

На думку деяких авторів [6], більш доречними для визначення механізмів, задіяних у розвитку гормонозалежних пухлин, є дані про естрогенні властивості кадмію. Проте аналіз літератури свідчить, що гормональні механізми дії Cd вивчені недостатньо, особливо щодо окремих локалізацій пухлин, тим паче, що ефекти ксеноестрогенів найчастіше мають тканино- та клітинспецифічний характер [6].

Проведені донині експерименти *in vitro* та *in vivo* свідчать, що Cd може діяти як металоестроген, агоніст андрогена. На клітинній лінії РМЗ людини показано порушення Cd сигнальних шляхів естрогена, активацію естрогенних рецепторів  $\alpha$  (ER $\alpha$ ), що спричинило збільшення проліферації ракових клітин [5, 6, 8]. Подібно естрадіолу він може індукувати швидку активацію кіназ, пов'язаних з процесами проліферації клітин [40].

*In vivo* на щурах за впливу *in utero* та у період лактації Cd збільшує чутливість потомства до канцерогенезу, індукованого ДМБА, що проявилось прискоренням розвитку та збільшенням кількості пухлин МЗ на одну тварину. Ці дані вказують на особливу небезпеку металу за дії у ранній період життя [40].



В аспекті механізмів дії заслуговують на увагу результати епідеміологічних досліджень, в яких встановлено зв'язок експозиції Cd, що міститься у забрудненому атмосферному повітрі зі зростанням ризику розвитку EP-/PR-субтипів РМЗ та харчових продуктів з розвитком EP+/PR+субтипів РМЗ, що свідчить про роль гормональних механізмів, пов'язаних з естрогеноміметичними властивостями металу [6].

Таким чином, у підсумку комплекс наведених експериментальних та епідеміологічних досліджень, незважаючи на їх обмежену кількість, свідчить про потенційну роль Cd у формуванні захворюваності на рак гормонозалежними пухлинами серед жіночого та чоловічого населення.

Наявні дані дозволяють припустити можливість залучення за дії Cd різноманітних механізмів як непрямих (оксидативних) генотоксичних, епігенетичних, гормональних, що діють безпосередньо на клітини, так і опосередкованих, що викликають пригнічення репарації ушкоджень ДНК, індукцію хронічного запалення з активацією проліферації та зниженням захисної функції імунної системи, які сприяють накопиченню мутацій трансформованих клітин і розвитку раку. У реалізації канцерогенезу неможливо виключити роль імуносупресії як результату імуноотоксичності Cd [36].

Як було вже зазначено, до ЕД належать також інші метали, зокрема свинець (Pb). Щодо цього металу донині існують лише поодинокі повідомлення, в яких вказується на зв'язок професійного впливу Pb з затримкою статевого дозрівання та менархе [13], які відповідно до сучасних поглядів пов'язані з розвитком РМЗ у постменопаузний період.

Отже, проведений нами аналіз свідчить про зв'язок досліджених хімічних канцерогенів з розвитком гормонозалежних пухлин та їхній можливий внесок у зростання ризику захворювань серед населення.

Хоча точні механізми дії ПАВ та Cd на розвиток гормоноза-

лежних пухлин залишаються нез'ясованими, накопичені експериментальні та епідеміологічні дані у сукупності дають підстави для висновку про те, що онкологічна небезпека цих канцерогенів криється у поєднанні генотоксичних та гормономіметичних властивостей; основні механізми, задіяні у реалізації ефекту ПАВ (БП) та Cd, пов'язані зі змінами та порушеннями на різних рівнях структурної та функціональної організації організму та ендокринної системи, які можуть призвести до розвитку пухлин.

Актуальність проблеми захворювань на гормонозалежні пухлини та потенційна роль досліджених хімічних канцерогенів як забруднювачів середовища життєдіяльності свідчать про необхідність урахування цих обставин при розробці та впровадженні профілактичних заходів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Madia F., Worth A., Whelan M., Corvi R. Carcinogenicity assessment: Addressing the challenges of cancer and chemicals in the environment. *Environ Int.* 2019. Vol. 128. P. 417-429.
2. 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/>
3. World cancer report / by ed. B.W. Stewart, C.P. Wild. Lyon: JARC Press, 2014. 630 p.
4. Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E. Flaws J.A., Nadal A. 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
5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. Hu D.P., Hu W.Y., Xie L., Li Y., Birch L. Prins G.S. Actions of estrogenic endocrine disrupting chemicals on human prostate stem/progenitor cells and prostate carcinogenesis. *The Open Biotechnology Journal.* 2016. Vol. 10 (1). P. 76-97.

9. Di Donato M., Cernera 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. Vol. 457. P. 35-42.

10. Черниченко І.О., Баленко Н.В., Бабій В.Ф., Литвиченко О.М., Главачек Д.О., Кондратенко О.Є. Захворюваність на рак молочної залози і роль хімічних забруднювачів довкілля (аналіз даних літератури). *Довкілля та здоров'я.* 2019. № 3 (92). С. 52-60.

11. Черниченко І.О., Баленко Н.В., Бабій В.Ф., Литвиченко О.М., Главачек Д.О., Кондратенко О.Є. Захворюваність на рак передміхурової залози і вплив хімічного забруднення навколишнього середовища на її формування. *Довкілля та здоров'я.* 2020. № 1 (94). С. 64-75.

12. Черниченко І.О., Баленко Н.В., Литвиченко О.М., Бабій В.Ф., Главачек Д.О., Кондратенко О.Є. Захворюваність на рак яєчників і вплив на її формування хімічного забруднення навколишнього середовища (аналіз даних літератури). *Довкілля та здоров'я.* 2020. № 2 (95). С. 70-79.

13. Hiatt R.A., Brody J.G. Environmental Determinants of Breast Cancer. *Annual Review of Public Health*. 2018. Vol. 39. P. 113-133.
14. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans : Outdoor air pollution. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2016. Vol. 109. URL : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/mono109.pdf>.
15. NTP. Report on Carcinogens, 14-th Edition. United States National Toxicology Program. Research Triangle Park, NC: 2016. URL: <http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc14>.
16. IARC. Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1-109. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. URL : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphabeticalOrder.pdf> [accessed 13 Dec 2013].
17. Rudel R.A., Ackerman J.M., Attfield K.R., Brody J.G. New exposure biomarkers as tools for breast cancer epidemiology, biomonitoring, and prevention: a systematic approach based on animal evidence. *Environ. Health Perspect.* 2014. Vol. 122 (9). P. 881-895.
18. Сердюк А.М., Белецкая Э.Н., Паранько Н.М., Шматков Г.Г. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин. Днепропетровск : Арт-Пресс, 2004. 148 с.
19. Черниченко І.О., Литвиченко О.М., Баленко Н.В., Соверткова Л.С. Канцерогенні сполуки повітряного середовища та рак щитоподібної залози / за заг. ред. Черниченка І.О. К. : Деркул, 2018. 224 с.
20. White A.J., Chen J., McCullough L.E. et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)-DNA adducts and breast cancer: modification by gene promoter methylation in a population-based study. *Cancer Causes Control*. 2015. Vol. 26 (12). P. 1791-802.
21. Nie J., Beyea J., Bonner M.R. et al. Exposure to traffic emissions throughout life and risk of breast cancer: the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) study. *Cancer Causes Control*. 2007. Vol. 18 (9). P. 947-955.
22. Pan S.Y., Morrison H., Gibbons L. et al. Breast cancer risk associated with residential proximity to industrial plants in Canada. *J. Occup. Environ. Med.* 2011. Vol. 53 (5). P. 522-529.
23. Mordukhovich I., Beyea J., Herring A.H. et al. Polymorphisms in DNA repair genes, traffic-related polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and breast cancer incidence. *Int. J. Cancer*. 2016. Vol. 139 (2). P. 310-321.
24. Liu R., Nelson D.O., Hurley S. et al. Residential exposure to estrogen disrupting hazardous air pollutants and breast cancer risk: the California Teachers Study. *Epidemiology*. 2015. Vol. 26 (3). P. 365-373.
25. 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.
26. Мун С.А., Ларин С.А., Браиловский В.В. и др. Бенз(а)пирен в атмосферном воздухе и онкологическая заболеваемость в Кемерово. *Гигиена и санитария*. 2006. № 4. С. 28-29.
27. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Ricks to Humans, Volume 100 E: Personal Habits and Indoos Combustions. Lyon, France : IARC, 2012. P. 43-319.
28. 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.
29. Vabre P., Gatimel N., Moreau J. et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health*. 2017. Vol. 16 (1). P. 37.
30. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 109: Outdoor air pollution. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2016. URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/mono109.pdf>.
31. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100F: Chemical agents and related occupations. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2012. URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F.pdf>.
32. Andersen Z.J., Stafoggia M., Weinmayr G. et al. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of postmenopausal breast cancer in 15 European cohorts within the ESCAPE project. *Environ. Health Perspect.* 2017. Vol. 125. 107005.
33. Crouse D.L., Goldberg M.S., Ross N.A. et al. Postmenopausal Breast Cancer Is Associated with Exposure to Traffic-Related Air Pollution in Montreal, Canada: A Case-Control Study. *Environ Health Perspect.* 2010. Vol. 118 (11). P. 1578-1583.
34. Музальов В.І., Танжа О.Б., Маковецька Л.І., Михайленко В.М. Порушення про-антиоксидантного балансу як механізм виникнення генотоксичних пошкоджень в організмі за поєднаної дії екзогенних оксидів азоту та малих доз іонізуючої радіації при пухлинному рості. *Довкілля та здоров'я*. 2013. № 4. С. 8-13.
35. Benedetti M., Zona A., Beccaloni E., Carere M., Comba P. et al. Incidence of breast, prostate, testicular, and thyroid cancer in Italian contaminated sites with presence of substances with endocrine disrupting properties. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017. Vol. 14 (4). P. 355-366.
36. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Ricks to Humans, Volume 100C: Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. Lyon, France: IARC, 2012. P. 219-309.
37. Лепьошкіна Т.Р. Навколишнє середовище і репродуктивне здоров'я сільських жінок. *Довкілля та здоров'я*. 2004. 1. С. 76-80.
38. Nasiadek M., Krawczyk T., Sapota A. Tissue levels of cadmium and trace elements in patients with myoma and uter-

ine cancer. *Hum. Exp. Toxicol.* 2005. Vol. 24. 623-630.

39. Jarup L., Akesso, A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009. Vol. 238. P. 201-208.

40. Del Pup L., Mantovani A., Cavaliere C. et al. Carcinogenetic mechanisms of endocrine disruptors in female cancers (Review). *Oncol. Rep.* 2016. Vol. 36 (2). P. 603-12.

42. Garcia E., Hurley S., Nelson D.O. et al. Hazardous air pollutants and breast cancer risk in California teachers: a cohort study. *Environ. Health.* 2015. № 14. P. 14.

43. Zhang X., Ho S.M. Epigenetics Meets Endocrinology. *J Mol Endocrinol.* 2011. Vol. 46 (1). P. 11-32.

#### REFERENCES

1. Madia F., Worth A., Whelan M. and Corvi R. Carcinogenicity Assessment: Addressing the Challenges of Cancer and Chemicals in the Environment. *Environ Int.* 2019 ; 128 : 417-429.

2. 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/>

3. World Cancer Report. Ed. by B.W. Stewart, C.P. Wild. Lyon: JARC Press; 2014 : 630 p.

4. Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E. Flaws J.A., Nadal A. 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.

5. 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.* 2018 ; 160 : 152-182.

6. 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.

7. 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.

8. Hu D.P., Hu W.Y., Xie L., Li Y., Birch L. and Prins G.S. Actions of Estrogenic Endocrine Disrupting Chemicals on Human Prostate Stem/Progenitor Cells and Prostate Carcinogenesis. *The Open Biotechnology Journal.* 2016 ; 10 (1) : 76-97.

9. Di Donato M., Cerneria 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.

10. 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) [Incidence of Breast Cancer and the Role of Chemical Pollutants of the Environment (Analysis of Literary Data)]. *Dovkillia ta zdorovia (Environment & Health).* 2019 ; 3 : 52-60 (in Ukrainian).

11. Chernychenko I.O., Balenko N.V., Lytychenko O.M., Babii V.F., Hlavachek D.O. and Kondratenko O.Ye. Zakhvoriuvanist na rak peredmikhurovoi zalozy i vplyv khimichnoho zabrudnennia navkolyshnoho seredovyschcha na yii formuvannia [The Incidence of Prostate Cancer and the Impact of Chemical Pollution on its Formation]. *Dovkillia ta zdorovia (Environment & Health).* 2020 ; 1 : 64-75 (in Ukrainian).

12. Chernychenko I.O., Balenko N.V., Lytychenko O.M., Babii V.F., Hlavachek D.O. and Kondratenko O.Ye. Zakhvoriuvanist na rak yaiechnykyv i vplyv na yii formuvannia khimichnoho zabrudnennia

navkolyshnoho seredovyschcha (analiz danykh literatury) [The Incidence of Ovarian Cancer and the Impact of Chemical Pollution of the Environment on its Formation (Analysis of Literary Data)]. *Dovkillia ta zdorovia (Environment & Health).* 2020 ; 2 : 70-79 (in Ukrainian).

13. Hiatt R.A. and Brody J.G. Environmental Determinants of Breast Cancer. *Annual Review of Public Health.* 2018 ; 39 : 113-133.

14. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans : Outdoor Air Pollution. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2016 ; 109. URL : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/mono109.pdf>.

15. NTP. Report on Carcinogens, 14-th Edition. United States National Toxicology Program. Research Triangle Park, NC : 2016. URL: <http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc14>.

16. IARC. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-109. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. URL : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>.

17. Rudel R.A., Ackerman J.M., Attfield K.R. and Brody J.G. New Exposure Biomarkers as Tools for Breast Cancer Epidemiology, Biomonitoring and Prevention: a Systematic Approach Based on Animal Evidence. *Environ. Health Perspect.* 2014 ; 122 (9) : 881-895.

18. Serdyuk A.M., Beletskaya E.N., Paranko N.M. and Shmatkov G.G. Tyazhelye metally vneshney sredi i ikh vliyaniye na reproductivnuyu funktsiyu zhenshchin [Heavy Metals of the Environment and their Impact on the Reproductive Women Function]. Dnepropetrovsk : Art-Press; 2004 : 148 p. (in Russian).

19. Chernychenko I.O., Lytychenko O.M., Balenko N.V. and Sovertkova L.S. Kantserohenni spoluky povitrianoho seredovyschcha ta rak shchytopodibnoi zalozy [Carcinogenic Compounds of

- Air Environment and Thyroid Cancer]. Chernychenko I.O. (Ed.). Kyiv : Derkul; 2018: 224 p. (in Ukrainian).
20. White A.J., Chen J., McCullough L.E. et al. Polycyclic Aromatic Hydrocarbon (PAH)-DNA Adducts and Breast Cancer: Modification by Gene Promoter Methylation in a Population-Based Study. *Cancer Causes Control*. 2015; 26 (12) : 1791-802.
21. Nie J., Beyea J., Bonner M.R. et al. Exposure to Traffic Emissions throughout Life and Risk of Breast Cancer: the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study. *Cancer Causes Control*. 2007 ; 18 (9) : 947-955.
22. Pan S.Y., Morrison H., Gibbons L. et al. Breast Cancer Risk Associated with Residential Proximity to Industrial Plants in Canada. *J. Occup. Environ. Med.* 2011 ; 53 (5) : 522-529.
23. Mordukhovich I., Beyea J., Herring A.H. et al. Polymorphisms in DNA Repair Genes, Traffic-Related Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Exposure and Breast Cancer Incidence. *Int. J. Cancer*. 2016 ; 139 (2) : 310-321.
24. Liu R., Nelson D.O., Hurley S. et al. Residential Exposure to Estrogen Disrupting Hazardous Air Pollutants and Breast Cancer Risk: the California Teachers Study. *Epidemiology*. 2015 ; 26 (3) : 365-373.
25. Coglianò V.J., Baan R., Straif K. et al. Preventable Exposures Associated with Human Cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2011 ; 103 (24) : 1827-1839.
26. Mun S.A., Larin S.A., Brailovskiy V.V. et al. Benz(a)piren v atmosfernom vozdukhie i onkologicheskaya zaboilevayemost v Kemerovo [Benz(a)pyrene in Ambient Air and Oncological Morbidity in Kemerovo]. *Gigiena i sanitariia*. 2006 ; 4 : 28-29 (in Russian).
27. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100E: Personal Habits and Indoors Combustions. Lyon, France : IARC; 2012 ; 43-319.
28. 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.
29. Vabre P., Gatimel N., Moreau J. et al. Environmental Pollutants, a Possible Etiology for Premature Ovarian Insufficiency: a Narrative Review of Animal and Human Data. *Environ Health*. 2017 ; 16 (1) : 37.
30. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 109: Outdoor Air Pollution. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016. URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/mono109.pdf>.
31. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100F: Chemical Agents and Related Occupations. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012. URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F.pdf>.
32. Andersen Z.J., Stafoggia M., Weinmayr G. et al. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Incidence of Postmenopausal Breast Cancer in 15 European Cohorts within the ESCAPE Project. *Environ. Health Perspect*. 2017 ; 125 : 107005.
33. Crouse D. L., Goldberg M. S., Ross N. A. et al. Postmenopausal Breast Cancer Is Associated with Exposure to Traffic-Related Air Pollution in Montreal, Canada: A Case-Control Study. *Environ Health Perspect*. 2010 ; 118 (11) : 1578-1583.
34. Muzalov V.I., Tanzha O.B., Makovetska L.I. and Mykhailenko V.M. Porushennia pro-antyoksydantnoho balansu yak mekhanizm vynykennia henotoksychnykh poshkodzhen v orhanizmi za poiednanoi dii ekzohennykh oksydiv azotu ta malykh doz ionizuiuchoi radiatsii pry pukhlynnomu rosti [Violation of Pro-Antioxidant Balance as a Mechanism of Genotoxic Damage in the Organism at the Combined Effect of Exogenous Nitrogen Oxides and Small Doses of Ionizing Radiation during Tumor Growth]. *Dovkillia ta zdorovia. (Environment & Health)*. 2013 ; 4 : 8-13 (in Ukrainian).
35. Benedetti M., Zona A., Beccaloni E., Carere M., Comba P. et al. Incidence of Breast, Prostate, Testicular, and Thyroid Cancer in Italian Contaminated Sites with Presence of Substances with Endocrine Disrupting Properties. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017 ; 14 (4) : 355-366.
36. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100C: Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. Lyon, France: IARC; 2012 : P. 219-309.
37. Leposhkina T.R. Navkolyshnie seredovyshe i reproduktyvne zdorovia silskykh zhinok [Environment and Reproductive Health of Rural Women]. *Dovkillia ta zdorovia. (Environment & Health)*. 2004 ; 1 : 76-80 (in Ukrainian).
38. Nasiadek M., Krawczyk T. and Sapota A. Tissue Levels of Cadmium and Trace Elements in Patients with Myoma and Uterine Cancer. *Hum. Exp. Toxicol*. 2005 ; 24 (12) : 623-630.
39. Jarup L. and Akesso A. Current Status of Cadmium as an Environmental Health Problem. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2009 ; 238 (3) : 201-208.
40. Del Pup L., Mantovani A., Cavaliere C. et al. Carcinogenic Mechanisms of Endocrine Disruptors in Female Cancers (Review). *Oncol. Rep*. 2016 ; 36 (2) : 603-612.
42. Garcia E., Hurley S., Nelson D.O. et al. Hazardous Air Pollutants and Breast Cancer Risk in California Teachers: a Cohort Study. *Environ. Health*. 2015 ; 14 : 14.
43. Zhang X. and Ho S.M. Epigenetics Meets Endocrinology. *J Mol Endocrinol*. 2011 ; 46 (1) : 11-32.

Надійшло до редакції 15.12.2020