

Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н.

Кемеровский государственный медицинский университет,
Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой,
г. Кемерово, Россия

ГОРМОНОПОДОБНЫЕ КСЕНОБИОТИКИ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ. ОБОЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В обзоре проведен анализ публикаций, обнаруженных в результате поиска в информационных базах систем: PubMed, Cochrane, Medscape, Medline, femb, e-library, Российская государственная библиотека (РГБ), посвященных вопросу роли ксенобиотиков в гинекологической патологии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ряд веществ, относящихся к гормоноподобным ксенобиотикам, негативно влияют на репродуктивное здоровье женщин, беременность и исходы родов, увеличивают риск возникновения онкологических заболеваний органов малого таза и молочных желез.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ксенобиотики; бесплодие; рак молочной железы; рак эндометрия; преждевременная овариальная недостаточность; репродуктивная система.

Artymuk N.V., Chervov V.O., Danilova L.N.

Kemerovo State Medical University,
L.A. Reshetova Regional Clinical Perinatal Centre, Kemerovo, Russia

HORMON-LIKE XENOBIOTICS AND GYNECOLOGICAL PROBLEM. LITERATURE REVIEW

The review analyzes the publications found as a result of the search in the information bases of the systems: PubMed, Cochrane, Medscape, Medline, femb, e-library, Russian State Library (RSL), devoted to the role of xenobiotics in gynecological pathology. The obtained results indicate that a number of substances related to hormone-like xenobiotics negatively affect the reproductive health of women, pregnancy and labor outcomes, increase the risk of oncological diseases of the pelvic organs and mammary glands.

KEY WORDS: xenobiotics; infertility; breast cancer; endometrial cancer; premature ovarian failure; reproductive system.

В условиях снижения рождаемости и высоких показателей смертности особую социальную значимость приобретает проблема повышения уровня репродуктивного здоровья женского населения [43]. Репродуктивное здоровье рассматривается как конечный результат влияния социальных, медицинских, экологических и биологических факторов, так как репродуктивная система женщины очень чувствительна к неблагоприятным факторам среды любого происхождения и интенсивности [24].

За последние несколько десятилетий было собрано много доказательств, подтверждающих, что определенные химические, физические и биологические вещества, присутствующие в нашей окружающей среде, оказывают вредное воздействие на здоровье человека, в том числе на процессы репродукции [8].

Промышленные химикаты присутствуют в нашей повседневной жизни и являются повсеместными в пищевых, водных, воздушных и потребительских продуктах. Мировое химическое производство быстро растет в течение последних нескольких десятилетий, с проектной годовой ставкой 3,4 % в увеличении про-

изводства до 2030 года. Из 70000-100000 коммерчески доступных химических веществ, почти 5000 из них производятся в объемах, превышающих один миллион тонн в год [34].

Для человека ксенобиотики относятся к экзогенным факторам, которые при выпуске в окружающую среду могут нанести ущерб здоровью людей и/или окружающей среде. Индустриализация нашего общества максимизирует использование этих веществ и представляет собой реальную проблему для общественного здравоохранения [16].

Ключевым неблагоприятным воздействием на здоровье, вызывающим озабоченность в связи с репродукцией и развитием человека, является способность многих химических веществ пагубно влиять на эндокринную систему, обладая как эстрогеноподобными, так и андрогеноподобными химическими свойствами [45]. Эти химические вещества способны нарушать нормальную регуляцию эндокринной системы организма. Они могут имитировать, блокировать или модулировать синтез, высвобождение, транспортировку, метаболизм и связывание или элиминацию природных гормонов [8].

Среди гормонально активных ксенобиотиков выделяют подгруппу ксеноэстрогенов. Они могут влиять на уровни эндогенных гормонов, либо имитировать действие эстрогена и связываться с различными рецепторами эстрогенов (ER α и/или ER β), которые функционируют как активированные лигандом транс-

Корреспонденцию адресовать:

АРТЫМУК Наталья Владимировна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 52-84-55.
E-mail: roddom_kokb@mail.ru

крипционные факторы и модифицируют характер экспрессии специфических генов-мишеней [6].

Ксеноэстрогены широко используются в сельском хозяйстве, производстве различных материалов, продуктов питания и товаров бытового назначения, таких как смолы, текстиль, пластмассы, косметика. Они могут также возникать как побочные продукты промышленных процессов. Многие ксеноэстрогены являются стойкими органическими загрязнителями (СОЗ) и биоаккумулируются в липидах. Поэтому воздействие этих веществ в популяциях людей в низких дозах является повсеместным, стойким и часто встречается в сложных смесях [45].

В окружающей среде присутствуют сотни ксенобиотиков, обладающих гормональной активностью. Наиболее широко распространенными и представляющими научный интерес являются следующие вещества: фталаты, фенолы, различные пестициды, полициклические ароматические углеводороды, парабены и еще ряд различных химических соединений [8].

Фталаты представляют собой семейство диэфиров фталевой кислоты, обычно используемых в качестве пластификаторов для смягчения и повышения гибкости пластиковых изделий из поливинилхлорида. Фталаты с низкой молекулярной массой используются в продуктах личной гигиены (парфюмерия, косметика) или в качестве упаковочного материала в фармацевтической промышленности. Фталаты с высокой молекулярной массой, как правило, используются в поливинилхлоридных полах и настенных покрытиях, пищевой упаковке и медицинских устройствах. Поскольку эти соединения нековалентно связаны с продуктами, в которых они используются, они могут выщелачивать и загрязнять продукты, обработанные или хранящиеся в пластмассовых изделиях [19].

Фенолы широко распространены в потребительских продуктах, упаковке и косметических продуктах, а также используются в пищевых продуктах и лекарственных средствах [1]. Основной представитель — бисфенол-А (БА), представляет собой ароматическое органическое соединение, которое содержится в пластмассах, используемых для упаковки пищевых продуктов, эпоксидных смол (внутреннее покрытие на металлических контейнерах и баках для напитков) [45]. Бисфенол-А — это один из самых распространенных химических веществ, производимых во всем мире. Основной путь воздействия на человека — это прием пищи и напитков, содержащих БА [1].

Пестициды представляют собой химические соединения, используемые в сельском хозяйстве для борьбы с организмами, которые обладают пагубным

воздействием на сельскохозяйственные культуры. Среди пестицидов наибольший клинический интерес представляют хлорорганические пестициды (ХОП), такие как гексахлорбензол (ГХБ), дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), хлордан и гексахлорциклогексан (ГХГ), из-за их стойкой и биоаккумулятивной природы, гормоноподобных свойств, а также их неблагоприятного воздействия на здоровье человека [45].

Парабены представляют собой семейство сложных эфиров N-гидроксibenзойной кислоты и были впервые введены в середине 1920-х годов в качестве консерванта в фармацевтических продуктах. Сегодня использование парабенов расширилось до косметических средств, продуктов питания и промышленных товаров, что привело к более широкому распространению [3].

Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) представляют собой большую группу органических соединений с двумя или более конденсированными ароматическими кольцами. Эти ксенобиотики не встречаются в окружающей среде в виде отдельных соединений — они всегда состоят из многокомпонентной смеси. Основными источниками этих веществ являются промышленные процессы, связанные со сжиганием нефти и угля (производство кокса, алюминия или переработка каменноугольной смолы), а также сжигание угля и древесины в муниципальном секторе, выхлопные газы различных типов двигателей, особенно дизельных, и табачный дым. ПАУ присутствуют в окружающей среде повсеместно, в атмосферном воздухе, водоемах, почве, осадках, в термически обработанных пищевых продуктах (жареное, выпечка, гриль, курение), а также в фармацевтических продуктах на основе каменноугольной смолы, которые наносят на кожные покровы [14]. Одним из основных представителей ПАУ является бенз[а]пирен. Кроме того, в семейство ПАУ входят диоксины, полихлорированные бифенилы и фураны. Диоксины в основном являются результатом сжигания отходов. Они имеют длительный период полувыведения и накапливаются в окружающей среде, в тканях живых организмов. Полихлорированные бифенилы (ПХБ) представлены в природе в 209 различных изомерах, образующихся в результате сложных промышленных процессов. Они были запрещены с 1970-х годов, но из-за их стабильности в окружающей среде они аккумулируются в жировой ткани, живых организмах и в пищевых продуктах [14].

Кроме того, к гормоноподобным ксенобиотикам относятся перфторированные соединения. Они представляют собой большое количество химических веществ, присутствующих в промышленности и повседневных потребительских продуктах. Этот класс хими-

Сведения об авторах:

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: roddom_kokb@mail.ru

ЧЕРВОВ Виталий Олегович, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: v.chervov@mail.ru

ДАНИЛОВА Лариса Николаевна, зав. гинекологическим отделением, ГАУЗ КО Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой».

ческих соединений очень устойчив к деградации и может сохраняться в окружающей среде и в пищевой цепи. В отдельную группу входят фитоэстрогены — это природные вещества, полученные из растений, которые имеют особенность имитировать действие эстрогенов на их рецепторы. Основными источниками являются изофлавоны, из которых наиболее распространены являются генистеин и лигнаны [45].

В настоящее время описано несколько механизмов, посредством которых гормоноподобные ксенобиотики могут модулировать эндокринную систему и потенциально оказывать вредное воздействие на здоровье человека [8].

Общепринятая парадигма для рецептор-опосредованных ответов включает в себя связывание гормонов с его рецептором на поверхности клетки, в цитоплазме или ядре, за которой следует сложная серия событий, приводящих к изменениям экспрессии генов [2]. Основными ядерными рецепторами, участвующими в действии гормоноподобных ксенобиотиков, являются рецепторы эстрогенов (ER α и ER β), рецепторы прогестерона (PR), рецепторы андрогена (AR), цитоплазматический ариловый углеводородный рецептор (AhR) и прегнан-Х (одиночный ядерный рецептор). AhR перекрестно связывается с ядерными рецепторами стероидов, чтобы инициировать совершенно новые ответы, они могут варьироваться в зависимости от статуса (активированный или нет) ER или AR. Прегнан-Х является специфичной мишенью для некоторых фталатов [4], он действует как «датчик» для регулирования активности лиганда — специфических рецепторов [8].

Таким образом, ксенобиотики могут изменять экспрессию гормональных рецепторов и/или их способность связывать их эндогенные лиганды. Другой механизм характеризуется возможностью определенных ксенобиотиков изменять экспрессию и/или активность ферментов, необходимых для синтеза и/или катаболизма половых стероидов яйчников [2].

Механизм включает ингибирование синтеза гормонов, транспорта или метаболизма и активацию рецептора посредством фосфорилирования рецепторов или высвобождения клеточных комплексов, необходимых для гормонального действия. В случае синтеза гормонов были проведены значительные исследования ингибиторов ароматазы, которые могут предотвратить трансформацию андрогенов в эстрогены через систему цитохрома P450 [30].

Другим многофакторным эффектом гормоноподобных ксенобиотиков является воздействие на гипоталамо-гипофизарную систему. Так, например, происходит подавление синтеза лютеинизирующего гормона, вызванное ингибированием гонадотропного рилизинг гормона (ГнРГ) и пролактина [8].

Некоторые гормоноподобные ксенобиотики могут вызывать эпигенетические изменения, что, в свою очередь, может привести к трансгенерационным эффектам. Эпигенетические изменения описаны как наследственные изменения в экспрессии генов, которые не связаны с изменениями последовательности ДНК. Существует несколько возможных механизмов эпигенетического изменения, включая метилирование остатков цитозина в ДНК, посттрансляционную модификацию гистонов и измененную экспрессию микроРНК. Эпигенетические изменения часто вызывают фенотипические проявления в организме, которые могут появляться сразу или после длительного воздействия ксенобиотиков. Если воздействие гормоноподобных химических веществ происходит в пренатальном периоде развития, с формированием эпигенетических изменений, это может привести к моделированию эпигенома в зародышевой линии, и возможности передавать эти изменения последующим поколениям. Когда влияние ксенобиотиков приводит к эпигенетическим изменениям в постнатальном периоде, изменения внутри индивидуума происходят в соматических клетках и являются перманентными, не передающимися последующим поколениям [38].

В настоящее время активно изучается влияние ксенобиотиков на репродуктивную систему [9, 11, 18, 35, 36, 48, 49]. Яичники являются основными производителями половых стероидных гормонов с помощью комбинированных усилий клеток в тека-клетках и клетках гранулезы в преантральных и антральных фолликулах. Нарушения в синтезе гормонов могут быть вызваны прямым воздействием гормоноподобных ксенобиотиков на клетки гранулезы или тека-клетки или косвенно через факторы, необходимые для производства гормонов, такие как стероидогенные ферменты, что, в свою очередь, приводит к нарушению синтеза половых гормонов [16].

По данным литературы, в экспериментальных исследованиях бисфенол-А (БА) способствовал изменению стероидогенеза в яйчниках у крыс, но направленность эффектов (увеличение или уменьшение) зависела от возраста грызунов и дозы реагента. Пренатальное воздействие БА при высоких дозах увеличивало уровни эстрадиола в сыворотке и уменьшало уровни прогестерона [11].

В других исследованиях на животных выявлена взаимосвязь между нарушением процесса нормального стероидогенеза и воздействием ряда метаболитов фталата, бенз[а]пирена. Так, Xu C. et al. (2010) в своем исследовании выявили, что ди(2-этилгексил)фталат (ДЭГФ) и бенз[а]пирен ингибируют продукцию эстрадиола у крыс [48].

Несколько исследований *in vitro* подтверждают, что гормоноподобные ксенобиотики могут изменять

Information about authors:

ARTYMUК Natalia Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: roddom_kokb@mail.ru

CHERVOV Vitaliy Olegovich, postgraduate student, the department of obstetrics and gynecology N2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: v.chervov@mail.ru

DANILOVA Larisa Nikolaevna, head of the department gynecological of L.A. Reshetova Regional Clinical Perinatal Centre, Kemerovo, Russia.

стероидогенез. В исследованиях на мышинных моделях в культивируемых интактных антральных фолликулах БА и метоксихлор (МОХ) ингибировали продукцию эстрадиола, тестостерона, андростендиона, эстрона, дегидроэпиандростерона и прогестерона [49]. А моно-(2-этилгексил)фталат (МЭГФ), ДЭГФ, полихлорированный дибензодиоксин (ПХДД) и полихлорированный дибензофуран (ПХДФ) ингибировали биосинтез эстрадиола путем снижения уровней стероидогенных ферментов [18].

В подобных исследованиях других авторов МЭГФ увеличивал инактивацию эстрадиола до эстрона в культивированных фолликулах у мышей и ингибировал продукцию эстрадиола в гранулезных клетках человека путем снижения экспрессии ароматазы [36].

Многие исследования также показывают, что ксенобиотики влияют на морфологическую структуру яичников. В одном из исследований было показано, что бензилбутилфталат индуцирует гибель гранулезных клеток человека [9]. По данным другого исследования, в котором использовались вспомогательные репродуктивные технологии с применением экстракорпорального метода оплодотворения, выявлено, что уровень хлорированных бифенилов в образцах фолликулярной жидкости ассоциировался со снижением уровня оплодотворения и снижением вероятности развития ооцитов в высококачественных эмбрионах у женщин [35].

В экспериментальных исследованиях на крысах низкая доза неонатального воздействия БА уменьшала количество всех типов фолликулов и приводила к их атрезии в постнатальном периоде жизни [11, 49]. Delclos K.V. et al. (2014) в своем исследовании показали, что высокие дозы воздействия БА в пренатальном периоде увеличивали частоту кистозной трансформации и уменьшали количество антральных фолликулов [11]. Влияние ДЭГФ в сочетании с бенз[а]пиреном в экспериментах на крысах ассоциировалось с повышенной атрезией и уменьшением числа фолликулов [48]. Схожие результаты были получены при исследовании влияния МОХ и его метаболитов на фолликулярный аппарат грызунов [16].

В исследованиях *in vitro*, как БА, так и МЭГФ и ДЭГФ, ингибировали рост культивируемых антральных фолликулов у исследуемых грызунов и индуцировали атрезии фолликулов [18, 49].

В конечном итоге, по данным многочисленных авторов, воздействие определенных гормоноподобных ксенобиотиков на структуру и функцию яичников может привести к формированию преждевременной недостаточности яичников и ранней менопаузе [16, 17, 40, 42].

Проспективное когортное исследование женщин, проходящих обследование по поводу бесплодия в Масачусетском госпитале (США), показало, что уровень пропила парабена в моче (консервант в продуктах

личной гигиены) был связан с меньшим количеством антральных фолликулов, а также с повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на 3-й день цикла (показатель «старения» яичников) в сравнении с контрольной группой [40]. Схожие данные предоставили Souter I. et al. (2013), где у обследуемых инфертильных женщин выявили связь между более высоким уровнем БА в сыворотке крови и меньшим количеством антральных фолликулов, что указывает на то, что воздействие БА способствовало формированию овариальной недостаточности [42].

В исследовании Grindler N.M. et al. (2015) у женщин с высоким уровнем метаболитов фталата в крови средний возраст наступления менопаузы был достоверно ниже по сравнению с женщинами контрольной группы [17].

В экспериментальных исследованиях, проведенных на животных, воздействие смеси из 13 химических веществ, включая фталаты, пестициды, БА, парабены, МОХ способствовало возникновению раннего репродуктивного старения у крыс [16].

По последним данным, рядом авторов описывается взаимосвязь между снижением фертильности, бесплодием и влиянием ксенобиотиков на организм женщины [7, 28, 33, 44].

Изучение беременных женщин из Польши, Украины и Гренландии показало связь между более высокими уровнями 2,2',4,4',5,5'-гексахлорбифенила и увеличением риска самопроизвольного выкидыша [44].

В африканском перекрестном исследовании 911 женщин, работающих на сельскохозяйственных предприятиях, где использовались различные пестициды, течение первого триместра беременности было связано с повышенным риском невынашивания беременности [33].

В исследовании Caserta D. et al. (2013) показано, что уровни БА были выше у инфертильных женщин по сравнению с контрольной группой [7].

По данным исследования Mahalingaiah S. et al. (2012) высокий уровень гексахлорбензола (ГХБ) значительно увеличивал вероятность нарушения имплантации у 720 женщин, перенесших ЭКО [28].

В совокупности, данные последних исследований убедительно свидетельствуют о том, что ряд ксенобиотиков отрицательно влияет на различные функции яичников, нарушает их морфологическую структуру, процесс стероидогенеза, препятствуя росту фолликулов, способствуют их атрезии и апоптозу, а также способствуют формированию преждевременной недостаточности яичников и ранней менопаузе, что негативно влияет на репродуктивную функцию женщины.

В настоящее время большое количество исследований посвящено влиянию ксенобиотиков на течение беременности и ее исходы [13, 15, 21, 22, 26, 31, 32, 39, 41]. По последним данным литературы,

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

наличие возможных тератогенных свойств ксенобиотиков, а также их воздействие на беременность и внутриутробное развитие плода, является крайне актуальным. В исследовании, проведенном в штате Массачусетс (США), показано, что МЭФ и некоторые метаболиты ДЭГФ были связаны с увеличением вероятности преждевременных родов [15].

Кроме того, в исследовании случай-контроль у 156 женщин с преждевременными родами, по сравнению с 151 женщиной группы контроля, уровни гексахлорциклогексана (ГЦГ) и дихлордифенилдихлорэтиленов (ДДЭ) были значительно выше [32]. Mustafa M.D. et al. (2013) было показано, что наличие полиморфизмов в генотипах CYP1A1m2 и GSTM1 увеличивало риск преждевременных родов, предполагая взаимодействие генов и окружающей среды у беременных женщин [32].

Kadhel P. et al. (2014) проводили исследование в Гваделупе, где при определении концентрации хлордекона в сыворотке крови у 818 беременных женщин была выявлена связь с повышенным риском преждевременных родов [22].

По данным литературы, обнаружена связь бенз[а]-пирена с риском преждевременного разрыва плодных оболочек, где выявлено характерное увеличение соотношений антител IgA-бенз[а]пирен / IgA-прогестерон, IgA-эстрадиол/IgA-прогестерон и IgG-бенз[а]пирен/IgG-прогестерон [13]. А в исследовании Крайльниковой К.С. и соавт. (2012) было доказано, что у беременных женщин в 4 раза возрастают риски возникновения патологии плода, при наличии определенного генотипа и высокого значения соотношений уровней антител IgA-бенз[а]пирен / IgA-прогестерон [26].

В голландском проспективном когортном исследовании авторами была выявлена ассоциация с воздействием метаболитов фталата и снижением роста плода (по фетометрии) во время беременности и уменьшением массы плаценты [41].

В когортном исследовании, проведенном у 11446 женщин во Франции, уровни метаболитов атразина и нитратов были связаны с фетометрией плодов, которые были антропометрически меньше в сравнении с гестационным возрастом [31].

В другом исследовании, проведенном у 2246 женщин-фермеров, использование пестицидного карбарилла было связано с меньшим весом новорожденного [39].

Кроме того, два систематических обзора доказали взаимосвязь воздействия перфтороктановой кислоты (ПФОК) на массу новорожденного — 19,9 г (95% ДИ -29,8; -7,9) [21].

В последние годы активно изучается влияние ксенобиотиков на риск развития эндометриоза [5, 10, 29, 47]. Этиология эндометриоза до настоящего времени не известна. Однако большинством авторов подтверждается, что эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием, а, следовательно, влияние гормоноподобных ксенобиотиков, преимущественно ксеноэстрогенов, может быть одним из факторов патогенеза этого заболевания [8, 16].

В исследовании Buck Louis G.M. et al. (2013) показано, что шесть метаболитов фталата были связаны с 2-кратным увеличением вероятности диагноза эндометриоз [5].

Исследование женщин в возрасте 18-40 лет, подвергшихся лапароскопии, показало значительную связь между высоким содержанием ароматических фунгицидов и повышенным риском эндометриоза [10]. Данные, предоставленные Wang Y. et al. (2010), свидетельствуют о том, что 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*N*-диоксин (ТХДД) увеличивает экспрессию тимуса, экспрессируемого хемокином, и способствует повышению инвазивности стромальных клеток эндометрия, увеличивая экспрессию матричной металлопротеиназы-2 и -9, что, в свою очередь, способствует возникновению и прогрессированию эндометриоза [47].

Кроме того, недавнее исследование Martnez-Zamora M.A. et al. (2015) показало, что общая эквивалентность и концентрации диоксинов и ПХБ были выше у пациентов с глубоким инфильтративным эндометриозом, по сравнению с контрольной группой женщин без эндометриоза [29].

В настоящее время проведено большое количество исследований, изучавших взаимосвязь ксенобиотиков и онкологических заболеваний органов репродуктивной системы [12, 20, 23, 25, 27, 37, 46]. По данным литературы, существуют многочисленные ксенобиотические вещества, которые связаны как с развитием молочной железы, так и повышенным риском развития онкологического процесса в ней [8, 16].

Эпидемиологическое исследование в Чапаевске (Россия), регионе, загрязненном диоксином, показало повышенную смертность от рака молочной железы среди женщин, живущих вблизи химического завода [37].

В недавнем тематическом исследовании изучалась взаимосвязь между концентрациями фталата в моче и раком молочной железы у женщин северной Мексики. Фталаты были обнаружены у 82 % женщин, и концентрации моноэтилфталат (МЭФ) были выше у пациенток с раком молочной железы, чем в контрольных группах. Авторы пришли к выводу, что воздействие диэтилфталата, исходного соединения МЭФ, может быть связано с 2-кратным увеличением риска рака молочной железы [27].

В исследовании, проведенном на животных, показано, что пренатальное воздействие диоксида увеличивает количество химических индуцированных аденокарцином молочной железы у самок крыс [12]. Кроме того, исследование на мышах показало, что пренатальное воздействие ДЕС связано с повышенным риском развития опухолевого роста в молочных железах самок грызунов [23].

По данным литературы, помимо молочной железы, некоторые гормоноподобные ксенобиотики могут способствовать развитию опухолевого процесса в других органах репродуктивной системы женщин [16].

Исследование, проведенное в 2013 году Vieira V.M. et al. (2013), показало, что более высокие уровни перфтороктанового сульфоната (ПФОС) были связаны с риском возникновения рака яичников среди гражд-

дан, живущих вблизи завода по производству тефлона [46].

В исследовании, проведенном Kogevinas M. et al. (1997), показано, что профессиональное воздействие диоксинов было связано с повышенным риском рака эндометрия у женщин, работающих на фабрике по производству пластмассовых изделий [25].

По данным Hiroi H. et al. (2004) установлено, что отсутствуют различия в уровнях сывороточного БА у пациенток с простой гиперплазией эндометрия по сравнению со здоровыми женщинами. Тем не менее, уровни БА были ниже у женщин с аденоматозной гиперплазией, чем у пациенток с раком эндометрия [20].

Таким образом, несмотря на существующие доказательства пагубного влияния различных ксенобиотиков на репродуктивное здоровье женщин, беременность и исходы родов, увеличение рисков возникновения онкологических заболеваний, необходимы новые, более масштабные и клинически значимые исследования по определению воздействия химических веществ на органы и системы женского организма, а также обобщение полученных доказательств. Понимание источников и масштабов воздействия различных ксенобиотиков на окружающую среду и здоровье человека необходимо для разработки комплексных профилактических мер.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) [Accessed May 1, 2015]; Toxicological Profile for Phenol. 2008. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp115.pdf>.
2. Birnbaum LS. The mechanism of dioxin toxicity: relationship to risk assessment. *Environ Health Perspect.* 1994; 102: 157-167.
3. Bledzka D, Gromadzinska J, Wasowicz W. Parabens. From environmental studies to human health. *Environ Int.* 2014; 67: 27-42.
4. Bodwell JE, Kingsley LA, Hamilton JW. Arsenic at very low concentrations alters glucocorticoid receptor (GR)-mediated gene activation but not GR-mediated gene repression: complex dose-response effects are closely correlated with levels of activated GR and require a functional GR DNA binding domain. *Chem Res Toxicol.* 2004; 17: 1064-1076.
5. Buck Louis GM, Peterson CM, Chen Z et al. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. *Fertil Steril.* 2013; 100: 162-169.
6. Bulzomi P, Marino M. Environmental endocrine disruptors: Does a sex-related susceptibility exist? *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011; 16: 2478-2498.
7. Caserta D, Bordi G, Ciardo F et al. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29: 444-447.
8. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Human Reproduction Update.* 2008; 14(1): 59-72.
9. Chen HS, Chiang PH, Wang YC et al. Benzyl butyl phthalate induces necrosis by AhR mediation of CYP1B1 expression in human granulosa cells. *Reprod Toxicol.* 2012; 33: 67-75.
10. Cooney MA, Buck Louis GM, Hediger ML, Vexler A, Kostyniak PJ. Organochlorine pesticides and endometriosis. *Reprod Toxicol.* 2010; 30: 365-369.
11. Delclos KB, Camacho L, Lewis SM et al. Toxicity evaluation of bisphenol A administered by gavage to Sprague Dawley rats from gestation day 6 through postnatal day 90. *Toxicol Sci.* 2014; 139: 174-197.
12. Desaulniers D, Leingartner K, Russo J et al. Modulatory effects of neonatal exposure to TCDD, or a mixture of PCBs, p,p'-DDT, and p,p'-DDE, on methylnitrosourea-induced mammary tumor development in the rat. *Environ Health Perspect.* 2001; 109: 739-747.
13. Elizarova NN, Artymuk NV, Polenok EG. Immunological features of women with premature rupture of membranes in 22+0-36+6 weeks of pregnancy. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2017; 2(3): 58-62. Russian (Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Поленок Е.Г. Иммунологические особенности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22+0-36+6 недель беременности // Фундаментальная и клиническая медицина. 2017. Т. 2, № 3. С. 58-62.)
14. Ewa B, Danuta M-S. Polycyclic aromatic hydrocarbons and PAH-related DNA adducts. *Journal of Applied Genetics.* 2017; 58(3): 321-330.
15. Ferguson KK, McElrath TF, Meeker JD. Environmental phthalate exposure and preterm birth. *JAMA Pediatr.* 2014; 168: 61-67.
16. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews.* 2015; 36(6): E1-E150.
17. Grindler NM, Allsworth JE, Macones GA, Kannan K, Roehl KA, Cooper AR. Persistent organic pollutants and early menopause in U.S. women. *PLoSOne.* 2015; 10: e0116057.
18. Gupta RK, Singh JM, Leslie TC, Meachum S, Flaws JA, Yao HH. Di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate inhibit growth and reduce estradiol levels of antral follicles in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010; 242: 224-230.
19. Hauser R, Calafat AM. Phthalates and human health. *Occup Environ Med.* 2005; 62(11): 806-818.
20. Hiroi H, Tsutsumi O, Takeuchi T et al. Differences in serum bisphenol A concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia. *Endocr J.* 2004; 51: 595-600.
21. Johnson PI, Sutton P, Atchley DS et al. The Navigation Guide-evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect.* 2014; 122: 1028-1039.
22. Kadhel P, Monfort C, Costet N et al. Chlordecone exposure, length of gestation, and risk of preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2014; 179: 536-544.
23. Kawaguchi H, Miyoshi N, Miyamoto Y et al. Effects of fetal exposure to diethylstilbestrol on mammary tumorigenesis in rats. *J Vet Med Sci.* 2009; 71: 1599-1608.
24. Kazantseva EV. Influence of anthropogenic chemicals on the course of pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 2013; 2: 18-23. Russian (Казанцева Е.В. Влияние антропогенных химических веществ на течение беременности // Акушерство и гинекология. 2013. № 2. С. 18-23.)
25. Kogevinas M, Becher H, Benn T et al. Cancer mortality in workers exposed to phenoxyherbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. *Am J Epidemiol.* 1997; 145: 1061-1075.
26. Krasilnikova KS, Polenok EG, Anosova TP, Anosov MP, Gordeeva LA, Glushkova OA. Association of the immune response to xeno- and endobiotics and polymorphism of the genes of enzymes of their biotransformation with the onset of congenital malformations of the fetus. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012; 3-2(85): 96-99. Russian (Красильникова К.С., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Аносов М.П., Гордеева Л.А., Глушкова О.А. и др. Ассоциация иммунного ответа на ксено- и эндоботики и полиморфизма генов ферментов их биотрансформации с возникновением врожденных пороков развития плода // Acta Biomedica Scientifica. 2012. № 3-2(85). С. 96-99.)
27. Lopez-Carrillo L, Hernandez-Ramirez RU, Calafat AM et al. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. *Environ Health Perspect.* 2010; 118: 539-544.
28. Mahalingaiah S, Missmer SA, Maity A et al. Association of hexachlorobenzene (HCB), dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) with in vitro fertilization (IVF) outcomes. *Environ Health Perspect.* 2012; 120: 316-320.
29. Martinez-Zamora MA, Mattioli L, Parera J et al. Increased levels of dioxin-like substances in adipose tissue in patients with deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2015; 30: 1059-1068.

30. Matsui K, Nishii S, Oka M. P450 aromatase inhibition assay using a competitive ELISA. *J Pharm Biomed Anal.* 2005; 38: 307-312.
31. Migeot V, Albouy-Llaty M, Carles C et al. Drinking-water exposure to a mixture of nitrate and low-dose atrazine metabolites and small-for-gestational age (SGA) babies: a historic cohort study. *Environ Res.* 2013; 122: 58-64.
32. Mustafa MD, Banerjee BD, Ahmed RS, Tripathi AK, Guleria K. Gene-environment interaction in preterm delivery with special reference to organochlorine pesticides. *Mol Hum Reprod.* 2013; 19: 35-42.
33. Naidoo S, London L, Burdorf A, Naidoo R, Kromhout H. Spontaneous miscarriages and infant deaths among female farmers in rural South Africa. *Scand J Work Environ Health.* 2011; 37: 227-236.
34. OECD. [Accessed May 1, 2015]; OECD Environmental Outlook to 2030. 2008 Available from: http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oe.cd/environment/oe.cd-environmental-outlook-to-2030_9789264040519-en#page1.
35. Petro EM, Leroy JL, Covaci A et al. Endocrine-disrupting chemicals in human follicular fluid impair in vitro oocyte developmental competence. *Hum Reprod.* 2012; 27: 1025-1033.
36. Reinsberg J, Wegener-Topfer P, van der Ven K, van der Ven H, Klingmueller D. Effect of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on steroid production of human granulosa cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009; 239: 116-123.
37. Revich B, Akxel E, Ushakova T et al. Dioxin exposure and public health in Chapaevsk, Russia. *Chemosphere.* 2001; 43: 951-966.
38. Rissman EF, Adli M. Minireview: transgenerational epigenetic inheritance: focus on endocrine disrupting compounds. *Endocrinology.* 2014; 155: 2770-2780.
39. Sathyanarayana S, Basso O, Karr CJ et al. Maternal pesticide use and birth weight in the Agricultural Health Study. *J Agromedicine.* 2010; 15: 127-136.
40. Smith KW, Souter I, Dimitriadis I et al. Urinary paraben concentrations and ovarian aging among women from a fertility center. *Environ Health Perspect.* 2013; 121: 1299-1305.
41. Snijder CA, teVelde E, Roeleveld N, Burdorf A. Occupational exposure to chemical substances and time to pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2012; 18: 284-300.
42. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I et al. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod Toxicol.* 2013; 42: 224-231.
43. Suhih GT, Adamyan LV. Reproductive health care is an important part of healthcare modernization. In: Problems of reproduction. Special issue: materials of the 6th International Congress on Reproductive Medicine, January 17-20, 2012, Moscow. M.: MediaSphere; 2012. S. 5-10. Russian (Сухих Г.Т., Адамьян Л.В. Охрана репродуктивного здоровья – важный раздел модернизации здравоохранения. В сб.: Проблемы репродукции. Специальный выпуск: матер. VI Междунар. конгресса по репрод. медицине, 17-20 января 2012, Москва. М.: МедиаСфера; 2012. С. 5-10.)
44. Toft G, Thulstrup AM, Jonsson BA et al. Fetal loss and maternal serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (p,p'-DDE) exposure: a cohort study in Greenland and two European populations. *Environ Health.* 2010; 9: 22.
45. 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. *Environmental Health.* 2017; 16: 37.
46. Vieira VM, Hoffman K, Shin HM, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T. Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. *Environ Health Perspect.* 2013; 121: 318-323.
47. Wang Y, Yu J, Luo X et al. Abnormal regulation of chemokine TECK and its receptor CCR9 in the endometriotic milieu is involved in pathogenesis of endometriosis by way of enhancing invasiveness of endometrial stromal cells. *Cell Mol Immunol.* 2010; 7: 51-60.
48. Xu C, Chen JA, Qiu Z et al. Ovotoxicity and PPAR-mediated aromatase downregulation in female Sprague-Dawley rats following combined oral exposure to benzo[a]pyrene and di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicol Lett.* 2010; 199: 323-332.
49. Ziv-Gal A, Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Bisphenol A inhibits cultured mouse ovarian follicle growth partially via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *Reprod Toxicol.* 2013; 42: 58-67.

