

Н.Г. Проданчук, член-кор. АМН України¹,
Р.А. Моисеенко, к. м. н², С.В. Гуньков, к. м. н¹

РОЛЬ ОРГАНОХЛОРИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя, г. Киев

²МЗ Украины, г. Киев

Развитие промышленности привело к появлению целого ряда химических соединений, которые в природе не синтезируются и являются только продуктом жизнедеятельности человека. К таким соединениям относят большую группу хлорсодержащих органических соединений в том числе — диоксины, бензофураны и бифенилы. Эти соединения чрезвычайно устойчивы во внешней среде. Они выявляются повсеместно — в воздухе, воде, растениях и животных. Их попадание в организм человека происходит в основном по пищевым цепочкам. Однако существуют и другие пути контактирования человека, например, при попадании на кожные покровы или слизистые, при вдыхании загрязнённого воздуха. При оральном поступлении в организм более 87 % диоксинов всасывается в желудочно-кишечном тракте. За последние 40 лет накоплен большой материал о влиянии органохлоринов на формирование патологии молочной железы. Большинство из них жирорастворимы. Попадая в организм, они накапливаются в тканях с высоким содержанием жира. Поскольку молочная железа окружена жировой клетчаткой, то вполне обоснованным можно считать предположение, что эти соединения будут оказывать негативное влияние на функцию молочной железы. Многие процессы, происходящие в молочной железе, зависят от гормональных воздействий. Диоксины, бифенилы, бензофураны и другие органохлорины способны вызывать эффекты, свойственные гормонам, поэтому эти соединения называют эндокринными дисрапторами (от англ., *disruption* — разрушение). Всё

это делает молочную железу уязвимой к действию органохлоринов.

Первый контакт человека с органохлоринами происходит во внутриутробном периоде. В дальнейшем их поступление происходит в основном алиментарным путём. Попадая в организм ребёнка, при грудном вскармливании от матери, проживающей в неблагоприятной экологической зоне, диоксины оказывают влияние на процессы развития и формирования детей. Изменения могут наблюдаться как в ранние периоды развития, так и на более поздних этапах жизни. В ходе онтогенеза эндокринные дисрапторы постоянно воздействуют на ткань молочной железы, нарушая её закладку, формирование, функцию. Есть убедительные данные, свидетельствующие о том, что нарушение процессов формирования и созревания в молочной железе связаны с изменениями на уровне генома. Эти изменения навсегда остаются в молочной железе и влияют на такую специфическую функцию, как повышенная чувствительность к воздействию канцерогенов и являются одной из причин развития рака [1, 2, 3].

Механизмы формирования патологии молочных желез

Экспериментальные исследования помогают понять изменения, происходящие в молочной железе под воздействием органохлоринов. Предполагается существование различных механизмов повреждающего действия эндокринных дисрапторов на процессы ее формирования.

Особую роль в формировании патологии молочной железы отводят Ah-рецепторной системе. Есть основания полагать, что большинство, если не все эффекты диокси-

нов опосредуются через связывание с цитозольным протеином, известным как арил-углеводородный (Ah) рецептор. Ah рецептор — является частью семейства транскрипционных регуляторов. Полагают, что они контролируют разнообразные эффекты эволюции и физиологии организма, включая нейрогенез, формирование трахеи, слюнных протоков, метаболизм токсинов, суточные ритмы, ответную реакцию на гипоксию, функцию гормональных рецепторов и другие. Показано, что ткань молочной железы содержит множество Ah рецепторов. Активация Ah рецепторов приводит к возникновению дефектов развития молочной железы. Поскольку Ah рецептор и связанный с ним ядерный транслокатор (ARNT) представлены в ткани молочной железы, то вполне очевидно, что инактивация этого протеина приводит к нарушению развития молочной железы и соответственно процессов лактации.

Это предположение подтверждается многочисленными экспериментальными исследованиями. У самок крыс, пренатально экспонированных тетрахлор дибензо-п-диоксином (ТХДД), наблюдалось уменьшение размеров первичных протоков и альвеолярных окончаний в молочной железе. В пубертатном периоде под воздействие ТХДД наблюдалось уменьшение размеров молочных желез и снижение количества терминальных концевых протоков. Кроме того, отмечено снижение числа пролиферирующих клеток, концевых и терминальных протоков и долек в молочной железе.

В других исследованиях экспланты молочной железы подвергались воздействию гормонов, имитирующих беременность. При одномоментном культивировании ткани молочной железы с 2,3,7,8-тетрахлордибензофураном (ТХДФ) наблюдалось замедление развития долек. Таким образом, было показано, что экспонирование органохлоринами может нарушать процессы дифференцировки молочных желез в период беременности. Это приводит к нарушению процессов лактации и уменьшению выживания потомства. Подобные результаты были получены в исследованиях *in vivo*. Беременных мышей, подвергли воздействию ТХДД [4]. Исследование молочной железы, проведенное на 9,

12, и 17 дни беременности и в день родов, показало возникновение тяжёлых дефектов развития. Наблюдалась остановка развития ткани молочной железы, пороки развития протоков, несостоятельность формирования дольчатых и альвеолярных структур. Таким образом, было доказано, что процессы дифференцировки в ткани молочной железы чувствительны к воздействию, вызванному активацией Ah рецепторов.

Другие исследователи склоняются к тому, что эндокринные дисрапторы изменяют работу гормональных сигнальных путей и тем самым нарушают процессы развития нормальных тканей [5]. Было проведено изучение влияния перинатального экспонирования низкими дозами ПХБ (сравнимых с дозами окружающей среды — 25 и 250 нг/кг) на перипубертатное развитие молочных желез. Показано, что экспонирование ПХБ сопровождается увеличением чувствительности молочных желез к эстрогенам у овариэктомированных мышей. В 30-дневном возрасте увеличивается величина и количество терминальных протоков, связанных с протоками желез. Отмечена позитивная корреляция между длиной протоков и временем наступления первого проэструса, которое уменьшалось при увеличении дозы ПХБ. Выявлено также повышение прогестерон позитивных рецепторов в эпителиальных клетках протоков, которые располагались скоплениями, указывая на будущие точки ответвления. Количество боковых ответвлений существенно увеличивалось к 4-х месячному возрасту у мышей, экспонированных 25 ng/kg ПХБ. Авторы приходят к заключению, что пренатальное экспонирование экологически сравнимыми дозами ПХБ приводит к устойчивым изменениям морфогенеза молочных желез. Обращают на себя внимание данные о повышенной плотности терминальных протоков в пубертате, а также повышение числа терминальных окончаний, поскольку именно в этих структурах чаще всего развивается рак молочной железы. Таким образом, было высказано предположение о том, что ПХБ могут оказывать влияние на рост протоков молочной железы, изменяя чувствительность тканей к гормонам и химическим канцерогенам.

Однако, похоже, что не только Ah рецепторная и эндокринная система принимают участие в формировании патологии молочной железы. Было показано, что ТХДД оказывает воздействие на состояние и активность рецепторов эпидермального фактора роста (EGF) в различных тканях у грызунов. Установлено, что рецепторы EGF и их лиганды играют важную роль в развитии и регуляции процессов формирования протоков молочной железы. Локальная регуляция рецепторов EGF посредством Ah рецепторного сигнального пути является ещё одним механизмом, посредством которого диоксины могут нарушать развитие молочных желез. По всей вероятности, в этом процессе принимают участие и другие факторы. В пользу этого предположения говорят данные о комплексном влиянии эстрадиола, IGF-I и прогестерона на морфогенез протоков молочной железы [6].

Нарушение развития молочных желез

В литературе достаточно хорошо описаны вопросы, связанные с влиянием экологических факторов на преждевременное половое созревание. Не вызывает сомнения тот факт, что действие эндокринных дисрапторов приводит к активизации процессов, связанных преждевременным половым созреванием, при этом могут наблюдаться самые разнообразные проявления. Преждевременное развитие молочных желез (преждевременное телархе) — одна из разновидностей преждевременного полового созревания [7].

Целый ряд исследований посвящено детальному обследованию больных с нарушением развития молочных желез и выявлению взаимосвязи с содержанием органохлорин в организме. Так, в Пуэрто-Рико выявлена повышенная частота преждевременного телархе — 8 случаев на 1000 населения. Было доказано, что это не связано с генетическими особенностями населения, поскольку такие изменения наблюдались в различных этнических группах [8]. В связи с этим авторами высказано предположение о том, что наблюдаемые изменения связаны с воздействием различных экологических факторов, таких как загрязнённые продукты питания, отходы, фармацевтические препараты,

пестициды и другие. Такой вывод был сделан после того, как у женщин с преждевременным телархе было выявлено повышенное содержание нестероидных эстрогенов в организме. По мнению авторов, экотоксиканты обладают эстрогенными свойствами, кумулируются в организме и провоцируют преждевременный рост молочных желез.

В исследовании, проведенном в Бельгии, было показано, что преждевременное телархе и половое созревание очень часто наблюдается у детей, иммигрировавших из развивающихся стран, где имеется высокий уровень экспонирования органохлоринами. У обследованных детей выявлены высокие концентрации органохлорин в крови. Повышенное содержание бифенилов ассоциировалось с интенсивным ростом лобковых волос. Дальнейшие исследования показали, что в группу риска попадают не только девушки с преждевременным телархе, но и те, у кого наблюдается задержка развития молочных желез. Было проведено обследование трех групп школьников. Первые две группы проживали около мусоросжигательных заводов, третья — в чистой зоне. У девушек, проживающих вблизи мусоросжигательных заводов, определялась более высокая концентрация диоксинов, которая в 2 раза превышала контрольные значения. У них отмечено отставание в развитии груди. У девушек с высоким уровнем диоксинов в большинстве случаев выявлена В3-4 стадия по Таннеру, в то время как в контрольной группе девочек отмечена — В5 стадия развития молочных желез. Наблюдаемое замедление развития молочных желез объяснялось свойством диоксинов, как эндокринного дисраптора, вызывающего замедление развития молочных желез.

Полученные результаты исследователи связывают с разнонаправленными гормональными эффектами диоксинов и бифенилов. Диоксины проявляют свойства антиэстрогенов, а бифенилы — андрогенов. Развитие молочных желез требует стимуляции эстрогенов, а рост волос ассоциируется с андрогенным воздействием [9]. Таким образом, направленность воздействия экотоксикантов во многом будет зависеть от состава веществ, воздействующих на организм.

В Нью-Йорке проведено изучение пубертатного развития девушек. Определяли связь степени пубертатного развития с содержанием гормонально активных соединений в организме. Три фитоэстрогена и бифенол А определяли в моче. В плазме крови определяли ДДЕ, ПХБ и свинец — в крови. Известно, что фитоэстрогены — изофлавоны генистеин и даидзеин имеют структурное сходство с ПХБ и ПХДД, что позволяет им взаимодействовать с рецепторами эстрогенов и проявлять эстрогенную активность. С другой стороны, данные соединения ингибируют протеинкиназу С и все тирозиновые протеинкиназы, тормозя тем самым пролиферацию клеток. Развитие груди соответствующее возрасту наблюдали у 53 % девушек. Содержание ДДЕ, свинца и фитоэстрогенов не зависело от стадии развития груди. Концентрация фитоэстрогенов была ниже у девушек с развитой грудью. Развитие груди строго коррелировало с индексом массы тела. Задержка развития молочных желез была отмечена среди группы девушек с индексом массы тела средним или ниже среднего на фоне высокого или умеренного уровня экспонирования генистеином и даидзеином соответственно. Уровень развития молочных желез отставал у девушек с высоким индексом массы тела и высоким содержанием энтеролактона в моче. ПХБ не оказывал влияние на развитие молочной железы, но у девушек с индексом массы тела ниже среднего и средними уровнями ПХБ имело место снижение риска преждевременного телархе. Авторы приходят к выводу, что фитоэстрогены и ПХБ могут нарушать задержку развития молочной железы особенно при сочетании с высоким индексом массы тела [10].

Исследование, проведенное в Северной Каролине, было посвящено определению взаимосвязи между накоплением в организме ДДЕ и временем наступления полового созревания. Исследовали концентрацию ДДЕ в сыворотке крови у матери, в пуповинной крови и в плаценте (средние показатели внутриутробного экспонирования). Кроме того, определяли содержание ДДЕ в грудном молоке (лактационное экспонирование). Половое созревание у девушек определяли по стадиям

Таннера, возрасту менархе. У мальчиков время полового созревания не зависело от внутриутробного или лактационного экспонирования ДДЕ. У девочек также не выявлено изменений в возрасте наступления менархе. Однако более высокие концентрации ДДЕ вследствие внутриутробного или лактационного экспонирования коррелировали с ранним созреванием молочных желез.

Под воздействием неблагоприятных экологических факторов может наблюдаться не только изменение времени созревания молочных желез, но их строение. В Мексике было проведено обследование девушек из 2-х регионов. В равнинной части страны развито сельскохозяйственное производство, широко применяются пестициды, другой регион — горный, где в основном занимаются животноводством. Установлено, что в районе интенсивного применения пестицидов, наблюдались изменения архитектоники молочной железы, размеры полей молочной железы были больше, чем у жителей горных районов. Однако изучение структуры железы показало, что у жителей чистых районов, имело место пропорциональное развитие жировой и железистой ткани. У девушек из районов с интенсивным ведением сельского хозяйства отмечено преобладание жировой ткани, а у 18,5% девушек — железистая ткань вообще не определялась пальпаторно. Было высказано предположение о том, что нарушение структуры молочной железы может быть одной из причин сокращения длительности грудного вскармливания.

Полученные результаты свидетельствуют, что органохлорины нарушают нормальные процессы развития молочных желез. Частично объяснить происходящие изменения помогают исследования, которые показали, что органохлорины могут влиять на метаболизм гормонов, меняя соотношение эстрогенов и андрогенов. Сравнительно недавно было показано наличие генетически обусловленного полиморфизма цитохрома P450. Цитохром P450 и связанные с ним протеины принимают участие в метаболизме гормонов и экотоксикантов. Установлена связь цитохромных протеинов с риском возникновения преждевременного полового созревания

[11]. Высказано предположение, что экотоксиканты могут нарушать генетически обусловленные процессы метаболизма и тем самым способствовать нарушению процессов созревания молочных желез.

Таким образом, существуют убедительные данные, свидетельствующие о том, что изменение времени наступления телархе может быть вызвано воздействием экотоксикантов. По всей вероятности, органохлорины могут реализовывать свои эффекты за счёт изменения функции Ah-рецепторной, эндокринной системы, нарушения метаболизма, а также за счёт изменения генетически детерминированных процессов.

Критические периоды развития молочных желез

Основываясь на многочисленных экспериментальных и клинических наблюдениях, было предложено выделить 3 критические фазы развития молочной железы (см. рисунок №1). Нарушение процессов закладки и формирования приводит к возникновению патологии молочной железы [12].

Первый период — это пренатальное развитие эпителия молочной железы, эпителиальных ростков с формированием уплотнений эпидермиса (формируются первичные протоки и соски). Эпителиальные уплотнения молочной железы способны реагировать на получаемые сигналы из окружающей жировой клетчатки. Первичные протоки формируются путём разрастания в виде тяжей, распространяющихся в подлежащую соединительную ткань. Воздействие внешних факторов в этом периоде развития может вызвать нарушение последовательности развития или формирования железистой структуры молочной железы. Происходящие процессы сопровождаются изменением количества первичных протоков, возникновением закрытых протоков или формированием патологии соска и ареолы.

Следующий критический период в развитии молочной железы соответствует перипубертатному периоду. Этот период развития длится у грызунов несколько недель, у девочек — около года. В этом периоде происходит дифференцировка паренхимы молочной железы, развиваются дольчато-альвеолярные струк-

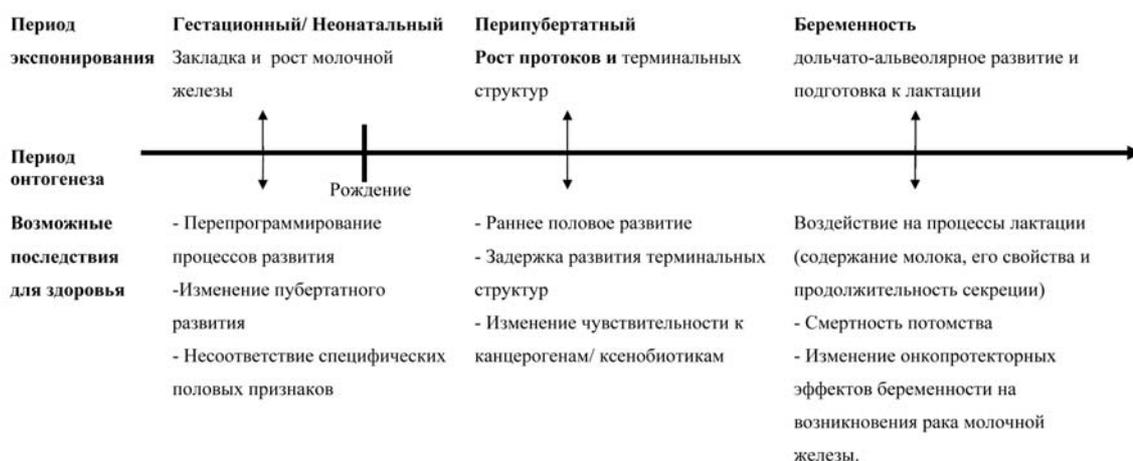


Рис. 1 График опасных критических периодов в развитии молочной железы. Данные периоды показаны на примере грызунов

туры, которые содержат молозиво (стадия конечной везикулы). В это время у человека происходит четырехкратное увеличение массы молочной железы и развивается сосково-альвеолярный комплекс, который становится пигментированным. Происходящие изменения сопровождаются активацией пролиферативных процессов терминальных структур по всей железе. Некоторыми исследованиями было показано, что эти терминальные структуры чувствительны к химическим соединениям. Под воздействием органохлоринов может происходить ранняя дифференцировка терминальных структур. Полагают, что именно патология терминальных протоков лежит в основе возникновения мастопатии и рака молочной железы.

Во время беременности молочная железа проходит третий критический период своего развития. Фактически это период окончательного созревания молочной железы. В третьем периоде происходит подготовка молочной железы к лактации. Воздействие диоксинов в этом периоде приводит к нарушению процессов лактации.

Таким образом, в ходе онтогенеза существуют критические периоды развития молочных желез. Воздействие различных экотоксикантов в критическом периоде вызывает морфологические изменения в молочной железе, которые могут проявиться через многие годы.

Нарушение длительности лактации

Многими исследователями было показано, что грудное молоко содержит огромное количество соеди-

нений различных классов, которые обладают свойствами эндокринных дисрапторов. Исследователи многих стран обратили внимание на снижение длительности лактации под воздействием экологических токсикантов. Так, например, у населения занимающегося рыбным промыслом на озере Мичиган, было проведено исследование содержания ДДЕ и ПХБ в сыворотке. Определяли взаимосвязь между концентрациями ДДЕ и ПХБ и характеристиками грудного вскармливания. Длительность кормления была короче (13 недель по сравнению с контролем — 21,7 недель) у женщин с высокими концентрациями ДДЕ. Между тем, не выявлено взаимосвязи между концентрациями ПХБ и длительностью грудного вскармливания [13].

В исследовании, проведенном в Северной Каролине, было показано, что увеличение сывороточных концентраций ПХБ и ДДЕ приводит к уменьшению длительности периода лактации. При этом длительность кормления зависела от уровня органохлоринов. Подобные изменения были отмечены и в исследованиях, проведенных в северной Мексике. У женщин с низкими концентрациями ДДЕ длительность кормления грудью в среднем составляла — 7,5 мес. При высоком содержании ДДЕ кормление грудью длилось около 3-х месяцев.

Существуют различные мнения относительно того, что является причиной укорочения сроков лактации. Полагают, что в основе ингибирующего влияния ДДЕ лежит повышение содержания эстрогенов в организме, которые, как известно,

препятствуют процессам лактации [8]. Было высказано предположение о возможном взаимодействии ДДЕ и его метаболитов с рецепторами гормонов, регулирующих лактацию. Однако это предположение не подтвердилось после изучения длительности лактации у девушек, получавших в период пубертата высокие дозы эстрогенов с целью торможения роста. Показано, что у этих девушек длительность лактации не менялась по сравнению с контролем. Таким образом, было показано, что пубертатное воздействие эстрогенов не влияет на процессы лактации. С другой стороны, это может свидетельствовать о возможном участии Ah-рецепторной системы в формировании патологии репродуктивной системы.

Весьма правдоподобными выглядят и предположения о нарушении процессов формирования молочных желез на ранних этапах развития, в результате чего нарушаются процессы лактации. Это было подтверждено клиническими наблюдениями — изменялась морфологическая структура молочной железы у женщин, проживающих в районе интенсивного применения пестицидов.

Доброкачественные заболевания молочной железы

Доброкачественные заболевания молочной железы относятся к предраковым заболеваниям. В большинстве случаев их возникновение связано с нарушением гормонального баланса в организме, поэтому их называют дисгормональными заболеваниями молочных желез. В предыдущих разделах мы рассмотрели

роль экотоксикантов в нарушении процессов развития молочной железы. Было показано, что нарушение развития молочных желез сопровождается изменениями, которые в период последующей жизни могут вызывать возникновение неопластических процессов.

В Индии проводили исследования по изучению взаимосвязи между содержанием ДДТ в организме и возникновением рака молочной железы. ДДТ определяли в крови, удаленной опухоли из молочной железы и окружающей жировой ткани. В качестве контроля использовали материал, полученный от женщин с доброкачественными новообразованиями. Было выявлено статистически недостоверное повышение уровня ДДТ в крови у женщин с раком молочной железы. Общее содержание ДДТ в опухолевой ткани и жировой клетчатке было выше у женщин с доброкачественными изменениями в молочной железе. Однако изменения также не носили статистически достоверный характер. Авторы приходят к выводу об отсутствии взаимосвязи между содержанием ДДТ и риском развития рака молочной железы [14]. Примерно такие же выводы были сделаны после определения концентрации ДДТ, ДДЕ, ГХБ, α -, β -, и γ -гексахлорциклопексан (ГХЦГ), а также ПХБ (28, 31, 49, 52, 101, 105, 118, 138, 153, 156, 170, и 180) в жировой ткани у женщин с раком молочной железы (РМЖ). Контролем служили 20 женщин с мастопатией. Высокие концентрации ДДТ, ДДЕ, ГХБ, а также ПХБ (118, 138, 153, и 180) наблюдались в тканях у женщин с РМЖ. В раковых тканях концентрация ДДЕ была выше на 62 %, а ПХБ № 118 — на 25 %. Концентрация β — ГХЦГ, ПХБ (156 и 170) была несколько ниже в раковой ткани по сравнению с контролем. Такие соединения, как ПХБ (105 и 149) и γ -ГХЦГ определялись только в индивидуальных образцах, а ПХБ конгенеры № 28, 31, 49, 52 и 101, как и α — ГХЦГ вообще не выявлены. Был сделан вывод, что возникновение мастопатии или рака молочной железы не связано с возрастом или концентрациями органохлоринов. Однако следует учесть, что диффузная или очаговая форма мастопатии является начальным фоном для возникновения рака молочной. Факти-

чески в упомянутых работах проводилось сравнение между началом и кульминацией развития неопластического процесса в молочной железе. Поэтому отсутствие статистически достоверных изменений, по нашему мнению, является вполне закономерным.

Наличие кистозной формы мастопатии в 2-4 раза увеличивает риск рака молочной железы. Жидкость внутри кист при кистозных формах мастопатии представляет собой смесь различных соединений и даёт представление о содержании различных веществ в молочной железе. Было показано, что ПХБ и ДДЕ присутствуют в жидкости кист молочной железы и контактируют с эпителием проток молочной железы. Концентрация этих соединений в кистозной жидкости отображает уровень содержания органохлоринов в крови. Таким образом, есть основания полагать, что указанные соединения могут принимать участие в возникновении предраковых и раковых заболеваний молочной железы.

В последние годы появилось много работ, посвящённых изучению влияния экотоксикантов на генетические механизмы регуляции. Разнообразные повреждения ДНК могут возникать спонтанно либо под действием внешних факторов. ДНК играет важную роль в поддержании высокоэффективных способов репарации. Нормальное функционирование репаративной системы помогает нивелировать последствия токсического воздействия на организм. Показано, что под воздействием токсических соединений наблюдается снижение репаративной способности ДНК. Недостаточность репарации ДНК может быть причиной возникновения мастопатии, а в дальнейшем и рака молочной железы. В Штате Вашингтон была исследована взаимосвязь аллельных вариаций генов репарации ДНК и возникновением мастопатии. Показано, что варианты аллелей XRCC1 Arg(194)Trp (rs1799782) и ERCC4 Arg(415)Gln (rs1800067) ассоциировались с наличием мастопатии. Вариант аллели ERCC4 выявлялся у женщин с отягощённым наследственным анамнезом в отношении рака молочной железы. Данное исследование показало, что гены репарации ДНК причастны к возникновению мастопатии и могут

служить маркером высокого риска рака молочной железы [15].

Таким образом, есть основания полагать, что экотоксиканты могут оказывать влияние на возникновение доброкачественных заболеваний молочной железы. Генетически обусловленное снижение репаративной способности в сочетании с воздействием токсических факторов, по всей вероятности, повышает риск активации неопластических процессов в молочной железе.

Рак молочной железы

Пристальное внимание многих исследователей сосредоточено на процессах малигнизации, в частности на случаях рака молочной железы. Впервые хлорорганические соединения были выявлены в опухолевых тканях молочной железы в 1976 году. Тогда было высказано предположение о возможном участии органохлоринов в возникновении опухолевых заболеваний. В дальнейшем это предположение подтвердилось после выявления канцерогенных и слабых гормонально подобных свойств многих органохлоринов, включая ДДЕ, диелдрин и эндосульфат, а также большинство ПХБФ и в частности их гидроксированные метаболиты. Кроме того, была установлена взаимосвязь между большими выбросами этих соединений в окружающую среду и повышением частоты случаев заболевания раком молочной железы в различных частях света.

Исследования последних лет показали, что многие лиганды Ah рецепторов являются эндокринными дисрапторами и канцерогенами. Ткань молочной железы является мишенью для диоксинов и других AhR лиганд. Неадекватная активация AhR в эмбриональном периоде приводит к возникновению дефектов развития молочной железы, которые проявляются в периоде половой зрелости и сопровождаются образованием опухолей.

Дальнейшие наблюдения показали, что органохлорины способны индуцировать метаболическую активность некоторых соединений. Реализация этих эффектов осуществляется посредством системы цитохромов P450, которая обеспечивает конверсию эстрадиола в два основных метаболита: 16 α -гидроксиэстрон (16 α -OHE1) и 2-гидроксиэстрон (2-OHE1). Как известно, 16 α -

ОНЕ1 вызывает активизацию пролиферативных процессов и способствует развитию рака молочной железы, а 2-ОНЕ1 обладает слабой эстрогенной активностью и не имеет генотоксических свойств. На примере ДДТ было показано, что данный пестицид обладает эстрогенными свойствами. Под воздействием ДДТ наблюдается увеличение содержания 16 α -ОНЕ1 и снижение уровня 2-ОНЕ1.

При определении взаимосвязи экспонирования органохлоринами с риском возникновения развития рака молочной железы исследователи не редко получали неоднозначные и противоречивые результаты. Так, например, проведенные в штате Коннектикут исследования, были посвящены изучению взаимосвязи сывороточных концентраций ПХБ и ДДЕ с риском возникновения рака молочной железы. Полученные результаты не выявили взаимосвязи между сывороточными концентрациями ПХБ, ДДЕ и риском возникновения рака молочной железы. После исследования жировой ткани на содержание ПХБ авторы пришли к такому же выводу том, что экспонирование экологическими концентрациями ПХБ не оказывает существенного влияния на возникновение рака молочной железы. Немного прояснить ситуацию помогли дальнейшие наблюдения. Было проведено изучение генотипов цитохрома P450 1-го типа — CYP1A1. Оказалось, что у женщин с CYP1A1 m2 генотипом наблюдалось достоверное повышение риска возникновения рака молочной железы. Особенно это касалось женщин постменопаузального возраста с высокими уровнями сывороточных концентраций ПХБ. Между тем, у носителей генотипа CYP1A1 m1 и m4 не наблюдалось увеличения риска заболевания раком молочной железы. При этом повышенные концентрации ПХБ не способствовали увеличению риска рака молочной железы. Авторы пришли к заключению, что ПХБ являются мощным индуктором CYP1A1 и генотип CYP1A1 m2 наиболее легко подвергается экспрессии по сравнению с другими CYP1A1 генотипами (CYP1A1 m1 и m4). Повышение активности CYP1A1 m2 приводит к активному образованию большого количества метаболитов, обладающих канцеро-

генными свойствами [16]. Похожие результаты были получены и в других исследованиях. Было также подтверждено существование генетически детерминированных особенностей метаболизма, связанных с CYP1A1. Показано, что высокая концентрация ПХБ может быть причиной рака молочной железы у женщин, которые являются носителями цитохрома CYP1A1- с полиморфизмом в 7 экзоне [17].

Весьма неоднозначные результаты были получены другой группой исследователей, которые, определяли органохлорины: ДДЕ, ДДТ, и ДДД, оксихлордан и трансноахлор, β -ГХЦГ, и гексахлорбензен, ПХБ (74, 99, 118, 138, 146, 153, 156, 167, 170, 172, 178, 180, 183, и 187) в жировой ткани. Хотя исследователи не получили убедительных данных о влиянии экспонирования ДДТ и ПХБ на частоту возникновения рака молочной железы, указанные смеси были оценены соответственно, как "возможные" и "вероятные" канцерогены. Через несколько лет в соавторстве с другими исследователями они проводили определение органохлоринов в крови. После этого было высказано предположение, что повышение риска рака молочной железы может быть связано с воздействием органохлоринов в более раннем возрасте и вызвано определенными изменениями в организме (например, изменением метаболизма). Кроме того, не исключается канцерогенный эффект смесей органохлоринов. Через год исследования были продолжены и проведено раздельное определение уровня органохлоринов, пестицидов и ПХБ в жировой ткани 224 женщин Лонг-Айленда с нематастатическими формами рака. Показано, что высокие уровни ПХБ повышают риск повторения рецидивов [18].

В исследованиях, проведенных недавно, было выявлено, что возникновение рака груди ассоциируется с применением бытовых пестицидов. Показано, что газонные и садовые пестициды могут способствовать возникновению рака молочной железы. Однако не наблюдалось взаимосвязи с длительностью их применения. Весьма слабая взаимосвязь с раком молочной железы или её отсутствие было выявлено для соединений, действующих на паразитов, препаратов от насеко-

мых или блох, вшей, клещей. Таким образом, некоторые пестициды для индивидуального применения могут вызывать рак молочной железы [19].

Исследования, проведенные в Канаде, показали, что гормонально чувствительные формы рака молочной железы ассоциируются с высокими концентрациями ДДЕ в жировой ткани и плазме крови. Однако это не касается гормонально резистентных форм рака молочной железы. В качестве группы контроля были взяты женщины с доброкачественными новообразованиями (липома, аденома). Авторы делают предположение, что экспонирование эстрогеноподобными органохлоринами может провоцировать возникновение гормонально чувствительного рака молочной железы. Кроме того, было показано, что ДДЕ может повышать агрессивность течения этого заболевания.

Достаточно интересными являются сообщения об онкопротекторном действии органохлоринов. В экспериментальном исследовании был показан раково-протекторный эффект низких концентраций ДДТ. Эти результаты были подтверждены в клинических исследованиях. Проведено определение 18 конгенов ПХБ (28, 52, 54, 99, 101, 104, 105, 118, 128, 138, 153, 155, 156, 170, 180, 183, 187 и 201), ДДТ, ДДЕ, β -ГХЦГ, α -хлордана, γ -хлордана, оксихлордана, цис-ноахлора, трансноахлора, алдрина, диэлдрин, эндрин, гептахлорпероксида, гексахлорбензена, и мирекса в жировой ткани. Полученные результаты не подтвердили гипотезы о том, что органохлорины повышают риск возникновения рака молочной железы у постменопаузальных женщин. Более того, высказано предположение, что органохлорины в определяемых концентрациях обладают протекторным эффектом против рака молочной железы. По мнению авторов, это может быть связано со слабой антиэстрогенной активностью или другими эффектами выявленных органохлоринов [20].

Исследования последних лет показали, что органохлорины могут имитировать различные эффекты гормонов. При этом могут наблюдаться как эстрогенные, так и антиэстрогенные эффекты. Более того, изменение процессов метаболизма может вызывать накопление определенных эстрогенных или антиэст-

рогенных метаболитов с более высокой активностью. Например, гидроксированный метаболит — ДДЕ и некоторые ПХБ обладают более сильными эстрогенными или антиэстрогенными свойствами, чем исходные соединения ДДЕ и ПХБ. Показано, что ДДЕ представляет опасность для женщин, получавших заместительную гормональную терапию, а мирекс — для рожавших женщин, которые в своё время не кормили грудью. Увеличение риска рака молочной железы сочеталось с высокими концентрациями этих соединений.

Часть соединений может реализовывать свои эффекты, минуя метаболические превращения. Предполагается, что при этом под влиянием органохлоринов происходит активация пролиферативных процессов в клетках протоков или мутация непосредственно в стволовых клетках. Среди наследственно обусловленных раков молочной железы — 36 % случаев отмечены в возрасте 20-29 лет, и только 1% — после 80 лет. Из 1000 случаев заболевания раком молочной железы только в 6,5 случаях возникновение заболевания связано с наследственно обусловленной мутацией генов. Полагают, что большинство раков молочной железы связаны с приобретенными мутациями, вызванными в том числе воздействием ксеноэстрогенов и других канцерогенов. При этом не исключается роль пренатального импринтинга на распределение цитохромов P450 и других микросомальных, митохондриальных ферментов в тканях, что влияет на особенности формирования метаболических процессов в организме.

Поскольку появились работы о генетически обусловленной предрасположенности к канцерогенным эффектам органохлоринов, была предпринята попытка выявить расовые отличия. Определяли плазменные концентрации ДДЕ, суммарные ПХБ и выясняли их связь с риском возникновения РМЖ у афро-американских и белых женщин. Показано, что увеличение риска возникновения рака молочной железы наблюдается у женщин с высокими уровнями органохлоринов и ПХБ, особенно среди популяции афро-американок [21].

Частое употребление морской рыбы, является одним из источников экспонирования органохлори-

нами. Клинические наблюдения, проведенные в Дании, показали, что частое потребление морской рыбы способствует возникновению рака молочной железы. Следует отметить, что такая взаимосвязь наблюдалась только у женщин с эстроген-положительными формами рака молочной железы, а снижение риска возникновения рака отмечено у женщин с эстроген-негативными опухолями. Высказываются предположения и о том, что увеличению риска рака молочной железы способствует суммирование таких факторов, как экспонирование в комбинации с генетической предрасположенностью, возрастом экспонирования и гормональными факторами.

Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) представил данные о том, что в организме жителей США всех возрастных групп содержится 212 синтетических химических соединений, часть из них подтверждены или предположительно являются канцерогенами [22]. Многие из этих химических соединений обнаружены в крови пуповины новорожденных детей.

На основании многочисленных исследований Фондом по борьбе с раком молочной железы и другими организациями по борьбе с этим заболеванием в 2008 году был представлен отчет по изучению влияния факторов окружающей среды на развитие рака молочной железы. В отчете указаны синтетически химические соединения, которые рассматриваются сегодня в качестве потенциальных активаторов рака молочной железы, как посредством изменения функции гормонов, так и генной экспрессии (см. табл. 2) [23].

Таким образом, хлорорганические соединения являются чрезвычайно токсическими. В организм человека они попадают ещё во внутриутробном периоде, вызывая различные нарушения процессов закладки молочных желез. После рождения организм ребёнка продолжает экспонироваться органохлоринами, которые он получает с молоком матери. Находясь в организме, органохлорины могут имитировать, модулировать действие гормонов, а также оказывать влияние на активность пролиферативных процессов. Именно с эффектами органохлоринов связывают возникновение патологии развития и формирования

молочных желез. Эти изменения сопровождаются нарушением процессов лактации, а в более позднем периоде онтогенеза, являются одним из факторов активизации неопластических процессов в молочной железе. Следует отметить, что в патогенезе развития рака молочной железы, кроме нарушения процессов закладки и формирования, большая роль принадлежит эффектам локальной гиперэстрогении, вызванной накоплением органохлоринов в окружающих тканях. Кроме того, органохлорины могут вызывать целый ряд изменений на генетическом уровне, а также существенно изменять метаболические процессы в тканях.

Результаты исследований

Заболевания молочной железы по распространённости сегодня входят на первое место. К сожалению, до недавнего времени уделялось недостаточно внимания изучению вопроса возможного влияния органохлоринов на возникновение патологии молочной железы. В Украине потенциальными источниками загрязнения населения органохлоринами могут быть прежде всего:

- продукты питания, выращенные в регионах, где активно применяются или ранее применялись хлорсодержащие пестициды, гербициды, инсектициды;
- районы рыбного промысла, особенно в бассейне Чёрного и Азовского морей;
- металлургические комбинаты;
- химические производства, предприятия, интенсивно использующие топливно-смазочные материалы, охлаждающие жидкости, диэлектрики;
- мусоросжигательные заводы (МЗС);
- применяемые в быту и на производстве средства дезинфекции и дезинсекции.

Одним из таких мощных источников выброса органохлоринов в городе Киеве может быть при несоблюдении технологи сжигания отходов мусоросжигательный завод "Энергия", занимающийся переработкой мусора. Завод расположен в Дарницком районе рядом с Харьковским массивом и массивом Осокорки в зоне интенсивного жилищного строительства. Расстояние от источника выброса продуктов горения до ближайших жилых домов — в

Таблица 2

Соединения, причастные к возникновению рака молочной железы

Перечень соединений	IARC*			NTP**		
	Известный канцероген	Возможный канцероген	Вероятный канцероген	Известный канцероген	Предположительно является канцерогеном	Эндокринный дисраптор
Эстрогены и прогестины						
Препараты заместительной гормональной терапии и оральные контрацептивы	X			X		
Диэтилстильбестрол	X			X		
Эстрогены и прогестерон, содержащиеся в средствах личной гигиены	X			X		
Ксеноэстрогены и другие эндокринные дисрапторы						
Диоксины	X			X		X
ДДТ/ДДЕ			X	X		X
Полихлорированные бифенилы		X			X	X
Триазиновые гербициды - Атразин						X
Гептахлор			X			X
Диэлдрин, Алдрин						X
Полициклические ароматические углеводороды (ПАНs)		X			X	X
Активное и пассивное курение	X			X		X
Бифенол А.(BPA)						X
Алкилфенол						X
Металлы	X			X		X
Фталаты						X
Парабены						X
Солнцезащитный крем						X
Стимуляторы роста, используемые в пищевой промышленности						
Рекомбинантный бычий гормон роста/Соматропин						X
Зеранол (Ралгро)						X
Другие группы химических соединений						
Бензен	X			X		
Другие органические растворители		X			X	
Винил хлорид	X			X		
1,3-Бутадиен		X		X		
Этилен Оксид	X			X		
Ароматические амины		X			X	X

* IARC - Международный комитет по контролю за онкологическими заболеваниями (International Agency for Research on Cancer) при Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ);

** NTP - Национальная токсикологическая программа США (National Toxicology Program)

пределах одного километра. К сожалению, среди перечня постоянно контролируемых компонентов отсутствуют такие хлорорганические соединения, как диоксины, ПХБ, ПХДФ, выбросы которых представляют максимальную опасность для окружающей среды и здоровья населения. Перспективы развития подобных технологий сжигания мусора на территории Украины требуют введения постоянного мониторинга за выбросом упомянутых соединений. Зона загрязнения органохлоринами распространяется на 10 километров, а по данным некоторых авторов, диоксиновое загрязнение может наблюдаться даже в радиусе 24 километров от МСЗ.

Исследования, выполненные зарубежными коллегами, показали, что у людей, проживающих в радиусе 2 км, отмечено повышение уровня содержания диоксинов и др. органических токсических веществ в организме.

Нами было проведено изучение статистических показателей патологии молочной железы среди женщин, проживающих в радиусе 1-2 километров от МСЗ. В качестве группы сравнения было проведено изучение частоты патологии молочной железы среди жителей массива, который находится на расстоянии более 20 километров от МСЗ, вдали от предприятий с интенсивным выбросом органических загрязнителей, автомагистралей с интенсивным движением и соседствует с курортной зоной. Статистическая информация была предоставлена отделами статистики территориальных поликлиник, женскими консультациями, центром медицинской статистики города Киева. Относительные показатели рассчитывались на 10 000 женского населения. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Как видно из результатов, представленных в таблице 3, в 2-х километровой зоне вокруг МСЗ значительно чаще наблюдаются доброкачественные заболевания молочной железы. Распространённость доброкачественных заболеваний молочной железы в этом районе выше в 2,5 раза по сравнению со средними городскими показателями и в 4,71 раза по сравнению с группой контроля. Похожие результаты были получены и по показателям заболеваемости, однако изменения были бо-

Таблица 3

Доброкачественные и злокачественные заболевания молочной железы (распространённость (Р) и заболеваемость (З) на 10 000 женского населения)

Нозология/ Район исследования	Доброкачественные заболевания молочной железы		Злокачественные новообразования молочной железы
	Р	З	З
Двухкилометровая зона вокруг МСЗ	453,72	401,24	6,798*
Дезинфекторы	2355,77	—	—
Группа контроля	96,29	32,55	9,494
г. Киев	181,52	68,50	7,39*

* $p > 0,05$ — отличия не достоверны по отношению к контролю

лее выражены. По сравнению со средними городскими показателями заболеваемость была выше в 5,88 раза, а по сравнению с контрольной группой — 12,33 раза.

Мы наблюдали более высокий уровень показателей распространённости и заболеваемости злокачественных новообразований молочной железы в контрольной группе. Однако отличия не нашли статистического подтверждения.

Таким образом, у жителей, проживающих в 2-х километровой зоне, значительно чаще встречаются доброкачественные заболевания молочной железы. Данная патология, как правило, не возникает изолированно, а является отражением дисгормональных и метаболических нарушений в организме. Главная причина возникновения дисгормональных заболеваний молочных желез кроется в нарушении баланса эстрогенов и прогестерона в организме женщины, в результате этого развивается относительная (а позже и абсолютная) гиперэстрогения. Частота малигнизации во многом зависит от активности пролиферативных процессов в молочной железе. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что на фоне диффузных гиперпластических процессов, рак развивается в 2-3 раза чаще, а при локализованных формах мастопатии — в 25-30 раз чаще, чем в интактных молочных железах. При гистологических исследованиях операционного материала почти в 50% случаев выявляется сочетание рака молочной железы с доброкачественными изменениями в молочной железе. Таким образом, есть все основания рассматривать доброкачественные заболевания молочных желез в качестве фонового процесса или началь-

ного этапа возникновения рака молочной железы.

По нашему мнению, проживание вблизи мощного источника загрязнения вызывает определённые изменения в организме, которые способствовали активизации пролиферативных процессов в молочной железе и возникновению доброкачественных новообразований.

Нами было проведено другое исследование по изучению патологии молочной железы у женщин-дезинфекторов, профессионально контактирующих с ядохимикатами. В работе широко применяются разнообразные химические препараты, в том числе и хлорсодержащие. Ранее мы обратили внимание на высокую частоту патологии репродуктивной системы у дезинфекторов по сравнению с женщинами, работающими в других организациях, чья специальность также требует прохождения обязательного ежегодного профосмотра. Нами было обследовано 208 женщин-дезинфекторов. При пальпаторном обследовании молочной железы признаки патологии молочной железы были выявлены у 58 женщин, в 49 случаях диагноз был подтверждён при маммографическом обследовании (у 23% женщин). Поскольку женщины проживали в разных частях города Киева, для сравнения были выбраны показатели распространённости данной патологии на 10 000 населения по г. Киеву. Распространённость доброкачественных заболеваний молочной железы среди женщин-дезинфекторов составила — 2355,76 случаев на 10 000 населения. Это в 13 раз выше, чем средние показатели по г. Киеву.

Таким образом, проведенные исследования подтверждают данные о негативном влиянии экологических факторов на возникновение патоло-

гии молочной железы. Первые изменения происходят ещё в эмбриональном периоде. Проявляются они в виде нарушения процессов закладки молочной железы. Это один из примеров пренатального импринтинга. Есть основания полагать, что именно в этом периоде возникают изменения, которые в последующем вызывают рак молочной железы. В пубертатном периоде наблюдаются изменения, связанные с нарушением процессов развития молочной железы, формирования её структуры.

Молочная железа весьма чувствительна к гормональным воздействиям. Присутствие экологических, токсикологически значимых концентраций эндокринных дисрапторов может способствовать возникновению патологии молочной железы. К сожалению, действующее законодательство весьма либерально с точки зрения строительства жилых домов рядом с такими экологически опасными объектами, как мусоросжигательные заводы, использующие устаревшие технологии. Полное отсутствие мониторинга за выбросом диоксинов, бифенилов, бензофуранов ставит вопрос о возможности эксплуатации таких объектов вблизи населённых пунктов.

Несмотря на тщательный контроль и сертификацию пестицидов, они представляют опасность для здоровья людей. К сожалению, существующие нормативные документы не рассматривают профессиональный контакт с химическими соединениями, как фактор риска возникновения гормонально обусловленных заболеваний репродуктивной системы. К таким заболеваниям можно отнести дисгормональные заболевания молочных желез, эндометриоз, гиперплазию эндометрия, лейомиому, избыточную массу тела и многие другие. Эти заболевания являются начальным звеном в возникновении онкопатологии. В связи с этим нам представляется целесообразным ввести изменения в нормативные документы, регламентирующие порядок проведения медицинских осмотров. Считаем целесообразным включить в перечень обязательных обследований маммографию и ограничить допуск к работе с пестицидами женщин, имеющих патологию молочной железы.

1. Abraham K. Time course of PCDD/PCDF/PCB concentrations in breast — feeding mothers and their infants/ K.Abraham, O. Papke, A. Gross // *Chemosphere.* — 1998. — Vol. 37, №9. — P. 1731-1741.
2. Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа / В.П. Сметанник // *Пинекология.* - 2000. — Т. 2, №5. — С. 133 -136.
3. Проданчук Н.Г. Продукты питания и риск развития интоксикации диоксинами и диоксиноподобными соединениями/ Н.Г.Проданчук, Г.М. Балан // *Проблеми харчування.* — 2005. — №3. — С. 5-18.
4. A Novel Effect of Dioxin: Exposure during Pregnancy Severely Impairs Mammary Gland Differentiation / B.A.Vorderstrasse, S.E.Fenton, A.A. Bohn et al.//*Toxicological Sciences.* — 2004. — Vol.78, № 2.— P.248-257.
5. Perinatal Exposure to Bisphenol-A [Monica Mu oz-de-Toro, Caroline M. Markey, Perinaaz R. Wadia et al.] Alters Peripubertal Mammary Gland Development in Mice/ Mu oz-de-Toro M., Markey C.M., Wadia P.R., et al.//*Endocrinology.* — 2005.— Vol.146, №9. — P.4138-4147.
6. Ruan W. Progesterone stimulates mammary gland ductal morphogenesis by synergizing with and enhancing insulin-like growth factor-I action/W.Ruan, M.E. Monaco, D.L. Kleinberg// *Endocrinology.* — 2005.— Vol.146, № 3. — P.1170-1178.
7. Environmental Factors and Puberty Timing: Expert Panel Research Needs / G.M. Buck Louis, L.E. Gray Jr., M. Marcus [et al] // *Pediatrics.* — 2008. — Vol.121, Suppl. 3. — S192-S207.
8. Female reproductive disorders: the roles of endocrinedisruptingcompounds and developmental timing/D.A. Craen, S.J. Janssen, T.M. Edwards [et al.] // *Fertility and Sterility.*- 2008. — Vol. 90, № 4. — P. 911-940.
9. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides/ M. Krstevska-Konstantinova, C. Charlier, M. Craen [et al.] // *Hum Reprod.* — 2001. — Vol.16, № 5. — P.1020-1026.
10. Environmental exposures and puberty in inner-city girls/M.S. Wolff, J.A. Britton, L. Boguski [et al.]//*Environ. Res.* — 2008. — Vol.107, № 3. — P.393-400.
11. McLachlan J. A. Endocrine disrupters and female reproductive health/ J.A. McLachlan, E. Simpson, M. Martin // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 20, № 1. — P. 63-75.
12. Fenton S. E. Endocrine-Disrupting Compounds and Mammary Gland Development: Early Exposure and Later Life Consequences / S.E. Fenton // *Endocrinology.* — 2006. — Vol.147, Suppl.6. — P.S18-S24.
13. Maternal concentration of dichlorodiphenyl dichloroethylene (DDE) and initiation and duration of breast feeding/W. Karmaus, S. Davis, C. Fussman [et al.]//*Paediatr. Perinat. Epidemiol.* — 2005. — Vol.19, №5. — P. 388-398.
14. Biomonitoring of organochlorines in women with benign and malignant breast disease/ M.K. Siddiqui, M. Anand, P.K. Mehrotra [et al.] // *Environ. Res.* — 2005. — Vol.98, № 2. — P. 250-257.
15. DNA Repair Gene Variants Associated with Benign Breast Disease in High Cancer Risk Women/ T.J. Jorgensen, K.J. Helzlsouer, S.C. Clipp [et al.] // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* — 2009. — Vol.18, № 1.- P.-346-350.
16. Serum Polychlorinated Biphenyls, Cytochrome P-450 1A1 Polymorphisms, and Risk of Breast Cancer in Connecticut Women /Y. Zhang, J.P. Wise, T.R. Holford [et al.] // *American Journal of Epidemiology.* — 2004. — Vol. 160, № 12. — P. 1177-1183
17. Polychlorinated Biphenyls, Cytochrome P450 1A1, and Breast Cancer Risk in the Nurses' Health Study / F. Laden, N. Ishibe, S.E. Hankinson [et al.] // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2002. — Vol.11, № 12. — P.1560-1565.
18. Adipose concentrations of organochlorine compounds and breast cancer recurrence in Long Island, New York/ J.E. Muscat, J.A. Britton, M.V. Djordjevic [et al.]// *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2003. — Vol. 12, № 12. — P.1474-1478.
19. Reported Residential Pesticide Use and Breast Cancer Risk on Long Island, New York/ S.L. Teitelbaum, M.D. Gammon, J.A. Britton [et al.]// *Am. J. Epidemiol.* — 2007. — Vol. 165, № 6. — P. 643-651
20. Adipose Organochlorine Concentrations and Risk of Breast Cancer Among Postmenopausal Danish Women/O. Raaschou-Nielsen, M. Pavuk, A. Leblanc [et al.]//*Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2005. — Vol.14, № 1. — P. 67-74.
21. Dichlorodiphenyldichloroethene, Polychlorinated Biphenyls, and Breast Cancer among African-American and White Women in North Carolina/R. Millikan, E. DeVoto, E.J. Duell [et al.]// *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2000. — Vol.9, № 11. — P.1233-1240.
22. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals 2009 (CDC). — Atlanta, Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, 2009. — 520p.
23. State Of The Evidence: What Is The Connection Between The Environment And Breast Cancer? Fifth edition/Ed. Gray J.A; *Breast Cancer Fund report* — San Francisco, Breast Cancer Fund and Breast Cancer Action, 2008. — 128 p.

М.Г. Проданчук, Р.О. Моїсєнко, С.В. Гуньков

РОЛЬ ОРГАНОХЛОРИНІВ У ФОРМУВАННІ ПАТОЛОГІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Показані можливі механізми впливу органохлоринів на формування патології молочної залози, обговорюються онтогенетичні аспекти цього питання. Розглядаються проблеми грудного вигодовування та патології лактації. Наводяться результати дослідження частоти патології молочної залози у жінок, які проживають поблизу сміттєспалювального заводу, а також у жінок, які професійно контактують з пестицидами.

Ключеві слова: молочна залоза, онтогенез, органохлорини, патологія.

M. G. Prodanchuk, R.A. Moiseenko, S. V. Gun'kov

THE ROLE OF ORGANOCHLORINES IN FORMING OF BREAST PATHOLOGY

The possible mechanisms of influence of organochlorines on forming of breast pathology have been shown; the ontogenetic aspects of this question are being discussed. The research results of prevalence of breast pathology in women who live reside near a waste incinerator and women who have professionally contact with pesticides are presented.

Key words: breast, ontogenesis, organochlorines, pathology.

Надійшла до редакції 03.03.10