

THE INCIDENCE OF BREAST CANCER AND THE ROLE OF ENVIRONMENTAL CHEMICAL POLLUTANTS (LITERARY DATA ANALYSIS)

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

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ І РОЛЬ ХІМІЧНИХ ЗАБРУДНЮВАЧІВ ДОВКІЛЛЯ (АНАЛІЗ ДАНИХ ЛІТЕРАТУРИ)

В

останні десятиріччя в усьому світі реєструється висока частота і тенденція до збільшення захворюваності на гормонозалежні злоякісні пухлини, у т.ч. органів жіночої та чоловічої репродуктивних систем, а також на рак щитоподібної залози [1-5].

Рак молочної залози (PMЗ), за даними ВООЗ/ООН та Міжнародного агентства з вивчення раку (МАВР), ВООЗ, є найбільш частим гормонозалежним злоякісним новоутворенням у жінок і провідною причиною смерті жіночого населення у багатьох країнах світу [1, 2].

Нині доведено, що PMЗ є багатофакторним захворюванням. Суттєве значення у захворюваності на PMЗ відіграє забруднення навколишнього середовища [1-5, 7].

У попередньому огляді [8] нами наведено аналіз літературних джерел з дослідження ролі так званих ендокринних дизрапторів (ЕД), тобто хімічних сполук, які здатні чинити шкідливий вплив на ендокринну систему та належать до стійких органічних забруднень (дихлордифенілтрихлоретан (ДДТ) та інші хлорорганічні пестициди, поліхлоровані біфеніли (ПХБ), діоксини).

Мета даної роботи полягає у з'ясуванні стану наукових досліджень з вивчення можливої ролі у формуванні захворюваності на PMЗ низки інших хімічних ЕД.

Об'єкт та методи дослідження: джерела літератури з досліджуваної проблеми. Використано метод теоретичного аналізу.

**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

Ключові слова:
рак молочної залози,
захворюваність,
хімічне забруднення.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РОЛЬ ХИМИЧЕСКИХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ (АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ)

Черниченко И.А., Баленко Н.В., Литвиченко О.Н., Бабий В.Ф., Главачек Д.А., Кондратенко Е.Е.
ГУ «Институт общественного здоровья им. А.Н. Марзеева НАМН Украины», г. Киев

Обоснование. В настоящее время рак молочной железы является наиболее распространенным гормонозависимым заболеванием раком среди женщин во всем мире. Этиология рака молочной железы многофакторна. Одним из предполагаемых факторов увеличения заболеваемости раком молочной железы являются химические вещества – загрязнители окружающей среды, в том числе повреждающие эндокринную систему – эндокринные дизрапторы (ЭД).

Цель. Анализ литературных данных, касающихся роли загрязнителей окружающей среды различных классов в формировании заболеваемости раком молочной железы.

Результаты. Анализ эпидемиологических исследований, несмотря на относительно небольшое их количество, свидетельствует о связи воздействия исследуемых веществ с повышенным риском развития рака молочной железы у женщин. Причем эти вещества вклю-

чают не только типичные ЭД, но и убиквитарные канцерогены, такие как полициклические ароматические углеводороды, тяжелые металлы, органические растворители (бензол) и другие. При этом было установлено важное значение экспозиции в критические периоды (в утробном, неонатальном и молодом возрасте), когда химические вещества действуют на процессы дифференцировки клеток и развития ткани, что может нарушать развитие ткани молочной железы и приводит к появлению рака молочной железы у взрослых женщин. Важно подчеркнуть, что ЭД действуют на уровне низких доз, а индуцированные эффекты и закономерности их проявления одинаковы у животных и людей. В связи с этим особую тревогу вызывают экспериментально доказанные трансгенерационные эффекты, когда индуцированные ЭД заболевания могут передаваться потомкам. Результаты анализа подтверждают, что риск заболевания раком молочной железы – актуальная экологическая и социальная проблема, требующая дальнейших исследований и решения вопросов защиты населения от вредного воздействия химических загрязнителей окружающей среды.

Ключевые слова: рак молочной железы, заболеваемость, химическое загрязнение окружающей среды.

© Черниченко И.О., Баленко Н.В., Литвиченко О.М., Бабий В.Ф., Главачек Д.О., Кондратенко О.Є. СТАТТЯ, 2019.

кон'югантів. Проте елімінація БФА значно повільніше відбувається в організмі плоду та малих дітей [3]. Водночас спостереження за людьми, які зазнають тривалого впливу БФА, шляхом вимірювання його рівнів у зразках крові, молока, амніотичної рідини та сечі показали більш високі рівні в організмі дорослих, ніж малих дітей, які залежали від характеру харчування [3].

Агенція з охорони навколишнього середовища США (US EPA) класифікувала БФА як одну з найбільш ендокриноактивних сполук на підставі його взаємодії з естрогенними, андрогенними та іншими ядерними рецепторами [7]. БФА зв'язується з обома рецепторами естрогену – α та β , проте активація цих рецепторів залежить від типу клітин та дози БФА [12]. Естрогенні властивості БФА були підтверджені *in vitro*, на що вказує стимуляція проліферації естрогеночутливих клітин РМЗ людини (MCF-7).

У багатьох дослідках на гризунах БФА, при експозиції у чутливі періоди розвитку МЗ (внутрішньоутробному, перед та після пологів), викликає характерні для естрогенів порушення розвитку МЗ, індукує суттєве збільшення передпухлинних уражень МЗ (збільшення кількості зачатків термінальних протоків та гіперплазію епітелію зі збільшенням кількості естроген-рецепторно-позитивних клітин, посилення деревоподібного розгалуження протоків тощо) та розвитку неінвазивного раку у дорослих тварин. Експозиція щурів БФА протягом пубертатного періоду також призвела до порушення розвитку МЗ [3, 4, 7, 12].

Одним з механізмів, що лежить в основі порушення розвитку МЗ за дії БФА у період ембріонального розвитку, є неадекватна реакція МЗ ембріона на дію гормонів внаслідок зв'язування БФА обох рецепторів естрогену у стромальних клітинах залози і порушення взаємодії між строною та епітелієм [4].

У деяких оглядах підкреслено здатність БФА індукувати за дії дуже низьких доз ушкодження МЗ, які не спостерігаються за впливу вищих доз, що демонструє немонотонний

характер залежності «доза-реакція» [3, 7].

Отже, наведені дані експериментів свідчать, що БФА може індукувати широкий спектр ефектів, пов'язаних з розвитком пухлин МЗ, хоча, незважаючи на численні дослідження і беззаперечні докази токсичності БФА для гризунів, механізми його дії залишаються не до кінця зрозумілими [3, 7].

До групи хімічних сполук, які містяться у товарах та виробках широкого вжитку, належать також фталати. Вони використовуються як пластифікатори у виробництві різних продуктів та виробів, у тому числі будівельних матеріалів, медичного обладнання, пакувальних матеріалів для харчових продуктів, як розчинник – у виробках широкого вжитку, у тому числі парфумерних, косметичних тощо. Харчові упаковки, вінілові покриття для підлоги, косметичні та парфумерні вироби – основні джерела впливу на населення [7].

Експериментально доведено ендокриноруйнівні та токсичні ефекти фталатів на розвиток репродуктивної системи самців щурів, а також самиць з порушеннями рівнів гормонів (E2) у період гестації. У щурів та мишей, експонованих під час внутрішньоутробного розвитку та протягом лактації, виявлено порушення розвитку МЗ. Дія фталатів на дорослих щурів викликала зниження рівнів естрадіолу та відсутність овуляції.

В епідеміологічних дослідженнях «випадок-контроль» встановлено зв'язок між рівнями метаболітів фталатів у сечі і збільшенням ризику РМЗ у субгрупі жінок з певним поліморфізмом генів (PPA, R_γ [14], незначне підвищення ризику РМЗ серед чоловіків, пов'язане з професійною експозицією фталатами [15]. Встановлено суттєве підвищення ризику РМЗ і його зв'язок з частим застосуванням протягом життя у родині засобів чищення та освіжувачів повітря, які можуть містити фталати (діетилфталат, діетилгексилфталат) та інші хімічні сполуки [7, 16].

До ендокринних руйнівників належать також нонілфеноли – алкілфенольні сполуки, які широко використовуються як сурфактанти у мийних засобах,

як «інертні» інгредієнти у пестицидах та добавки у деяких пластиках [16].

Засоби чищення, мийні засоби, упаковки для харчових продуктів, косметичні товари та пестициди – основні джерела нонілфенолів [17]. Згідно з рекомендацією US EPA вони були виключені із мийних засобів, також рекомендовано додаткові обмеження щодо їх використання.

В експерименті *in vitro* нонілфеноли проявляють естрогенні властивості та, за впливу у пубертатний період, ушкоджують розвиток МЗ у щурів.

В епідеміологічних дослідженнях було встановлено суттєве збільшення РМЗ серед чоловіків внаслідок професійної експозиції алкілфенолами [15].

До сполук, що входять до складу товарів широкого вжитку, належать і поліфторовані алкільні речовини (ПФАР). Вони містять сотні хімічних сполук з високофторованими вуглеводневими ланцюгами. ПФАР часто використовуються у виробництві нелипких, стійких до забруднення матеріалів для килимів, фурнітури, одягу та кухонного посуду, а також теплозбережних виробів, косметичних змащувальних засобів, фарб та зв'язувальних матеріалів [6, 7].

Населення зазнає впливу цих речовин через споживання забрудненої питної води та харчових продуктів, контакт з різними матеріалами та виробами широкого вжитку. Професійна експозиція можлива у випадках пожежі, у виробництві текстилю, під час переробки продуктів.

Сполуки з більш довгими вуглецевими ланцюгами, як перфтороктанова кислота (ПФОК), було обмежено для використання виробниками, проте використання коротколанцюгових ПФАР продовжує збільшуватися [7]. Багато з цих сполук є стійкими, водорозчинними і можуть стати значними забруднювачами питної води [18]. Найбільш дослідженими представниками цих сполук є перфтороктанова кислота (ПФОК) та перфтороктансульфонова кислота (ПФОС).

ПФОК затримується в організмі, розподіляючись у печінці та крові. Метаболічна трансформація її не відбувається,

THE INCIDENCE OF BREAST CANCER
AND THE ROLE OF ENVIRONMENTAL CHEMICAL
POLLUTANTS (LITERARY DATA ANALYSIS)

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

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

Background: Nowadays, breast cancer is the most common hormone-dependent cancer among women worldwide. Etiology of breast cancer is multifactorial. Chemical substances, contaminating the environment, injury endocrine system (endocrine disruptors (ED)), they are suggested to be one of the factors that increase breast cancer incidence.

Objective: We analyzed the literary data on the role of the environmental pollutants of various classes in the formation of breast cancer incidence.

Results: Despite a small number of the epidemiological studies, their analysis clearly demonstrates the association of the exposure of the studied chemical substances with an increased risk of the development of breast cancer in the women.

Besides, these substances include not only the typical EDs but the ubiquitous carcinogens such as polycyclic aromatic hydrocarbons, heavy metals, organic solutions (benzene), etc. At the same time, significance of chemical exposure was established during critical periods (in utero, neonatal and young age) when the chemicals affect the processes of the differentiation of the cells and the development of tissues that can disturb the development of breast tissues and lead to the beginning of breast cancer in adult women. It is important to emphasize that EDs affect at the level of low doses and the induced effects and patterns of their manifestation are the same in animals and humans. In this regard, the experimentally proved transgeneration effects cause anxiety when the diseases, induced by ED, can be transmitted to the descendants of the next generations. The results of the analysis confirm that breast cancer risk is an actual ecological, hygienic, and social problem that requires the further research and solution of the questions of the protection of the population from harmful effects of chemical environmental pollutants.

Keywords: breast cancer, incidence, environmental chemical pollutions.

напівперіод виведення із організму становить 3-4 роки. Епідеміологічні дослідження показали зв'язок її з розвитком раку нирок та тестикул, імуносупресії [19].

У дослідах на тваринах, крім токсичних уражень печінки та нирок, імуносупресії, за дії ПФОК виявлено також порушення розвитку МЗ [20], яке спостерігалось за дії у дозах, нижчих за дози, що індукували інші ефекти [21].

Щодо дії ПФОС є дані про розвиток пухлин МЗ у щурів за дії низьких доз [22]. В епідеміологічному дослідженні встановлено суттєве збільшення РМЗ у жінок, пов'язане з вмістом у крові перфтороктансульфонаміду (в організмі трансформується у ПФОС) [7].

Привертає увагу ще одна група хімічних сполук, яка може впливати на здоров'я населення через товари широкого вжитку. Вона представлена так званими ретардантами вогню, тобто речовинами, які здатні перешкоджати запалюванню. Це група різних хімічних сполук, які надають товарам та виробам певної стійкості до запалювання і використовуються у виробництві тканин, фурнітури, ізоляційних матеріалів, пластику тощо [7].

Люди зазнають впливу переважно через вдихання пилу або під час безпосереднього контакту, оскільки ці сполуки часто

не зв'язані з їхнім субстратом і легко мігрують у повітря [7].

Експериментально встановлено, що такі сполуки індукують пухлини МЗ у тварин [23]. Разом з тим до Інформаційної системи бази даних з дослідження хімічних канцерогенів їх не внесено як протестованих на канцерогенність [7].

Хоча, за даними огляду [7], епідеміологічні дослідження у Каліфорнії не виявили зв'язку між дією полібромованого дифенілового ефіру (ПБДЕ) і розвитком РМЗ серед жінок, лише у двох дослідженнях, проведених на Алясці серед туземних жінок, встановлено несуттєве збільшення ризику розвитку РМЗ у зв'язку з його експозицією та дією полібромованого біфенілу (ПББ) відповідно. З урахуванням структурної подібності ПББ з поліхлорованими біфенілами припускають, що токсичність його реалізується подібними шляхами [24].

Ароматичні аміни, як компоненти деяких фарб, викликають занепокоєння у зв'язку з виявленою мутагенністю та збільшенням пухлин МЗ у щурів при нашкірних аплікаціях.

Встановлено, що часто використовувана фарба р-фенілендіамін забруднена 4-амінобіфенілом (4-АБФ), відомим канцерогеном групи ароматичних амінів, який індукує рак сечового міхура. У разі підшкірного

введення щурам 4-АБФ викликає також пухлини МЗ [25].

В епідеміологічних дослідженнях, проведених у Фінляндії, виявлено збільшення ризику РМЗ серед жінок, що використовували фарби для волосся. При цьому збільшення захворювань на РМЗ спостерігалось у жінок, які почали користуватися фарбами у віці 20-29 років, але не виявлено при використанні у віці 40 років і пізніше. Зв'язок захворювань на РМЗ з використанням випрямлювачів волосся у дослідженнях серед чорношкірих жінок донині не виявлено.

Низка досліджень була присвячена вивченню впливу на захворюваність на РМЗ забруднень повітря, викидів автотранспорту, поліциклічних ароматичних вуглеводнів (ПАВ).

Забруднюється повітря завислими частинками, металами, токсикантами, у тому числі леткими органічними сполуками, ПАВ та нітро-ПАВ. Останні значною мірою виділяються з викидами дизельних двигунів. МАВР забруднення атмосферного повітря визнає канцерогенним для людей на підставі механізмів, доведених в експериментах на лабораторних тваринах та в епідеміологічних дослідженнях [26].

Серед забруднювачів атмосферного повітря виявлено багато генотоксикантів та спо-

лук з естрогенними і анти-естрогенними властивостями.

За даними аналізу [7], в експериментальних та епідеміологічних дослідженнях доведено, що завислі частинки індукують оксидативний стрес, запалення, що призводять також до порушення окисно-відновних процесів, наслідком яких є утворення вільних радикалів з наступним ушкодженням ДНК, тобто викликають зміни, які можуть сприяти розвитку раку.

ПАВ є найбільш дослідженим компонентом забруднення повітря у зв'язку з РМЗ і містять сотні хімічних сполук та їхніх метаболітів з різною біологічною активністю. МАВР та Національна токсикологічна програма США (NTP) ідентифікували 15 сполук – ПАВ та декілька нітро-ПАВ, які можна вважати канцерогенними для людей [23, 27].

Rudel R.A. et al. [6] ідентифікували 5 ПАВ (бенз(а)пірен, дибенз(а, h)антрацен, дибензо(def, pg)хризен, 3-метилхолантрен, 7,12-диметилбенз(а)антрацен) та 6 нітро-ПАВ (1-нітропірен, 1,3-динітропірен, 1,8-динітропірен, 4-нітропірен, 2-нітрофлуорен, 6-нітрохризен), які специфічно викликають розвиток пухлин МЗ у тварин.

Подібно до поліхлорованих біфенілів (ПХБ) ПАВ проявляють естрогенну та анти-естрогенну активність. Як і ПХБ, багато з них зв'язують арилуглеводневий рецептор (Ah-рецептор), активують цитохром-опосередкований метаболізм ПАВ та утворюють реагуючі з ДНК метаболіти, а також кисневі радикали, які утворюють з ДНК адукти, що, у свою чергу, призводять до утворення генетичних мутацій [27].

Оскільки Ah-рецептор пов'язаний з експресією різних ізомерів цитохрому Р-450 (СYP1A1, СYP1A2, СYP1B1), ризик розвитку РМЗ через дію окремих представників ПАВ залежить від їхньої зв'язувальної афінності до цього рецептора.

Припускається, що анти-естрогенні ефекти виникають внаслідок індукції ПАВ ізомера цитохрому СYP1A1 та створюють перешкоди у перехресних гормональних шляхах Ah-рецептора та естрогенного рецептора (ER). І навпаки, гідроксиметаболіти ПАВ про-

являють естрогенні властивості, як було показано *in vitro* та *in vivo* [28].

ПАВ також здатні активувати цитохром СYP3A4 через рецептор вагітності X(PXR) і таким шляхом також порушувати метаболізм естрогену [29].

Генотоксичні варіанти генів із сім'ї цитохрому та глутатіон-S-трансферази можуть порушувати метаболізм ПАВ. Інші гени, що пов'язані з ДНК-репарацією, промоцією пухлин, апоптозом клітин, можуть викликати каскад явищ на шляхах, які ведуть до розвитку раку. Усі ці порушення у сукупності модифікують реакцію організму у відповідь на дію ПАВ.

Повітряне середовище можуть забруднювати також деякі леткі органічні сполуки, як 1,3-бутадиєн, етиленоксид та бензол, які визнані канцерогенами для людей з чітко доведеною генотоксичністю. У моделях на лабораторних тваринах ці сполуки викликали розвиток пухлин МЗ [23, 26].

За 2006-2016 роки опубліковано близько 50 нових робіт, в яких вивчали зв'язок між захворюваністю РМЗ і дією ПАВ та забруднення атмосферного повітря [7].

Найбільш часто у таких роботах використовували визначення біомаркерів у білих клітинах крові (великих ДНК-адуктів і ПАВ-ДНК адуктів) та сечі (метаболітів ПАВ), які розглядають як свідчення експозиції забруднень ПАВ повітря, харчових продуктів, а також впливу паління тютюну.

Як відомо, ПАВ-ДНК адукти є специфічними ранніми біомаркерами канцерогенного ефекту ПАВ. Водночас великі адукти ДНК є неспецифічними і утворюються внаслідок дії широкого спектра хімічних канцерогенів: ароматичних амінів, гормонів, інших гідрофобних сполук на додаток до дії ПАВ. Адукти у клітинах крові репрезентують експозицію протягом від кількох тижнів до кількох місяців, тоді як метаболіти у сечі відображають експозицію протягом кількох днів.

Декілька досліджень було присвячено вивченню зв'язку з ризиком розвитку РМЗ професійної експозиції ПАВ. Так, дослідження «випадок-контроль», проведені у Канаді [30],

які ґрунтувалися на даних анамнезу трудової діяльності пацієнтів, показало збільшення частоти РМЗ серед жінок у післяменопаузний період і його зв'язок з професійною експозицією ПАВ нафтового походження. Цікаво, що показники були найвищими у жінок, які зазнали експозиції у віці до 36 років порівняно з особами, експонованими у старшому віці. Показники зростали зі збільшенням експозиції на кожні 10 років. Виявлено більш високе зростання частоти ER+/ПР+субтипів РМЗ, ніж ER-/ПР-субтипів. Отже, отримані результати вказують на більшу чутливість до дії ПАВ жінок молодого віку, а домінування гормонально позитивних субтипів пухлин свідчить про роль естрогенних шляхів за впливу ПАВ в їхньому розвитку.

За даними [31], підвищення ризику розвитку РМЗ спостерігалось серед жінок, які зазнали професійного впливу ПАВ нафтових джерел та бензину. В іншій роботі повідомляється про незначне збільшення ризику РМЗ серед жінок у доменопаузний період внаслідок дії ПАВ із викидів дизельних моторів та бензину [32].

Декілька робіт були зосереджені на вивченні зв'язку РМЗ та його субтипів з забрудненням ПАВ атмосферного повітря населених місць. Так, у дослідженні за програмою LIBCSP встановлено зв'язок між дією ПАВ через забруднення викидами сучасного транспорту і суттєве збільшення ризику розвитку ER-/ПР-субтипів РМЗ порівняно з іншими субтипами (90% проти 50%) [33]. Дослідження дев'яти генетичних варіантів генів репарації нуклеотидів показало достовірне збільшення захворювань на РМЗ серед жінок, які мали генотип репарації нуклеотидів XPD (xeroderma pigmentosum group D) у поєднанні з найвищим рівнем експозиції ПАВ транспортних забруднень. Отримані результати узгоджуються з наведеними вище даними інших дослідників про зв'язок генотипу гена репарації XPD з ПАВ-ДНК адуктами і їхній сумісний вплив на розвиток РМЗ [34].

Випадок-контрольне дослідження у Західному Нью-Йорку показало важливе значення

експозиції ПАВ у ранній період життя та менопаузного стану [35]. Більш високий ризик РМЗ спостерігали серед жінок у доменопаузний період, які зазнали експозиції ПАВ викидів транспорту у найвищих концентраціях у період менархе порівняно з дією мінімальних концентрацій. Зростання додаткового ризику РМЗ відзначено також серед жінок у постменопаузний період, яке було пов'язане з дією найвищих концентрацій під час перших пологів. Експозиція у період менархе для цих жінок була невідомою.

В обох випадках зв'язок між розвитком РМЗ у до- та післяменопаузний період і експозицією ПАВ був більш чітким серед жінок, які не палять. Отримані дані підтверджують роль дії ПАВ у ранній період життя на формування захворюваності на РМЗ.

Канадські дослідники встановили підвищення ризику розвитку РМЗ серед жінок у постменопаузний період, які мешкали на відстані 3,2 км від підприємства з очистки нафти та сталеплавильного заводу [36].

У декількох роботах вивчали зв'язок між зростанням розвитку різних субтипів РМЗ і експозицією різних забруднювачів атмосферного повітря.

Так, достовірне додаткове зростання розвитку ЕР- (естроген-рецептор негативного)/ПР- (прогестерон-рецептор негативного) субтипів РМЗ встановлено у випадок-контрольному дослідженні за впливу діоксиду азоту (NO_2) на рівні 5,8 ppb [37].

Водночас у більшості досліджень вплив забруднення повітря оксидами азоту (NO_2 , NO_x), як і завислими частинками різного розміру ($\text{PM}_{2,5}$, PM_{10}), на захворювання на РМЗ не виявлено [7].

Дослідженнями у Каліфорнії встановлено достовірну позитивну асоціацію між розвитком ЕР+ (естроген-рецептор позитивного)/ПР+ (прогестерон-рецептор позитивного) субтипів РМЗ і верхньою квартиллю порівняно з нижчою квартиллю забруднення канцерогенами для МЗ у 1995-2011 роках [38] та суттєве підвищення ризику ЕР-/ПР-пухлин при верхніх порівняно з нижніми квартилями забруд-

нення бензолом, кадмієм, миш'яком [38, 39].

Стосовно бензолу відомо, що він належить до летких органічних розчинників і входить до складу викидів транспортних засобів, а також міститься у бензині. МАВР бензол визнано канцерогеном для людей, який етіологічно пов'язаний з захворюваннями на лейкемію. У лабораторних тварин бензол викликає також пухлини МЗ. За даними різних авторів, бензол може діяти на організм через утворення активних форм кисню (АФК) у процесі метаболізму за участі цитохрому р-450 з наступним uszkodженням ДНК та виникненням мутацій [7, 40]. Показано також його взаємодію з Ah-рецептором, наслідком чого є порушення гормональних шляхів, у тому числі естрогенних. Канцерогенний ефект бензолу залежить від поліморфізму генів ферменту цитохрому.

До агентів, пов'язаних з розвитком РМЗ, належить кадмій (Cd), представник важких металів, визнаний ендокринним руйнівником [1]. МАВР цей метал класифіковано як канцероген для людей, що викликає пухлини легень, нирок та передміхурової залози [41].

За даними огляду [42], кадмій у великих кількостях виявлено у харчових рослинах, зокрема зернових культурах та їхніх продуктах, картоплі, коренеплодах, овочах, продуктах паління тютюну. Вважається, що 80% експозиційного кадмію формується за рахунок його надходження до організму з харчовими продуктами. Під час інгаляції Cd також активно сорбується, і вміст його у крові осіб, що палять, у 4-5 разів вищий, ніж у тих, хто не палить. Вважається, що для жінок Cd більш небезпечний у зв'язку з вищою кумуляцією в організмі внаслідок нижчих рівнів заліза.

Канцерогенний ефект Cd реалізує через декілька механізмів, а саме: порушення експресії генів, пригнічення ДНК-репарації, індукцію оксидативного стресу та пригнічення апоптозу. Як ендокринний руйнівник кадмій може імітувати дію естрогенів і андрогенів, завдяки чому може викликати розвиток естрогенозалежних пухлин – РМЗ та рак ендометрію.

Естрогенні властивості кадмію доведено дослідженнями *in vitro* та *in vivo*, показано його здатність зв'язувати ЕР- α у клітинах МЗ та підвищувати чутливість МЗ до дії інших канцерогенів (диметилбенз(а)антрацену).

В епідеміологічних дослідженнях доведено зв'язок експозиції кадмію зі збільшенням ризику розвитку РМЗ [43]. Роль кадмію, що надходить до організму з харчовими продуктами, у розвитку РМЗ у жінок у постменопаузний період було підтверджено у проспективному дослідженні великої когорти жіночого контингенту (55987 осіб) [44]. При цьому встановлено зв'язок між надходженням кадмію у складі дієти зі збільшенням ризику РМЗ, зокрема з ризиком розвитку пухлин естроген-рецептор позитивного типу.

Нещодавно проведений метааналіз та огляд досліджень на популяційному рівні дозволив авторам зробити висновок про те, що частота РМЗ може бути індикатором ранніх генетичних ефектів серед населення, експонованого кадмієм [45]. Ендокриноурійнівні властивості притаманні також іншим металам – миш'яку, ртуті та свинцю [1]. Проте дані про їхній вплив на розвиток РМЗ на сьогодні відсутні.

Отже, проведений у цій роботі аналіз джерел літератури у сукупності з результатами нашого попереднього огляду [8] свідчить, що великій кількості хімічних сполук притаманна здатність викликати та стимулювати розвиток пухлин МЗ та впливати на ризик РМЗ у людей.

При цьому встановлено, що такі ефекти можуть викликати не тільки типові естрогеноактивні ЕД, а й інші широко розповсюджені у довкіллі хімічні канцерогени: ПАВ, метали, органічні розчинники (бензол) тощо.

Як можна бачити з наведеного аналізу, канцерогенний ефект цих сполук на МЗ може реалізуватися через генетичні та епігенетичні uszkodження, порушення розвитку МЗ та її реагування на вплив гормонів, а також шляхом гормонального стимулювання розвитку пухлин.

Варто зазначити, що експертами МАВР безумовно канце-

рогенними, етіологічно пов'язаними з захворюваннями людей на РМЗ, визнано 6 факторів (х- та γ -випромінювання, алкогольні напої, синтетичний естроген ДЕС, комбіновані естроген-прогестеронові контрацептиви та діоксини), для яких на сьогодні є достатньо доказів, та 3 фактори (етиленоксид, естрогенна менопаузна терапія, паління тютюну, включно пасивне) з обмеженими доказами [41]. На думку деяких фахівців, кількість таких факторів значно більша, що підтверджують експериментальні дані [6, 7].

З гігієнічної точки зору особлива небезпека ЕД полягає в особливостях їхньої дії на організм, які визначають рівень внеску у зростання захворюваності на РМЗ. Основні з них – це експозиція у чутливі періоди розвитку МЗ, ефекти на рівні низьких доз та формування фенотипу захворювань, зокрема онкологічних, які можуть передаватися наступним поколінням.

Таким чином, РМЗ є найбільш частою формою злоякісних пухлин серед жіночого населення, а доведена асоціація його збільшення з впливом хімічного забруднення довкілля в усьому світі дозволяє розглядати ризик розвитку РМЗ як актуальну еколого-гігієнічну та соціальну проблему, яка потребує невідкладного вирішення.

Незважаючи на не до кінця з'ясовані механізми канцерогенезу, індукованого хімічними сполуками у МЗ, накопичені дотепер експериментальні та епідеміологічні дані вже зараз дозволяють розробляти та впроваджувати у практику відповідні заходи з запобігання шкідливому впливу їх на здоров'я населення.

ЛІТЕРАТУРА

1. WHO/UNEP. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals. 2012: An Assessment of the State of the Science Of Endocrine Disruptors Prepared by a Group of Experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO. URL: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
2. World Cancer Report / by ed. B.W. Stewart, C.P. Wild. Lyon : JARC Press, 2014. 630 p.
3. Rochefort H. Endocrine Disruptors (EDs) and Hormone-Dependent Cancers: Correlation or Causal Relationship? *Comptes Rendus Biologies*. 2017. № 340 (9-10). P. 439-445.
4. Wael M. Abdel-Rahman, Yasser M. Moustafa, Bassamat O. Ahmed, Randa M. Mostafa. Endocrine disruptors and breast cancer risk-time to consider the environment. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2012. № 13 (12). P. 5937-5946.
5. Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E. et al. Executive summary to EDC-2: the endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr. Rev*. 2015. № 36 (6). P. 593-602.
6. 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. № 122 (9). P. 881-895.
7. 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. № 160. P. 152-182.
8. Черниченко І.О., Баленко Н.В., Литвиченко О.М., Бабій В.Ф., Главачек Д.О., Кондратенко О.Є. Захворюваність на рак молочної залози і роль стійких хлороорганічних забруднювачів навколишнього середовища (аналіз даних літератури). *Довкілля та здоров'я*. 2019. № 2. С. 53-59.
9. U.S. EPA. Revised Chlorpyrifos Human Health Risk Assessment. Washington D.C. : United States Environmental Protection Agency, 2014. URL: <http://www.regulations.gov> [accessed Docket number EPA-HQ-OPP-2008-0850].
10. U.S. EPA. Malathion: Human Health Draft Risk Assessment for Registration Review. Washington D.C.: United States Environmental Protection Agency, 2016. URL : <https://www3.epa.gov/pesticides/Malathion-Human-Health-Draft-Risk-Assessment-for-Registration-Review.pdf>.
11. Rayner J.L., Enoch R.R., Fenton S.E. Adverse effects of prenatal exposure to atrazine during a critical period of mammary gland growth. *Toxicol. Sci*. 2005. № 87. P. 255-266.
12. 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). P. 334-356.
13. Gibson D.A., Saunders P.T.K. Endocrine disruption of oestrogen action and female reproductive tract cancers. *Endocr.-Relat. Cancer*. 2014. № 21 (2). P. 13-31.
14. Martinez-Nava G.A., Burguete-Garcia A.I., Lopez-Carrillo L. et al. PPARgamma and PPARGC1B polymorphisms modify the association between phthalate metabolites and breast cancer risk. *Biomarkers*. 2013. № 118 (part 2013/07/20). P. 493-501.
15. Villeneuve S., Fevotte J., Anger A. et al. Breast cancer risk by occupation and industry: analysis of the CECILE study, a population-based case-control study in France. *Am. J. Ind. Med*. 2011. № 54. P. 499-509.
16. Dodson R.E., Nishioka M., Standley L.J. et al. Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environ. Health Perspect*. 2012. № 120. P. 935-943.
17. U.S. EPA. Nonylphenol (NP) and nonylphenol ethoxylates (NPEs) action plan. RIN 2070-ZA09]. Washington, DC:United States Environmental Protection Agency, 2010. URL : https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/rin2070-za09_np-npes_action_plan_final_2010-08-09.pdf.
18. Hu X.C., Andrews D.Q., Lindstrom A.B. et al. Detection of Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in U.S. drinking water linked to industrial sites, military fire training areas, and wastewater treatment plants. *Environ. Sci. Technol. Lett*. 2016. № 3. P. 344-350.
19. Barry V., Winquist A., Steenland K. Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ. Health Perspect*. 2013. № 121. P. 1313-1318.
20. Wolf C.J., Schmid J.E., Lau C., Abbott B.D. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARalpha) by perfluoroalkyl acids (PFAAs): further

investigation of C4-C12 compounds. *Reprod. Toxicol.* 2012. № 33. P. 546-551.

21. U.S. EPA. Drinking Water Health Advisory for Perfluorooctanoic Acid (PFOA). EPA 822-R-16-005. Washington, D.C. : United States Environmental Protection Agency, 2016. URL : https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-05/documents/pfoa_health_advisory_final_508.pdf.

22. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on Perfluorooctane Sulfonate (PFOS), Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Their Salts. *The EFSA Journal.* 2008. P. 1-131.

23. NTP. Report on Carcinogens, 14-th Edition. Research Triangle Park, NC: United States National Toxicology Program, 2016. URL : <http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc14> [accessed 08 March 2017].

24. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 107: Polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2016. URL : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol107/mono107.pdf>

25. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, volume 99: Some Aromatic Amines, Organic Dyes, and Related Exposures Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. URL : <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol99/mono99.pdf>.

26. 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>.

27. 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/ClassificationAlphaOrder.pdf>

28. Kummer V., Maskova J., Zraly Z. et al. Estrogenic activity of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons in uterus of immature Wistar rats. *Toxicol*

Lett. 2008. № 180. P. 212-221.

29. Luckert C., Ehlers A., Buhrke T. et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons stimulate human CYP3A4 promoter activity via PXR. *Toxicol Lett.* 2013. № 222. P. 180-188.

30. Labreche F., Goldberg M.S., Valois M.F., Nadon L. Postmenopausal breast cancer and occupational exposures. *Occup. Environ. Med.* 2010. № 67. P. 263-269.

31. Ekenge C.C., Parks C.G., Sandler D.P. Chemical exposures in the workplace and breast cancer risk: a prospective cohort study. *Int. J. Cancer.* 2015. № 137. P. 1765-1774.

32. Rai R., Glass D.C., Heyworth J.S. et al. Occupational exposures to engine exhausts and other PAHs and breast cancer risk: A populationbased case-control study. *Am. J. Ind. Med.* 2016. № 59. P. 437-444.

33. 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. P. 310-321.

34. Terry M.B., Gammon M.D., Zhang F.F. et al. Polymorphism in the DNA repair gene XPD, polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts, cigarette smoking, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004. № 13. P. 2053-2058.

35. 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. P. 947-955.

36. 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. (Part 2011/04/16.). P. 522-529.

37. Reding K.W., Young M.T., Szpiro A.A. et al. Breast cancer risk in relation to ambient air pollution exposure at residences in the sister study cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2015. № 24. P. 1907-1909.

38. 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.

39. 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. P. 365-373.

40. 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>.

41. Cogliano V.J., Baan R., Straif K. et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2011. № 103 (24). P. 1827-1839.

42. Del Pup L., Mantovani A., Cavaliere C. et al. Carcinogenic mechanisms of endocrine disruptors in female cancers (Review). *Oncol. Rep.* 2016. № 36 (2). P. 603-612.

43. McElroy J.A., Shafer M.M., Trentham-Dietz A. et al. Cadmium exposure and breast cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006. № 98. P. 869-873.

44. Julin B., Wolk A., Bergkvist L. et al. Dietary cadmium exposure and risk of postmenopausal breast cancer: A population-based prospective cohort study. *Cancer Res.* 2012. № 72. P. 1459-1466.

45. Rahim F., Jalali A., Tangestani R. Breast cancer frequency and exposure to cadmium: A meta-analysis and systematic review. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013. № 14. P. 4283-4287.

REFERENCES

1. WHO/UNEP. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals. 2012: An Assessment of the State of the Science Of Endocrine Disruptors Prepared by a Group of Experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO. URL: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>

2. Stewart B.W. and Wild C.P. (eds.) World Cancer Report. Lyon : JARC Press; 2014 : 630 p.

3. Rochefort H. *Comptes Rendus Biologies.* 2017; 340 (9-10) : 439-445.

4. Wael M. Abdel-Rahman, Yasser M. Moustafa, Bassamat O. Ahmed and Randa M. Mostafa.

Asian Pac. J. Cancer Prev. 2012 ; 13 (12) : 5937-5946.

5. Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E. et al. *Endocr. Rev.* 2015 ; 36 (6) : 593-602.

6. Rudel R.A., Ackerman J.M., Attfield K.R. and Brody J.G. *Environ. Health Perspect.* 2014 ; 122 (9) : 881-895.

7. Rodgers K.M., Udesky J.O., Rudel R.A. and Brody J.G. *Environ. Res.* 2018 ; 160 : 152-182.

8. Chernychenko I.O., Balenko N.V., Lytychenko O.M., Babii V.F., Hlavachek D.O. and Kondratenko O.Ye. *Dovkillia ta zdorovia.* 2019 ; 2 : 53-59 (in Ukrainian).

9. U.S. EPA. Revised Chlorpyrifos Human Health Risk Assessment. Washington D.C. : United States Environmental Protection Agency; 2014. URL : <http://www.regulations.gov> [accessed Docket number EPA-HQ-OPP-2008-0850].

10. U.S. EPA. Malathion: Human Health Draft Risk Assessment for Registration Review. Washington D.C. : United States Environmental Protection Agency; 2016. URL : <https://www3.epa.gov/pesticides/Malathion-Human-Health-Draft-Risk-Assessment-for-Registration-Review.pdf>.

11. Rayner J.L., Enoch R.R. and Fenton S.E. *Toxicol. Sci.* 2005 ; 87 : 255-266.

12. Mallozzi M., Leone C., Manurita F. et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017 ; 14 (3) : 334-356.

13. Gibson D.A. and Saunders P.T.K. *Endocr.-Relat. Cancer.* 2014 ; 21 (2) : 13-31.

14. Martinez-Nava G.A., Burguete-Garcia A.I., Lopez-Carrillo L. et al. *Biomarkers.* 2013 ; 118 (part 2013/07/20) : 493-501.

15. Villeneuve S., Fevotte J., Anger A. et al. *Am. J. Ind. Med.* 2011 ; 54 : 499-509.

16. Dodson R.E., Nishioka M., Standley L.J. et al. *Environ. Health Perspect.* 2012 ; 120 : 935-943.

17. U.S. EPA. Nonylphenol (NP) and Nonylphenol Ethoxylates (NPEs) Action Plan. RIN 2070-ZA09]. Washington, DC : US Environmental Protection Agency; 2010. URL : https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/rin2070-za09_np-npes_action_plan_final_2010-08-09.pdf.

18. Hu X.C., Andrews D.Q., Lindstrom A.B. et al. *Environ. Sci. Technol. Lett.* 2016 ; 3 : 344-350.

19. Barry V., Winquist A. and Steenland K. *Environ. Health Perspect.* 2013 ; 121 : 1313-1318.

20. Wolf C.J., Schmid J.E., Lau C. and Abbott B.D. *Reprod. Toxicol.* 2012 ; 33 : 546-551.

21. U.S. EPA. Drinking Water Health Advisory for Perfluorooctanoic Acid (PFOA). EPA 822-R-16-005. Washington, D.C. : US Environmental Protection Agency; 2016. URL : https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-05/documents/pfoa_health_advisory_final_508.pdf.

22. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on Perfluorooctane Sulfonate (PFOS), Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Their Salts. *The EFSA Journal.* 2008 : 1-131.

23. NTP. Report on Carcinogens, 14-th Edition. Research Triangle Park, NC: United States National Toxicology Program, 2016. URL : <http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc14> [accessed 08 March 2017].

24. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 107: Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls. Lyon, France : IARC ; 2016. URL : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol107/mono107.pdf>.

25. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 99: Some Aromatic Amines, Organic Dyes, and Related Exposures. Lyon, France : IARC; 2010. URL : <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol99/mono99.pdf>.

26. 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>.

27. IARC. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-109. Lyon, France: IARC; 2013. URL : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>

28. Kummer V., Maskova J., Zraly Z. et al. *Toxicol Lett.* 2008 ; 180 : 212-221.

29. Luckert C., Ehlers A., Buhrke T. et al. *Toxicol Lett.* 2013; 222 : 180-188.

30. Labreche F., Goldberg M.S., Valois M.F. and Nadon L. *Occup. Environ. Med.* 2010 ; 67 : 263-269.

31. Ekenga C.C., Parks C.G. and Sandler D.P. *Int. J. Cancer.* 2015 ; 137 : 1765-1774.

32. Rai R., Glass D.C., Heyworth J.S. et al. *Am. J. Ind. Med.* 2016 ; 59 : 437-444.

33. Mordukhovich I., Beyea J., Herring A.H. et al. *Int. J. Cancer.* 2016 ; 139 : 310-321.

34. Terry M.B., Gammon M.D., Zhang F.F. et al. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004 ; 13 : 2053-2058.

35. Nie J., Beyea J., Bonner M.R. et al. *Cancer Causes Control.* 2007 ; 18 : 947-955.

36. Pan S.Y., Morrison H., Gibbons L. et al. *J. Occup. Environ. Med.* 2011 ; 53. (Part 2011/04/16.) : 522-529.

37. Reding K.W., Young M.T., Szpiro A.A. et al. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2015 ; 24 : 1907-1909.

38. Garcia E., Hurley S., Nelson D.O. et al. *Environ. Health.* 2015 ; 14 : 14.

39. Liu R., Nelson D.O., Hurley S. et al. *Epidemiology.* 2015 ; 26 : 365373.

40. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 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>.

41. Cogliano V.J., Baan R., Straif K. et al. *J Natl Cancer Inst.* 2011 ; 103 (24) : 1827-1839.

42. Del Pup L., Mantovani A., Cavaliere C. et al. *Oncol. Rep.* 2016 ; 36 (2) : 603-12.

43. McElroy J.A., Shafer M.M., Trentham-Dietz A. et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006 ; 98 : P. 869-873.

44. Julin B., Wolk A., Bergkvist L. et al. *Cancer Res.* 2012 ; 72 : 1459-1466.

45. Rahim F., Jalali A. and Tangestani R. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013 ; 14 : 4283-4287.

Надійшла до редакції 20.03.2019