

THE INCIDENCE OF PROSTATE CANCER AND THE EFFECT OF CHEMICAL ENVIRONMENTAL POLLUTION ON ITS FORMATION

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

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ВПЛИВ НА ЇЇ ФОРМУВАННЯ ХІМІЧНОГО ЗАБРУДНЕННЯ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА



**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

Останніми десятиріччями особливу увагу фахівців з проблеми онкозахворюваності населення привертає селективне зростання частоти так званих гормонозалежних злоякісних пухлин (рак молочної залози, яєчників, ендометрія у жінок, рак передміхурової залози та яєчок у чоловіків, а також рак щитоподібної залози) [1-5].

Одним із факторів, що можуть впливати на ризик захворювання на гормонозалежні пухлини, вважають хімічне забруднення навколишнього середовища, зо-

крема «ендокринними дизрапторами».

Ендокринні дизраптори (ЕД) – це сполуки різних хімічних класів з гормональними властивостями, які ушкоджують ендокринну систему, порушують синтез, секрецію, транспорт гормонів та їхню функцію, наслідком чого є розвиток різних захворювань, у тому числі злоякісних пухлин [1].

У попередніх публікаціях нами проведено аналіз літературних джерел з дослідження впливу ЕД на захворюваність на рак молочної залози, най-

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ВПЛИВ ХІМІЧНОГО ЗАБРУДНЕННЯ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА НА ЇЇ ФОРМУВАННЯ

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

Обґрунтування. Нині рак передміхурової залози (РПЗ) є другим злоякісним новоутворенням, яке найчастіше зустрічається у чоловіків в усьому світі. Етіологія РПЗ багатофакторна. Існує думка, що одним з чинників зростання захворюваності на РПЗ є хімічні сполуки, які забруднюють навколишнє середовище, у тому числі ендокринні дизраптори (ЕД) – речовини, які мають гормональні властивості.

Мета. Проаналізувати дані літератури, які стосуються дії хімічних забруднювачів навколишнього середовища на організм та їхньої ролі у формуванні захворюваності на РПЗ.

Результати. Аналіз епідеміологічних досліджень, попри їх відносно малу кількість, свідчить про зв'язки ризику розвитку РПЗ у чоловіків з дією низки пестицидів, поліхлорованих біфенілів, діоксинів, бісфенолу А (БФА), фталатів, нонілфенолу, а також деяких металів (кадмію) з відомими естрогенними властивостями. Хоч механізми індукції РПЗ хімічними сполуками є різними та не до кінця зрозумілими, припускають, що в їх основі лежать естрогенна, андрогенна та антиандрогенна активність і порушення сигнальних шляхів естрогена й андрогена.

Експериментально на прикладі БФА підтверджено раніше відомі характерні особливості дії ЕД: критичне значення експозиції у ранній (ембріональний та неонатальний) період розвитку передміхурової залози у підвищенні чутливості до канцерогенезу та збільшенні ризику розвитку РПЗ з віком; немонотонний характер залежності «доза – реакція» та прояв шкідливих ефектів на рівні низьких доз, еквівалентних експозиціям на людей. Новим досягненням є ідентифікація стоволових клітин та клітин-попередників диференційованих клітин епітелію у залозі тварин, яка розвивається, та ПЗ дорослих. Показано епігенетичне перепрограмування цих клітин за експозиції ЕД у ранній період розвитку ПЗ та їхню ключову роль як прямої мішені у розвитку та збільшенні ризику РПЗ під час старіння тварин.

Виключно важливим є отримання аналогічних даних також на гуманізованій моделі ПЗ, створеній шляхом ксенотрансплантації нормальних стоволових клітин та клітин-попередників ПЗ людини гризунам, що дозволяє вивчати пряму дію ЕД на ПЗ людини.

Загалом результати проведеного аналізу демонструють, що РПЗ є актуальною екологічною та соціальною проблемою, яка потребує подальших досліджень та вирішення питань, пов'язаних з захистом населення від шкідливого впливу хімічних забруднювачів довкілля.

Ключові слова: рак передміхурової залози, захворюваність, хімічні забруднення.

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

Збільшенню ризику захворювання на РПЗ сприяють також такі фактори способу життя, як паління тютюну та вживання алкоголю. Доведено зв'язок ожиріння з прогресією РПЗ, роль хронічного запалення у канцерогенезі ПЗ [2].

І нарешті, важливу роль у формуванні захворюваності на РПЗ відіграють ендогенні статеві стероїдні гормони (андрогени (А), естрогени (Е)), що доведено численними експериментальними та клінічними дослідженнями [2, 4, 9, 10]. Це пояснюється тим, що ПЗ є гормонозалежною структурою. Тоді як андрогени контролюють ріст і функціонування ПЗ протягом життя, естрогени відіграють ключову роль у регулюванні секреції статевих гормонів і росту, диференціювання та гомеостазу нормальних клітин залози [10-13]. Порушення гормонального балансу може спричинити розвиток різних захворювань ПЗ, у тому числі РПЗ. Доведено, що експозиція естрогенів у період розвитку залози, неприйнятна за часом, характером дії та рівнями (дозою), може викликати перепрограмування траєкторії розвитку ПЗ з формуванням схильності до підвищеного ризику розвитку передракових уражень та РПЗ [10, 12, 13].

Так, за даними огляду [10], у дослідях на щурах показано, що короточасна дія Е у період фетального та неонатального розвитку індукуює порушення структурного розвитку ПЗ і збільшує чутливість до появи гіперплазії і раку у дорослому віці. У хронічному досліді експозиція Е викликає злоякісну трансформацію клітин епітелію ПЗ, а у комбінації з А – РПЗ. Встановлено, що неопластичні зміни, індуковані естрогеном, опосередковані активацією естрогенного рецептора (ЕР). У чоловіків з віком зростає відносний рівень естрадіолу (Е2) у сироватці крові, знижується рівень тестостерону (Т) і відповідно збільшується співвідношення Е/Т. Встановлено зв'язок підвищеного рівня Е2 зі збільшенням ризику РПЗ.

Гормональна залежність РПЗ стала підставою для стратегії гормонального лікування таких хворих, спрямованою на супресію синтезу тестикулярно-

го Т, метаболізм та зниження активності тестикулярного і адренокортикального А, а також рівня і активності естрогену [9, 10, 13].

Водночас механізми впливу гормонів на розвиток РПЗ залишаються не повністю зрозумілими [9, 10, 14]. Зокрема, продовжується дискусія щодо їхньої ініціюючої ролі у виникненні РПЗ, тоді як стимулюючий вплив на ріст і прогресію пухлини є загально визнаним.

Відповідно до оцінки експертів ВООЗ/ООН та інших фахівців [1, 8, 10, 13] загально визнані фактори ризику не дають чіткої відповіді щодо спостережуваних трендів до зростання захворюваності на РПЗ. Разом з тим, відмінність показників захворюваності серед населення у високорозвинених країнах та країнах, що розвиваються, а також зростання кількості випадків РПЗ серед близнюків та мігрантів і їхніх нащадків після переселення із низькоризикових країн до високорозвинених опосередковано свідчить про певну роль зовнішніх факторів навколишнього середовища, серед яких виокремлюють ендокринні дизраптори.

Проведений нами аналіз відповідної літератури вказує на численні дослідження *in vivo* на лабораторних тваринах та *in vitro* на клітинних лініях ПЗ людини, а також епідеміологічні дослідження, які підтверджують зв'язок між дією ЕД і канцерогенезом у ПЗ та чутливістю до розвитку РПЗ. Слід зазначити, що наведені у цьому огляді дані стосуються переважно досліджень, виконаних за останні 10-15 років.

До відомих ЕД, які чинять шкідливий вплив на ПЗ, належать стійкі органічні забруднювачі (деякі хлорорганічні пестициди, поліхлоровані біфеніли, діоксини), а також менш стійкі пестициди та хімічні сполуки, пов'язані з пестицидами, продуктами та виробами широкого вжитку (фталати, алкілфеноли, бісфенол А (БФА), деякі важкі метали (кадмій) [1, 4].

Різні ЕД здійснюють реалізацію шкідливих ефектів через різні механізми, наслідком яких є порушення синтезу та метаболізму гормонів, а також

передачі гормональних сигналів відповідних гормонів [1, 4, 10, 13].

Нині ідентифіковано порушення багатьох гормональних шляхів у ПЗ, у тому числі рецепторів естрогену та андрогену, рецептора вітаміну Д, рецептора ретиноївої кислоти та ретиноїдного Х-рецептора, рецептора пролактину та ферментів метаболізму стероїдних гормонів, які можуть сприяти зростанню ризику РПЗ, пов'язаного з певними ЕД [4]. Загалом ЕД можуть порушувати дію гормонів двома шляхами:

□ через безпосередній вплив на комплекс «гормон – рецептор», шляхом зв'язування і активації рецепторів гормонів;

□ через пряму дію на протеїни-мішені, що контролюють певні етапи доставки гормонів у певне місце у відповідний час [10].

ЕД проявляють властивості, подібні до природних гормонів, і порушують усі процеси, які контролюються гормонами. Водночас вони здатні спричинити значно більше ефектів, ніж дія естрогену, андрогену чи іншого гормону. Проте точні механізми індукції канцерогенезу ЕД у ПЗ все ще залишаються нез'ясованими [10, 12, 13].

З погляду сучасного розуміння етіології захворювання важливе значення має естрогенна, андрогенна та антиандрогенна активність ЕД.

Низку досліджень останніх років присвячено вивченню можливого впливу на розвиток захворювань на РПЗ стійких органічних забруднювачів (СОЗ), до яких належать, зокрема, деякі хлорорганічні пестициди, поліхлоровані біфеніли (ПХБ), діоксини тощо.

Хоча використання цих сполук у більшості країн світу заборонено, проте вони все ще присутні в об'єктах навколишнього середовища, в організмі людей та інших живих істот завдяки стійкості до деградації і високим біокумулятивним властивостям.

Дослідження зв'язку між дією ЕД і захворюваністю на РПЗ ґрунтуються на результатах біомоніторингу їхнього вмісту у крові, жировій тканині, сечі, плаценті тощо.

THE INCIDENCE OF PROSTATE CANCER AND THE EFFECT OF CHEMICAL ENVIRONMENTAL POLLUTION ON ITS FORMATION

Chernychenko I. O., Balenko N. V.,

Lytvychenko O. M., Babii V. F.,

Hlavachek D. O., Kondratenko O. Ye.

SI «O. M. Marzieiev Institute for Public Health,

National Academy of Medical Sciences

of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Background: Nowadays prostate cancer (PC) is the second most common malignant neoplasm in males worldwide. The etiology of prostate cancer is multifactorial. The chemical environmental pollutants, including endocrine disruptors (ED) with hormonal properties, are suggested to be one of the factors which increase the PC incidence.

Objective: We analyzed the literature data relating to the effect of the chemical environmental pollutants on the organism and their role in the formation of the PC incidence.

Results: Despite a relatively small number of epidemiological studies, their analysis indicates an association of the risk of the development of PC in males with the exposure of the number of pesticides, polychlorinated biphenyls, dioxins, bisphenol A (BPA), phthalates, nonylphenol, and also some metals (cadmium) with known estrogenic properties. Although the mechanisms of PC induction by chemical compounds are different and not fully understandable, it is assumed that they are based on estrogenic, androgenic and anti-androgenic activity and violation of signaling

ways of estrogen and androgen.

The previously known typical properties of the ED effect: the critical significance of the exposure in the early (embryonic and neonatal) period of the PG development in the increase of sensitivity to carcinogenesis and increase of PC risk at aging; non-monotonous dose-response relationship and the manifestation of harmful effects at low doses' level equivalent to human exposures were confirmed experimentally as an example of BPA. The identification of stem cells and progenitor cells of differentiated epithelial cells in the gland of developing animal and PG of the adult ones is a new achievement. Epigenetic reprogramming of these cells at the exposure of ED in the early period of PG development and their key role as a direct target in the development and increase of PC risk during aging of animals was shown.

It is extremely important to obtain the similar data at the humanized PG model, created by means of xenotransplantation of normal human stem cells and PG progenitor cells to the rodents, which allows us to study the direct effect of ED on the human PG.

In general, the results of the analysis demonstrate that PC is an urgent environmental-hygienic and social problem, requiring further research and solution of the issues related to the protection of the population from the harmful effects of the environmental chemical pollutants.

Keywords: prostate cancer, incidence, environmental chemical pollutions.

Так, встановлено зв'язок експозиції дихлордифенілтрихлоретилену (ДДЕ), основного метаболіту відомого хлорорганічного пестициду дихлордифенілтрихлоретану (ДДТ), з підвищеним ризиком розвитку РПЗ, який пояснюють його антиандрогенними властивостями [13, 15, 16].

In vitro доведено, що ці сполуки блокують ефекти андрогену шляхом зв'язування з його рецептором (АР), пригнічують залежно від дози продукування раковими клітинами людини простатспецифічного антигену (ПСА), який слугує маркером проліферації клітин і використовується як біомаркер у діагностиці РПЗ. Важливо, що тривала експозиція ДДТ та/або ДДЕ може зашкодити своєчасному встановленню діагнозу РПЗ через низькі рівні ПСА [14]. За експозиції здорових чоловіків середнього віку встановлено негативний зв'язок ДДЕ з концентрацією у сироватці крові гормону 5- α -дегідротестостерону, найбільш активного ліганду й ак-

тиватора АР [14]. Однак ДДЕ реагує також і з ЕР- α , який стимулює проліферацію ракових клітин. Припускають, що такі зміни можуть сприяти прогресії раку і прискорюють формування гормонозалежного фенотипу РПЗ.

За даними огляду [10], зв'язок експозиції зі зростанням РПЗ встановлено також для інших хлорорганічних пестицидів (транс-хлордан, транс-нонахлор, хлордекон), яким притаманна естрогеноподібна властивість.

Встановлено також вплив хлордекону на результати лікування хворих на РПЗ. Так, виявлено зв'язок біохімічного рецидиву раку (БРР), за показником зростання рівня ПСА у пацієнтів після радикальної простатектомії, з рівнями хлордекону на час встановлення діагнозу [14]. Такий ефект автори пояснюють особливостями механізмів дії пестициду, який одночасно діє як агоніст та антагоніст щодо рецепторів естрогену ЕР α та ЕР β , відповідно, і перешкоджає

передачі їхніх сигналів. Як відомо, ЕР α опосередковує аберантну проліферацію, запалення, злоякісну трансформацію, тоді як ЕР β чинить антипроліферативний, проапоптичний, протизапальний і, можливо, антипухлинний ефекти. Порушення балансу взаємодії цих рецепторів може сприяти активації проліферації залишкових ракових клітин, якщо вони присутні. Крім того, хлордекон активує ангиогенез, збільшує експресію рецепторів білків (Е-кадгерину, β -катеніну), пов'язаних з процесами прогресії і метастазування пухлин. Враховуючи ці дані, автори припускають, що виявлений БРР може бути прогностичним показником віддалених метастазів [14].

У іншому огляді повідомляється про асоціацію експозиції хлорорганічного інсектициду/акарициду ендосульфана з ризиком захворювання людей на РПЗ [8], що пов'язують з мутагенним ефектом та його дією як агоніста естрогену та антагоніста андрогену. Вста-

новлено також активацію ферменту ароматази, рецептора естрогензалежного фактора росту та експресію деяких онкогенів за дії *in vitro* на клітинні лінії РПЗ людини. У досліджах *in vitro* та *in vivo*, ендосульфат за комбінованої дії з іншими ксеноестрогенами (ліндан, пропоксур) проявляє синергійний ефект на стимуляцію ангиогенезу.

Згідно з аналізом літератури, проведеним Hu et al. [10], у великій за обсягом роботі, виконаній у США за програмою «Дослідження здоров'я у сільському господарстві» (задіяно 55 тис. іплікаторів пестицидів), виявлено прямий зв'язок між експозицією низки найбільш часто застосовуваних пестицидів (метилброміду, хлорпірифосу, фонофосу, кумафосу, форату, перметрину, бутилату) і зростанням ризику захворювання на РПЗ у родинах зі схильністю до цього захворювання. Ці дані вказують на взаємодію генетичного фактора та зовнішнього, підтверджують роль багатьох факторів та їхній сумісний синергійний стимулюючий вплив на розвиток РПЗ. Одним із механізмів дії пестицидів є пригнічення активності основних ізоформ ферменту р450 (CYP1A2, CYP3A4), причетних до метаболізму естрогенів та тестостерону у печінці, що призводить до порушення гормонального балансу з наступним зростанням частоти РПЗ.

При цьому автори [10] вказують, що більшість проведених досліджень підтверджує небезпеку як хронічної, так і переривчастої професійної експозиції пестицидів і її зв'язок з підвищенням рівнів захворюваності на РПЗ та смертності.

Згідно з оцінкою експертів ВООЗ/ООН [1] нині існує достатньо доказів зв'язку з ризиком розвитку РПЗ експозиції пестицидів, пов'язаної з їх застосуванням та виробництвом. Проте, які конкретно пестициди чинять вплив, наразі невідомо.

Шкідливі ефекти на розвиток РПЗ викликають також такі стійкі органічні сполуки, як діоксини, які, за визначенням МАВР, є сполуками з чітко доведеною канцерогенністю

для людей (перша група) і можуть викликати пухлини різних органів, у тому числі РПЗ [17]. Вказується, що в основі механізмів дії діоксинів лежить зв'язування рецепторів, зростання реплікації та генної експресії, зміна активності низки протеїнів, зокрема ферментів метаболізму, оксидативний стрес, стимуляція та ініціація канцерогенезу через утворення активних форм кисню [17]. Згідно з повідомленням [4] серед чоловіків, експонованих «Агентом Оранж», який містить діоксини і використовувався під час війни у В'єтнамі, спостерігається зростання рівня РПЗ і смертності.

За даними огляду [10], найбільш токсичний із діоксинів 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-р-діоксин (ТХДД) викликає різноманітні ефекти, у тому числі імунотоксичні, гепатотоксичні, тератогенні, та стимулює розвиток пухлин. За дії *in utero* ТХДД ушкоджує структуру зачатків ПЗ, пов'язаних з розвитком гіперпластичних уражень у старіючих тварин. Діоксини здійснюють вплив шляхом зв'язування арилвуглеводневого рецептора (AhR), порушують перехресні сигнальні шляхи між AhR і ER α . Індукована діоксинами активація AhR пригнічує активність ER α , який бере участь у передачі сигналів AhR.

Декілька епідеміологічних досліджень було спрямовано на з'ясування зв'язку експозиції ПХБ з розвитком РПЗ. Ці речовини містять велику кількість споріднених сполук, так званих конгеренів, різних за біологічною активністю, характером дії та метаболічним періодом напіввиведення із організму. Серед ПХБ виділяють дві групи – діоксиподібні та недіоксиподібні. Перші взаємодіють, як і діоксини, з ядерним AhR. Недіоксиподібні діють переважно через сигнальні шляхи стероїдних гормонів, геномні та позагеномні шляхи естрогенних рецепторів і проявляють естрогенні та антиестрогенні властивості залежно від моделі *in vitro* та *in vivo*. На сьогодні механізми дії ПХБ та ризик РПЗ залишаються ще малозрозумілими у зв'язку з протирічливістю отриманих різними

авторами результатів [13, 14].

У недавно проведеному дослідженні на невеликій однорідній когорті пацієнтів виявлено зворотний зв'язок дії недіоксиподібного конгерену ПХБ-153 з ризиком захворювання на РПЗ [15]. При цьому автори вказують на очевидний зв'язок з розвитком РПЗ низького ступеня патологічного розвитку (низької градації) згідно з класифікацією Gleason. Водночас, за повідомленням Donato et al. [13], епідеміологічне дослідження, проведене у Швеції на великій когорті хворих на РПЗ чоловіків, навпаки, показало позитивний зв'язок дії ПХБ-153, що надходить з їжею, з розвитком РПЗ високої градації за класифікацією Gleason. При цьому асоціацію з розвитком РПЗ низької та проміжної градації не було виявлено. Крім того, автори експериментально *in vitro* встановили стимулювання інвазії і зростання низки пов'язаних з цим маркерів як у клітинах РПЗ людини, так і у стовбурових клітинах за експозиції ПХБ-153, що може свідчити про можливу роль цих механізмів у розвитку фатального РПЗ високої градації.

Повідомляється також про *in vivo* пригнічення ПХБ активності ферменту метаболізму естрогену (сульфотрансферази) як один з можливих механізмів естрогенної дії ПХБ [10, 16].

Встановлено також негативний вплив професійної експозиції ПХБ. Так, серед працівників заводу з виробництва конденсаторів виявлено чітку залежність рівня смертності через РПЗ з експозицією ПХБ [18]. Ці дані узгоджуються з результатами дослідження робітників, які обслуговують електроустаткування, що демонструють кореляцію між експозицією ПХБ-153 та ПХБ-180 і ризиком захворювання на РПЗ [19, 20].

Проте, на нашу думку, враховуючи дані літератури про посилення канцерогенного ефекту електромагнітного поля за сумісного впливу з хімічними сполуками, у цьому випадку не можна виключити також вплив цього фактора [21].

В останні 10-15 років увагу фахівців все більше привер-

**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВЛИЯНИЕ
НА ЕЕ ФОРМИРОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО
ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**

**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 предстательной железы (РПЖ) является вторым наиболее частым злокачественным новообразованием у мужчин во всем мире. Этиология РПЖ многофакторная. Одним из предполагаемых факторов увеличения заболеваемости РПЖ являются загрязняющие окружающую среду химические соединения, в том числе эндокринные дизрапторы (ЭД), вещества, обладающие гормональными свойствами.

Цель. Проанализировать данные литературы, касающиеся действия химических загрязнителей окружающей среды на организм и их роли в формировании заболеваемости РПЖ.

Результаты. Анализ эпидемиологических исследований, несмотря на их относительно малое количество, свидетельствует о связи риска развития РПЖ у мужчин с действием ряда пестицидов, полихлорированных бифенилов, диоксинов, бисфенола А (БФА), фталатов, нонилфенола, а также некоторых металлов (кадмия) с известными эстрогенными свойствами. Хотя механизмы индукции РПЖ химическими соединениями разные и до конца не понятные, предполагается, что в их основе лежит эстрогенная, андрогенная и антиандрогенная активность и нарушение сигнальных путей эстрогена и андрогена.

Экспериментально на примере БФА подтверждены ранее известные характерные особенности действия ЭД: критическое значение экспозиции в ранний (эмбриональный и неонатальный) период развития предстательной железы (ПЖ) в повышении чувствительности к канцерогенезу и увеличению риска развития РПЖ при старении; немонотонный характер зависимости «доза – реакция» и проявление вредных эффектов на уровне низких доз, эквивалентных экспозициям на людей. Новым достижением является идентификация стволовых клеток и клеток-предшественников дифференцированных клеток эпителия в развивающейся железе животных и ПЖ взрослых. Показано эпигенетическое перепрограммирование этих клеток при экспозиции ЭД в ранний период развития ПЖ и их ключевую роль как прямой мишени в развитии и увеличении риска РПЖ при старении животных.

Исключительно важным является получение аналогичных данных также на гуманизированной модели ПЖ, созданной путем ксено-трансплантации нормальных стволовых клеток и клеток-предшественников ПЖ человека грызунам, что позволяет изучать прямое действие ЭД на ПЖ человека.

В целом результаты проведенного анализа демонстрируют, что РПЖ является актуальной эколого-гигиенической и социальной проблемой, требующей дальнейших исследований и решения вопросов, связанных с защитой населения от вредного воздействия химических загрязнений окружающей среды.

Ключевые слова: рак предстательной железы, заболеваемость, химические загрязнения.

тають менш стійкі хімічні сполуки, такі як БФА, фталати та алкілфеноли (нонілфенол), які пов'язані з використанням різних сучасних матеріалів, товарів та виробів широкого вжитку.

Найбільше досліджень присвячено БФА у зв'язку з великими обсягами виробництва (близько 5 млн. тонн), широким застосуванням в усьому світі і повсюдним забрудненням навколишнього середовища [22, 23]. БФА найчастіше використовують у виробництві полікарбонатного пластику та епоксидних смол. Полікарбонатний пластик, завдяки міцності, стійкості та еластичності, а також термостійкості, використовують у виробництві мікрохвильових печей, безпечового спорядження, у тому числі сонцезахисних окулярів, мотоциклетних шлемів, куленепробивного скла, медичного

обладнання, такого як серцево-легеневі апарати, штучні нирки, стоматологічні герметики. Епоксидні смоли знайшли широке застосування у виготовленні побутових та широковживаних виробів, таких як контейнери, балони, пляшки, у тому числі дитячі, та інший посуд, пакувальні матеріали для зберігання і консервації харчових продуктів та напоїв. Вони використовуються також для покриття полівінілхлоридних труб, для виготовлення інших виробів, які містять БФА і щоденно використовуються.

Вказані обставини створили умови для забруднення БФА навколишнього середовища, харчових продуктів та води і постійного впливу на населення.

У харчових продуктах БФА виявляється у великих кількостях (іноді понад 1 мг/кг) вна-

слідок міграції із посуду під час нагрівання, зміни рН і навіть за нормальних умов через деградацію слабких ефірних зв'язків, що утримують мономери БФА. Повідомляється про наявність БФА в овочах, вірогідно, внаслідок використання зрошувальних систем.

БФА може чинити вплив найчастіше через споживання забруднених харчових продуктів, а також під час вдихання забрудненого повітря та дермального контакту [13].

Після надходження до організму БФА швидко метаболізується до глюкуронідів і виводиться з сечею (період напіввиведення із організму становить 6 годин). Незважаючи на це БФА постійно виявляється у плазмі, сечі серед населення промислово розвинених країн, що вказує на його хронічний вплив. Так, у США БФА визначається у сечі 93% населення

[24] зі значно вищими рівнями у новонароджених і дітей [25, 26]. Повідомляється про наявність БФА у грудному молоці жінок та слині після лікування зубів з використанням епоксидної смоли [13, 27].

Щоденна експозиція БФА широко варіює і становить від 0,01 мкг/кг до >5 мкг/кг ваги тіла для дорослих та 0,01-13 мкг/кг ваги тіла для дітей у західних країнах і з вищими показниками у країнах Азії [22, 23]. Окремі дослідження вказують на більш високі рівні БФА у сечі за професійного впливу. Так, у робітників, що розпилювали епоксидну смолу, концентрації БФА у сечі склалися у середньому 1,06 мкмоль/моль креатиніну порівняно з контрольними особами (у середньому 0,52 мкмоль/моль креатиніну) [28]. Експозиція плоду людини, яка визначається шляхом вимірювання вмісту БФА у крові матери, крові пуповини та тканинах плоду, плаценті й амніотичній рідині, показує, що концентрації БФА варіюють від 0,14 нанограм/грам до 250 нанограм/грам. Потенційні ефекти у подальшому ускладнюються у зв'язку зі зниженням метаболізму БФА в організмі плоду людини та новонароджених і утворенням неактивних форм, таких як глюкуроніди [29].

У різних країнах існують різні величини допустимого добового надходження БФА для населення. Наприклад, у США референтна доза БФА, яка розрахована на основі NOAEL, встановлена на рівні 50 мкг/кг ваги тіла на добу [23]. У Європейському Союзі, з урахуванням даних про шкідливі ефекти цієї сполуки на низьких рівнях у період розвитку ПЗ, безпечний добовий рівень знижено до 4 мкг/кг ваги тіла [30].

БФА визнано ЕД, який чинить пряму дію на клітини ПЗ, опосередковану численними мембранними та ядерними ER, а також через взаємодію з іншими рецепторними шляхами [10, 23, 31]. БФА є слабким естрогеном і має набагато нижчу спорідненість до $ER\alpha$ та $ER\beta$, ніж природний Е. Його зв'язувальна спорідненість і здатність до активації ER при-

близно у 1000-10000 разів нижча, ніж в Е2 та діетилстильбестролу. Проте БФА здатний активувати мембранні рецептори естрогенів через негеномні сигнальні шляхи. Встановлено, що він має високу зв'язувальну спорідненість до рецептора γ , що залежить від естрогенного рецептора α ($ER\gamma$), який, ймовірно, зумовлює його суттєву активність як естрогенного ЕД [10, 27].

Експериментально беззаперечно доведено, що БФА зв'язує та активує ER і знижує експресію AR, пригнічує апоптоз клітин [32].

Досліди на лабораторних тваринах та епідеміологічні дослідження показали, що БФА індукує численні шкідливі ефекти: нейрологічні, поведінкові, ожиріння, порушення жіночої та чоловічої репродуктивної системи та розвиток гормонозалежних пухлин, у тому числі РПЗ [4, 8, 23]. Проте лише поодинокі дослідження стосуються вивчення зв'язку між дією БФА і розвитком РПЗ у людей.

Так, дослідження дорослих чоловіків, які хворіли на РПЗ, показали більш високі рівні БФА у сечі порівняно зі здоровими і їхній зв'язок з більш раннім початком розвитку РПЗ, що вказує на прогностичне значення цього показника щодо розвитку РПЗ [33]. Авторами виявлено, що БФА індукує збільшення кількості центросом за впливу на нормальні та ракові клітини і порушує цикл їх дуплікації. Відомо, що нормальні клітини містять одну або дві центросоми. Збільшення їхньої кількості спостерігається у клітинах пухлин і сприяє формуванню хромосомної нестабільності. Тому виявлена індукція БФА ампліфікації центросом розцінюється авторами як підтвердження наявності кореляції між рівнями БФА і розвитком РПЗ.

Особливу увагу привертає експериментально доведена більшістю авторів важливість періоду розвитку ПЗ як найбільш чутливого до дії БФА. Індуковані БФА порушення фізіологічного типу морфогенезу та проліферативно-гіперпластичні зміни у ПЗ у цей період можуть зберігатися протягом життя і сприяти

виникненню захворювань у дорослих, у тому числі РПЗ [23]. При цьому встановлено, що вплив БФА у низьких дозах, що відповідають експозиціям навколишнього середовища, є недостатнім для виникнення РПЗ, проте він викликає епігенетичне перепрограмування розвитку ПЗ щурів, яке зумовлює зростання чутливості до розвитку канцерогенезу, індукованого дією естрогенів при старінні. Молекулярні засади перепрограмування БФА розвитку ПЗ ґрунтуються на модифікації епігенетичних процесів, шляхом порушення метилювання ДНК, що безпосередньо змінює генну експресію, порушення метилювання гістонів та зміни експресії некодуючої мікро-РНК [10, 12, 13]. Епігенетичні модифікації супроводжуються зміною активності ферментів, задіяних у метилюванні ДНК (ДНК-метилтрансфераза), гістонів (гістон-метилтрансфераза).

Важливим досягненням у вивченні впливу ЕД на ПЗ є ідентифікація стовбурових клітин та клітин-попередників диференційованих клітин епітелію у залозі, що розвивається, та ПЗ у дорослих. На основі використання нормальних стовбурових клітин та клітин-попередників диференційованих клітин епітелію ПЗ людини було створено гуманізовану модель ПЗ на гризунах. При цьому ізольовані стовбурові клітини та клітини-попередники молодих чоловіків-донорів змішували з мезенхімальним компонентом уrogenітального синусу ембріонів щурів, з якого розвивається ПЗ, і перещеплювали під капсулу нирок мишам. Нормальні залозисті структури ПЗ, що здатні виробляти ПСА, формувалися вже протягом одного місяця. Модель було розроблено для спостереження прямого зв'язку експозиції ЕД з ризиком розвитку РПЗ у людей [10].

Подальші дослідження підтвердили, що стовбурові клітини є прямими мішенями дії ЕД, зокрема БФА, і сприяють накопиченню інформації у залозі щодо попередніх експозицій. Це пояснюється функцією цих клітин, які заповнюють ПЗ протягом періоду ембріонального розвитку та

зберігають гомеостаз у дорослому віці і відновлюють залозу після гострих та хронічних ушкоджень, а ракові стовбурові клітини відіграють ключову роль у прогресії пухлин. Тому перепрограмування стовбурових клітин та клітин-попередників під впливом ЕД у період розвитку розглядається як потенціал передачі змін протягом життя всередині залози, у тому числі схильності до захворювань при старінні [23].

Варто підкреслити, що результати, подібні до отриманих *in vivo* на щурах, було підтверджено на гуманізованій моделі ПЗ гризунів. Так, було показано, що БФА за дії у низьких дозах, що відповідають рівням експозиції, які звичайно впливають на населення, викликає зростання чутливості до канцерогенезу, індукованого Е, і збільшує ризик розвитку гормонозалежного РПЗ із стовбурових клітин та клітин-попередників диференційованих клітин епітелію ПЗ людини [4, 8, 10]. Ця модель чутливості до гормонального канцерогенезу на щурах адекватна ситуації, що спостерігається на людях, коли у літніх чоловіків зростання відносного рівня Е2 може сприяти розвитку захворювання на РПЗ.

Враховуючи ці дані, автори, на нашу думку, цілком обґрунтовано дійшли висновку про те, що дія БФА на людей у ранній період життя у сукупності з наступним зростанням рівня Е у дорослих чоловіків може давати внесок у збільшення ризику розвитку РПЗ серед чоловічого населення.

In vivo на гризунах доведено характерний для ЕД немонотонний характер дозової залежності розвитку індукованих БФА ушкоджень. Наприклад, за короткотермінової перинатальної та неонатальної експозиції БФА у різних дозах найбільший ефект спостерігався на рівні низьких доз (10 мкг/кг ваги тіла і менше) порівняно з дією великих доз і проявився розвитком передракових інтраепітеліальних неопластичних уражень і їхньою подальшою прогресією в інвазивні аденокарциноми ПЗ у дорослих щурів за додаткового введення комплексу Е + Т [12, 23]. Аналогічний немоно-

тонний характер дозової залежності відзначено також для епігенетичних змін, зокрема ДНК-гіпометилування, з максимальним проявом за дії низької дози (10 мкг/кг ваги тіла) [12].

In vivo, з використанням ксенотрансплантації клітин РПЗ людини мишам, показано стимулюючий ефект БФА у низьких дозах, еквівалентних експозиціям людей, на ріст і рецидив РПЗ людини. Також відзначено збільшення розміру пухлин і скорочення часу повторного зростання рівнів ПСА, яке свідчило про рецидив раку після проведеного гормонального лікування [10].

У інших досліджах на моделі щурів встановлено прискорення розвитку передракових уражень, індукованих естрогенами у старіючих тварин після короткочасної неонатальної дії БФА у низькій дозі (10 мкг/кг ваги тіла) [10]. Низка досліджень свідчить про порушення різних шляхів, задіяних у реалізації індукованої БФА проліферації нормальних і ракових клітин та прогресії РПЗ.

Як показують огляди [13, 34, 35], БФА передусім змінює активність стероїдогенних ферментів і таким чином порушує стероїдогенез. Доведено, що БФА за короткочасної дії на дорослих щурів викликає зростання експресії мРНК і рівнів ферментів 5- α -редуктази та ароматази, які беруть участь у синтезі дигідротестостерону та Е із Т, відповідно, і вважаються маркерами зростання рівнів Е2 і зниження рівнів Т та відповідного збільшення співвідношення Е/Т у плазмі крові, що призводить до стимуляції проліферації клітин.

Збільшення активності ароматази і рівнів естрогену виявлено також в урогенітальному синусі ембріонів мишей, з якого розвивається ПЗ, та порушення регулювання інших стероїдогенних ферментів за впливу низьких доз протягом фетального періоду.

Проліферації може сприяти також виявлена активація БФА рецептора протеїну G, пов'язаного з ER α , що призводить до зростання секреції та рівнів інсуліну, який є стимулятором проліферації клітин [36].

За даними оглядів [8, 10, 13], *in vitro* на клітинних лініях РПЗ людини показано, що БФА за впливу у дозах, еквівалентних експозиційним концентраціям у людей, викликає міграцію ракових клітин шляхом модуляції іонних каналів кальцію через збільшення експресії протеїнів, причетних до міграції [8]. Модуляцію іонних каналів за впливу низьких доз БФА виявлено також *in vivo* на щурах [36]. На підставі отриманих у цьому досліді даних автори припускають, що проліферація клітин може бути зумовленою комплексом індукованих БФА змін, таких як зростання співвідношення Е/А внаслідок активації естрогенного і пригнічення андрогенного рецепторів, зниження апоптозу та порушень експресії низьких білків у клітинах строми ПЗ, більшість яких пов'язана з формуванням та метастазуванням пухлин.

До інших, найбільш часто використовуваних ЕД належать фталати – убіквітарні хімічні сполуки, високо- та низькомолекулярні. Вони відрізняються за молекулярною вагою, застосуванням та токсичністю.

Високомолекулярні фталати (ді-2-етилгексилфталат) переважно використовувалися як пластифікатори у виробництві гнучкого вінілового пластику, який, у свою чергу, використовували для виготовлення матеріалів для покриття підлоги, стін, медичного обладнання.

Низькомолекулярні фталати (діетилфталат, дибутилфталат) найчастіше використовували у виробництві продуктів індивідуального застосування, таких як розчинники, пластифікатори тощо [34]. Фталати можуть впливати на населення через продукти харчування, інгаляційно, а також через контакт зі шкірою. В організмі вони швидко метаболізуються та виводяться з сечею і калом. При здійсненні моніторингу найчастіше використовують визначення фталатів у сечі.

Як вказано в огляді [35], дослідження, проведені у США, показали наявність у сечі 75% американців метаболітів фталатів, які використовувалися у виробництві полівінілхлориду.

ридного пластику. При цьому у дітей показник вмісту був у 2-4 рази вищим, ніж у дорослих, у жінок – у 2-4 рази вищим, ніж у чоловіків.

Доведено, що фталати порушують тестикулярну функцію та діють як антиандроєни. Так, у дослідях на новонароджених самцях щурів фталати та метаболіт ди-(п-бутил)фталат (ДБФ) викликали зниження рівня та продукції Т, пов'язане з порушенням регуляції генів, причетних до процесу стероїдогенезу [35]. Причому у новонароджених мавп [34] метаболіт ДБФ викликав токсичні ураження яєчок і, зокрема, агрегацію клітин Лейдіга (продукують Т), які розглядають як прогностичний індикатор потенційного розвитку так званого синдрому тестикулярного дисгенезу, що включає розвиток вроджених вад (крипторхізм, гіпоспадія, скорочення аногенітальної відстані), зниження якості сперми, безпліддя та тестикулярний рак. Експериментальні дані та результати біомоніторингу вказують на потенційно вищий ризик шкідливого впливу фталатів на чоловіків у зв'язку з можливою їхньою дією у період гестації [35]. Люди більш чутливі до дії фталатів у зв'язку з меншою швидкістю метаболізму. Встановлено також залежність індивідуальної чутливості від ваги тіла і відсотка вмісту тілесного жиру [35]. Причому суб'єкти з надлишковою вагою тіла метаболізують фталати повільніше, ніж особи з нормальною та зниженою вагою тіла.

Зростає також кількість даних про негативний вплив фталатів на людей. Так, повідомляється про зменшення аногенітальної відстані у 85 хлопчиків, пов'язане з концентраціями метаболітів фталатів, що надходять із навколишнього середовища, у сечі їхніх матерів [34].

Антиандроєнні ефекти фталатів дослідники пояснюють токсичним ураженням тестікул, зокрема клітин Лейдіга, наслідком чого є зниження рівня Т.

Мало досліджень стосуються безпосереднього впливу фталатів на ПЗ та розвиток РПЗ і механізмів дії.

Так, у поодиноких роботах продемонстровано *in vitro* естрогенний ефект фталатів на клітині LNCap РПЗ людини, що проявився стимуляцією прогресії раку [37]. Припускається, що фталати як естрогеноподібні ЕД можуть індукувати активацію росту гормонозалежного РПЗ людини шляхом впливу на перехресні сигнальні шляхи між трансформуючим фактором росту β (TGF- β) та ER [8].

В оглядах [8, 34, 35] наведено дані про порушення стероїдогенезу фталатами. В основі цього антиандроєнного ефекту лежить взаємодія з рецепторами (PPAR, PPAR γ), які активуються проліфератором пероксисом. Пероксисоми – це клітинні органели, які регулюють метаболізм глюкози та ліпідів, зокрема холестерину, який бере участь у синтезі Т. Зв'язування та активація вказаних рецепторів викликає низку змін і порушень, у тому числі метаболізму холестерину, наслідком яких є пригнічення синтезу Т і зниження його рівнів [8]. Зміна рівнів Т, у свою чергу, може призвести до порушення гормонального балансу, яке, як було показано вище у дослідженнях інших ЕД, є одним із факторів, що сприяють розвитку РПЗ.

Докази щодо зв'язку між експозицією фталатів і розвитком РПЗ в експерименті *in vivo* та в епідеміологічних дослідженнях донині відсутні. Разом з тим, існують експериментальні та епідеміологічні дані про потенційну роль фталатів у розвитку тестикулярного раку та його зв'язок з порушеннями розвитку тестікул за прямого впливу фталатів у критичні періоди розвитку. Загалом ці дані у поєднанні з даними про порушення стероїдогенезу і зменшення синтезу та рівнів Т, а також естрогенні ефекти фталатів на клітини РПЗ дозволяють припустити, що ці сполуки можуть сприяти зростанню ризику РПЗ у літніх чоловіків, проте це потребує подальших експериментальних та епідеміологічних підтверджень.

До маловивчених нині ЕД належать також алкілфенольні сполуки, зокрема нонілфенол. Ці речовини широко викори-

стовуються як сурфактанти у мийних засобах, як «інертні» інгредієнти у пестицидах та добавки у деяких пластиках, засобах для чищення, косметичних товарах та упаковках для харчових продуктів [38, 39].

Нонілфенол – гідрофобна сполука, накопичується у ґрунті, поверхневих водоймах, виявляється у харчових продуктах та питній воді. В організмі людей визначається у плазмі крові, грудному молоці [8].

Завдяки молекулярній конформації, подібній до естрадіолу, нонілфенол *in vitro* викликає стимуляцію виживаності і метастазування клітин РПЗ людини шляхом пригнічення активності деяких генів супресорів пухлин через зниження експресії mPINK [8]. Ці ефекти подібні до індукованих дигідротестостероном, що чітко вказує на гормональний характер впливу цієї сполуки на біологію РПЗ. *In vitro* за інкубації клітин РПЗ людини сумісно з БФА нонілфенол проявив синергічний ефект, що свідчить про більшу небезпеку сумісної дії цих ЕД [8] і важливість досліджень у цьому напрямку.

Загалом вплив нонілфенолу на ризик захворювання людей на РПЗ, як і механізми дії, мало вивчені і потребують подальших досліджень.

До переліку визнаних ЕД, пов'язаних з розвитком РПЗ, віднесено кадмій (Cd) – представника важких металів [1]. МАВР цей метал класифікувало як канцероген для людей (перша група), що індукуює пухлини легенів, нирок та ПЗ [40]. Завдяки естрогеноміметичним властивостям і взаємодії з рецепторами естрогенів Cd індукуює проліферацію епітеліальних клітин *in vitro* [10]. Показано пригнічення Cd транскрипції протеїнів першого класу, опосередкованої протеїнофосфатазою 2A, внаслідок чого порушується надходження гормонів до клітин-мішеней [10].

В епідеміологічних дослідженнях [10] доведено зв'язок між експозицією Cd і зростанням ризику РПЗ. При цьому автори вказують на численні механізми прояву канцероген-

ності металу, не пов'язані з естрогенами.

Естрогенні властивості при-таманні також іншим металам, таким як ртуть та свинець. Проте дані щодо їхнього впливу на ПЗ та захворюваність РПЗ на сьогодні відсутні [41].

Недавно опубліковано дослідження, в якому показано зв'язок впливу хімічних забруднень довкілля, у тому числі ЕД, на захворюваність на РПЗ [42]. Дослідження були проведені в Італії у 14 районах країни, які характеризувалися наявністю різних джерел забруднення ЕД, таких як великі промислові об'єкти, полігони та звалища промислових і побутових відходів.

У навколишньому середовищі досліджуваних територій було ідентифіковано поліхлоровані біфеніли, діоксини, важкі метали, розчинники, пестициди тощо. У результаті встановлено статистично достовірне зростання захворюваності на РПЗ разом зі зростанням інших гормонозалежних форм раку (рак молочної та щитоподібної залози, рак яєчок). Однак найчастіше забруднення мали характер сумішей різних хімічних сполук, тому роль у захворюваності окремих хімічних сполук залишилася невідомою.

Отже, проведений нами аналіз літератури свідчить про поширеність та тенденцію до подальшого зростання захворюваності на РПЗ серед чоловічого населення в усьому світі, зокрема в Україні. Епідеміологічні та експериментальні дослідження вказують на потенційну роль хімічних забруднювачів з гормональними властивостями як одного із зовнішніх факторів у формуванні та підвищенні ризику розвитку РПЗ. Разом з тим, як вказує більшість авторів [4, 10, 12, 13], донині мало епідеміологічних досліджень, особливо в аспекті каузального зв'язку, визначення ефектів за дії сумішей ЕД. Не з'ясованими залишаються точні механізми дії та безпечні рівні ЕД. Загалом накопичені на сьогодні дані демонструють актуальність проблеми РПЗ, її еколого-гігієнічну та соціальну значущість і необхідність подальших дос-

ліджень для вирішення усіх питань, пов'язаних з захистом населення від шкідливого впливу цих хімічних забруднювачів навколишнього середовища.

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 / ed. by B.W. Stewart, C.P. Wild. Lyon : IARC Press, 2014. 630 p.

3. Rochefort H. Endocrine disruptors (EDs) and hormone-dependent cancers: Correlation or causal relationship? *Comptes Rendus Biologies*. 2017. Vol. 340 (9-10). P. 439-445.

4. Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E., Flaws J.A., Nadal A. et al. Executive summary to EDC-2: the endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr. Rev.* 2015. Vol. 36 (6). P. 593-602.

5. Rodgers K.M., Udesky J.O., Rudel R.A., Brody J.G. Environmental chemicals and breast cancer: an updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environ. Res.* 2018. Vol. 160. P. 152-182.

6. 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 хлорорганічних забруднювачів навколишнього середовища (аналіз даних літератури). *Довкілля та здоров'я*. 2019. № 2 (91). С. 53-59.

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

8. Quagliariello V., Rossetti S., Cavaliere C., Di Palo R., Lamantia E. et al. Metabolic syndrome, endocrine disruptors

and prostate cancer associations: biochemical and pathophysiological evidences. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8 (18). P. 30606-30616.

9. Reznikov A.G. Hormonal impact on tumor growth and progression. *Experimental Oncology*. 2015. Vol. 37 (3). P. 162-172.

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

11. Nelles J.L., Hu W.Y., Prins G.S. Estrogen action and prostate cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2011. Vol. 6 (3). P. 437-451.

12. Prins G.S., Ye S.-H., Birch L., Zhang X., Cheong et. al. Prostate cancer risk and DNA methylation signatures in aging rats following developmental BPA exposure: a dose-response analysis. *Environ. Health Perspect.* 2017. Vol. 125 (7). P. 077007.

13. Di Donato M., Cernera G., Giovannelli P., Galasso G., Bilancio A. et al. Recent advances on bisphenol-A and endocrine disruptor effects on human prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2017. Vol. 457. P. 35-42.

14. Brureau L., Emeville E., Helissey C., Thome J.P., Multigner L., Blanchet P. Endocrine disrupting-chemicals and biochemical recurrence of prostate cancer after prostatectomy: A cohort study in Guadeloupe (French West Indies). *Int J Cancer*. 2019. Vol. 146 (3). P. 657-663.

15. Emeville E., Giusti A., Coumoul X., Thom'e J.P., Blanchet P., Multigner L. Associations of plasma concentrations of dichlorodiphenyldichloroethylene and polychlorinated biphenyls with prostate cancer: a casecontrol study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ. Health Perspect.* 2015. Vol. 123 (4). P. 317- 323.

16. Pi N., Chia S.E., Ong C.N., Kelly B.C. Associations of serum organohalogen levels and prostate cancer risk: results from a case-control study in

Singapore. *Chemosphere*.

2016. Vol. 144. P. 1505 - 1512.

17. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Chemical agents and related occupations, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzopara-dioxin, 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran, and 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl. Lyon : IARC, 2012. Vol. 100 F. P. 339-378.

18. Prince M.M., Ruder A.M., Hein M.J., Waters M.A., Whelan E.A. et al. Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Environ Health Perspect.* 2006. Vol. 114 (10). P. 1508-1514.

19. Ritchie J.M., Vial S.L., Fuortes L.J., Guo H., Reedy V.E., Smith E.M. Organochlorines and risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med.* 2003. Vol. 45 (7). P. 692-702.

20. Charles L.E., Loomis D., Shy C.M., Newman B., Millikan R. et al. Electromagnetic fields, polychlorinated biphenyls, and prostate cancer mortality in electric utility workers. *Am J Epidemiol.* 2003. Vol. 157 (8). P. 683-691.

21. Баленко Н.В., Соверткова Л.С., Черниченко І.О., Бабій В.Ф., Думанський Ю.Д., Литвиченко О.М., Сердюк Є.А., Кондратенко О.Є.

Дослідження генотоксичності електромагнітного поля низькочастотного діапазону. сучасний стан (І повідомлення). *Довкілля та здоров'я*. 2018. № 1 (85). С. 14-19.

22. Corrales J., Kristofco L.A., Steele W.B., Yates B.S., Breed C.S. et al. Global assessment of bisphenol A in the environment: review and analysis of its occurrence and bioaccumulation. *Dose Response.* 2015. Vol. 13 (3).

23. Prins G.S., Hu W.Y., Xie L., Shi G.B., Hu D.P. et al. Evaluation of Bisphenol A (BPA) Exposures on Prostate Stem Cell Homeostasis and Prostate Cancer Risk in the NCTR-Sprague-Dawley Rat: An NIEHS/FDA CLARITY-BPA Consortium Study. *Environ. Health Perspect.* 2018. Vol. 126 (11).

24. Calafat A.M., Ye X., Wong L.Y., Reidy J.A., Needham L.L. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-

octylphenol: 2003–2004.

Environ Health Perspect. 2008. Vol. 116 (1): 39–44.

25. Calafat A.M., Weuve J., Ye X., Jia L.T., Hu H. et al. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ. Health Perspect.* 2009. Vol. 117 (4). P. 639-644.

26. Braun J.M., Kalkbrenner A.E., Calafat A.M., Yoltan K., Ye X. et al. Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics.* 2011. Vol. 128 (5). P. 873 - 882.

27. Gao H., Yang B.J., Li N., Feng L.M., Shi X.Y. et al. Bisphenol A and hormone-associated cancers: current progress and perspectives. *Medicine (Baltimore).* 2015. Vol. 94 (1). P. 211-218.

28. Hanaoka T., Kawamura N., Hara K., Tsugane S. et al. Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occup Environ Med.* 2002. Vol. 59 (9). P. 625-628.

29. Nahar M.S., Liao C., Kannan K., Dolinoy D.C. Fetal liver bisphenol A concentrations and biotransformation gene expression reveal variable exposure and altered capacity for metabolism in humans. *J Biochem Mol Toxicol.* 2013. Vol. 27 (2). P. 116-123.

30. Bolognesi C., Castle L., Cravedi J.P., Engel K.H., Fowler P. et al. Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: executive summary. *EFSA Journal.* 2015. Vol. 13 (1). 3978.

31. Acconcia F., Pallottini V., Marino M. Molecular mechanisms of action of BPA. *Dose Response.* 2015. Vol. 13 (4). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4679188/>

32. Huang D., Wu J., Su X., Yan H., Sun Z. Effects of low dose of bisphenol A on the proliferation and mechanism of primary cultured prostate epithelial cells in rodents. *Oncol Lett.* 2017. Vol. 14 (3). P. 2635-2642.

33. Tarapore P., Ying J., Ouyang B., Burke B., Bracken B., Ho S.M. Exposure to bisphenol A correlates with early-onset

prostate cancer and promotes centrosome amplification and anchorage-independent growth *in vitro*. *PLoS One.* 2014. Vol. 9 (3). e90332.

34. Jeng H.A. Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. *Front Public Health.* 2014. Vol. 2. 55. doi: 10.3389/fpubh.2014.00055

35. Rehman S., Usman Z., Rehman S., Aldraihem M., Rehman N. et al. Endocrine disrupting chemicals and impact on male reproductive health. *Transl Androl Urol.* 2018. Vol. 7 (3). P. 490-503.

36. Huang D.Y., Zheng C.C., Pan Q., Wu S.S., Su X. et al. Oral exposure of low-dose bisphenol A promotes proliferation of dorsolateral prostate and induces epithelial-mesenchymal transition in aged rats. *Sci Rep.* 2018. Vol. 8 (1). P. 490.

37. Harris C.A., Henttu P., Parker M.G., Sumpter J.P. The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect.* 1997. Vol. 105 (8). P. 802-811.

38. Dodson R.E., Nishioka M., Standley L.J., Perovich L.J., Brody J.G., Rudel R.A. Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environ. Health Perspect.* 2012. Vol. 120 (7). P. 935–943.

39. U.S. EPA. Nonylphenol (NP) and nonylphenol ethoxylates (NPEs) action plan [RIN 2070-ZA09]. Washington, DC : US EPA, 2010. URL: https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/rin2070-za09_np-npes_action_plan_final_2010-08-09.pdf.

40. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. Lyon : IARC, 2012. Vol. 100 C. P. 121 – 145.

41. Li X., Gao Y., Wang J., Ji G., Lu Y. et al. Exposure to environmental endocrine disruptors and human health. *J Public Health Emerg.* 2017. Vol. 1 (1).

42. Benedetti M., Zona A., Beccaloni E., Carere M., Comba P. et al. Incidence of breast, prostate, testicular, and thyroid cancer in Italian contaminated sites with presence of substances with endocrine disrupt-

ing properties. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017. Vol. 14 (4). P. 355-366.

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. World Cancer Report / ed. by B.W. Stewart, C.P. Wild. Lyon : IARC Press; 2014 : 630 p.
3. Rochefort H. *Comptes Rendus Biologies*. 2017 ; 340 (9-10) : 439-445.
4. Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E. Flaws J.A., Nadal A. et al. *Endocr. Rev.* 2015 ; 36 (6) : 593-602.
5. Rodgers K.M., Udesky J.O., Rudel R.A. and Brody J.G. *Environ. Res.* 2018 ; 160 : 152-182.
6. Chernychenko I.O., Balenko N.V., Lytychenko O.M., Babii V.F., Hlavachek D.O. and Kondratenko O.Ye. *Dovkillia ta zdorovia (Environment and Health)*. 2019 ; 2 (91) : 53-59 (in Ukrainian).
7. Chernychenko I.O., Balenko N.V., Lytychenko O.M., Babii V.F., Hlavachek D.O. and Kondratenko O.Ye. *Dovkillia ta zdorovia (Environment and Health)*. 2019 ; 3 (92) : 52-60 (in Ukrainian).
8. Quagliariello V., Rossetti S., Cavaliere C., Di Palo R., Lamantia E. et al. *Oncotarget*. 2017 ; 8 (18) : 30606-30616.
9. Reznikov A.G. *Experimental Oncology*. 2015 ; 37 (3) : 162-172.
10. Hu D.P., Hu W.Y., Xie L., Li Y., Birch L. and Prins G.S. *The Open Biotechnology Journal*. 2016 ; 10 (1) : 76-97.
11. Nelles J.L., Hu W.Y. and Prins G.S. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2011 ; 6 (3) : 437-451.
12. Prins G.S., Ye S.-H., Birch L., Zhang X., Cheong et. al. *Environ. Health Perspect.* 2017 ; 125 (7) : 077007.
13. Di Donato M., Cerner G., Giovannelli P., Galasso G., Bilancio A. et al. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 ; 457 : 35-42.
14. Brureau L., Emeville E., Helissey C., Thome J.P., Multigner L. and Blanchet P. *Int J Cancer*. 2019 ; 146(3) : 657-663.
15. Emeville E., Giusti A., Coumoul X., Thom'e J.P., Blanchet P. and Multigner L. *Environ. Health Perspect.* 2015 ; 123 (4) : 317- 323.
16. Pi N., Chia S.E., Ong C.N. and Kelly B.C. *Chemosphere*. 2016 ; 144 : 1505-1512.
17. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Chemical agents and related occupations, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzopara-dioxin, 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran, and 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl. Lyon : IARC ; 2012 ; 100 F : 339-378.
18. Prince M.M., Ruder A.M., Hein M.J., Waters M.A., Whelan E.A. et al. *Environ Health Perspect.* 2006 ; 114 (10) : 1508-1514.
19. Ritchie J.M., Vial S.L., Fuortes L.J., Guo H., Reedy V.E. and Smith E.M. *J Occup Environ Med*. 2003 ; 45 (7) : 692-702.
20. Charles L.E., Loomis D., Shy C.M., Newman B., Millikan R. et al. *Am J Epidemiol*. 2003 ; 157 (8) : 683-691.
21. Balenko N.V., Sovetko L.S., Chernychenko I.O., Babii V.F., Dumanskyi Yu.D., Lytychenko O.M., Serdiuk Ye.A. and Kondratenko O.Ye. *Dovkillia ta zdorovia (Environment and Health)*. 2018 ; 1 (85) : 14-19.
22. Corrales J., Kristofco L.A., Steele W.B., Yates B.S., Breed C.S. et al. *Dose Response*. 2015 ; 13 (3). doi: 10.1177/1559325815598308.
23. Prins G.S., Hu W.Y., Xie L., Shi G.B., Hu D.P. et al. *Environ. Health Perspect.* 2018 ; 126 (11) : 117001. doi: 10.1289/EHP3953.
24. Calafat A.M., Ye X., Wong L.Y., Reidy J.A., Needham L.L. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect.* 2008. Vol. 116 (1): 39-44.
25. Calafat A.M., Weuve J., Ye X., Jia L.T., Hu H. et al. *Environ. Health Perspect.* 2009 ; 117 (4) : 639-644.
26. Braun J.M., Kalkbrenner A.E., Calafat A.M., Yoltan K., Ye X. et al. *Pediatrics*. 2011 ; 128 (5) : 873-882.
27. Gao H., Yang B.J., Li N., Feng L.M., Shi X.Y. et al. *Medicine (Baltimore)*. 2015 ; 94 (1) : 211-218.
28. Hanaoka T., Kawamura N., Hara K., Tsugane S. et al. *Occup Environ Med*. 2002 ; 59 (9) : 625-628.
29. Nahar M.S., Liao C., Kannan K., Dolinoy D.C. *J Biochem Mol Toxicol*. 2013 ; 27 (2) : 116-123.
30. Bolognesi C., Castle L., Cravedi J.P., Engel K.H., Fowler P. et al. *EFSA Journal*. 2015 ; 13 (1) : 3978.
31. Acconcia F., Pallottini V. and Marino M. Dose Response. 2015 ; 13 (4). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4679188/>
32. Huang D., Wu J., Su X., Yan H. and Sun Z. *Oncol Lett*. 2017 ; 14 (3) : 2635-2642.
33. Tarapore P., Ying J., Ouyang B., Burke B., Bracken B. and Ho S.M. *PLoS One*. 2014 ; 9 (3) : e90332.
34. Jeng H.A. *Front Public Health*. 2014 ; 2 : 55. doi: 10.3389/fpubh.2014.00055
35. Rehman S., Usman Z., Rehman S., Aldraihem M., Rehman N. et al. *Transl Androl Urol*. 2018 ; 7 (3) : 490-503.
36. Huang D.Y., Zheng C.C., Pan Q., Wu S.S., Su X. et. al. *Sci Rep*. 2018 ; 8 (1) : 490.
37. Harris C.A., Henttu P., Parker M.G. and Sumpter J.P. *Environ Health Perspect.* 1997 ; 105 (8) : 802-811.
38. Dodson R.E., Nishioka M., Standley L.J., Perovich L.J., Brody J.G. and Rudel R.A. *Environ. Health Perspect.* 2012 ; 120 (7) : 935-943.
39. U.S. EPA. Nonylphenol (NP) and Nonylphenol Ethoxylates (NPES) Action Plan [RIN 2070-ZA09]. Washington, DC : US EPA; 2010. URL: https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/rin2070-za09_np-npes_action_plan_final_2010-08-09.pdf.
40. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. Lyon : IARC; 2012 ; 100 C : 121-145.
41. Li X., Gao Y., Wang J., Ji G., Lu Y. et al. *J Public Health Emerg.* 2017 ; 1 (1). doi: 10.21037/jphe.2016.12.09.
42. Benedetti M., Zona A., Beccaloni E., Carere M., Comba P. et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017 ; 14 (4) : 355-366.

Надійшло до редакції 18.11.2019