

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет біології, географії і екології

Кафедра біології людини та імунології

Вплив ендокринних порушень на репродуктивну систему жінки

Кваліфікаційна робота (проект) на здобуття ступеня вищої освіти
“бакалавр”

Виконала :студентка 4 курсу 411 групи

Спеціальності 091 Біологія

Освітньо-професійної програми

“Біологія”

Подоляк Анастасія Володимирівна

Керівник к.б.н., доцент

Спринь О.Б

Рецензент Голяка С.К.,

кандидат біологічних наук, доцент

Херсон - Івано-Франківськ - 2023

Зміст

ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЕНДОКРИННИХ ПОРУШЕНЬ ТА ЇХ ВПЛИВ НА РЕПРОДУКТИВНУ СИСТЕМУ ЖІНОК	5
РОЗДІЛ 2. ПОРУШЕННЯ В ОРГАНАХ	8
2.1 Особливості з боку яєчників	8
2.1.1 Анеуплоїдія	9
2.1.2 Синдром полікістозних яєчників	11
2.1.3 Змінена циклічність і плодючість	13
2.2 Порухення структури та функцій матки	14
2.2.1 Ендометрїоз	15
2.2.2 Міома матки	17
2.3 Порухення імплантації	19
2.4 Порухення у молочній залозі. Скорочена тривалість лактації	21
РОЗДІЛ 3. ПОРУШЕННЯ СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ	23
3.1 Ранній розвиток грудей	24
3.2 Менархе	27
3.3 Механізми порухення статевого дозрівання, викликаного ендокринними порухеннями	28
3.4 Сучасний стан проблеми та перспективи досліджень.	32
ВИСНОВКИ	35
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	40

ВСТУП

Глобальні тенденції загального репродуктивного здоров'я важко визначити, але численні дослідження свідчать про те, що за останні півстоліття багато показників жіночої репродукції знизилися. Частково це зниження можна віднести до культурних змін (наприклад, відкладене народження дитини, посилення контрацепції у жінок), але також цьому може сприяти вплив навколишнього середовища на плід, матір або батька.

Численні дані свідчать про поширеність випадків захворювань, які впливають на репродуктивне здоров'я жінок. Аналіз жіночих репродуктивних результатів показує, що показники зачаття знизилися як у датських, так і в американських жінок, у яких було відмічено зниження репродуктивної здатності на 44% з 1960 року. Було відмічено вагомий вплив на репродуктивну систему жінок захворювань пов'язаних з гормонами, такі як розлади статевого дозрівання, синдром полікістозних яєчників, ендометріоз і міома матки.

Здатність синтетичних хімікатів змінювати репродуктивну функцію та здоров'я жінок була чітко продемонстрована наслідками використання діетилстильбестролу (DES) вагітними жінками. Діетилстильбестрол — це естрогенна сполука, яка була вперше виготовлена в 1938 році і призначалася для запобігання викиднів у жінок до 1971 року. Було показано, що дочки жінок, які отримували лікування DES, мають рідкісні види раку шийки і вагініту. З моменту першої публікації 1971 року, яка пов'язувала лікування жінок із DES та раком статевих шляхів у нащадків, у міру старіння дочок спостерігалися інші аномалії, включаючи зниження фертильності та підвищення рівня позаматкової вагітності, збільшення раку молочної залози та рання менопауза. Багато з цих розладів були відтворені на лабораторних тваринах, які отримували лікування DES. Уроки, отримані з 40 років досліджень DES, полягають у тому, що плід жіночої статі сприйнятливий до репродуктивних аномалій, спричинених навколишнім середовищем, що органогенез статевих залоз чутливий до синтетичних гормонів під час критичного вікна впливу на плід, що репродуктивні захворювання

можуть проявлятися лише через десятиліття після впливу, і що багато жіночих репродуктивних розладів можуть виникати одночасно.

Відомо, що інші синтетичні хімічні речовини, що імітують гормони, сприяють виникненню захворювань репродуктивної системи. Ці хімічні речовини називаються сполуками, що руйнують ендокринну систему (EDC). Сполуки, що порушують роботу ендокринної системи, — це природні або синтетичні екзогенні сполуки, які заважають фізіології нормальних ендокринних процесів, таких як розмноження та ріст. Хоча існує багато гормональних шляхів, через які EDC можуть діяти (наприклад, агоністи або антагоністи стероїдних гормонів і гормонів щитовидної залози), багато з відомих ефектів EDC у диких тварин і людей викликані зміною сигналізації естрогену (E). Це пов'язано з тим, що передача сигналів E є еволюційно збереженою серед тварин і має вирішальне значення для правильного онтогенезу та функціонування багатьох жіночих репродуктивних органів.

Мета роботи: полягає в тому, щоб встановити зв'язок між впливом ендокринних порушень в організмі жінки на репродуктивну систему.

Предмет дослідження: вплив ендокринних порушень на репродуктивну систему

Об'єкт дослідження: ендокринні порушення жіночого організму.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати сучасний погляд науки на зв'язок ендокринної та репродуктивної систем.
2. Вивчити та описати вплив порушень з боку яєчників на репродуктивну систему.
3. З'ясувати вплив порушень ендокринної системи на репродуктивну в рамках статевого дозрівання.

Структура роботи: робота складається з вступу, трьох розділів, висновків, списку використаної літератури.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЕНДОКРИННИХ ПОРУШЕНЬ ТА ЇХ ВПЛИВ НА РЕПРОДУКТИВНУ СИСТЕМУ ЖІНОК

Глобальні тенденції загального репродуктивного здоров'я важко визначити, але численні дослідження свідчать про те, що за останні півстоліття багато показників жіночої репродукції знизилися. Частково це зниження можна віднести до культурних змін (наприклад, відкладене народження дитини, посилення контрацепції у жінок), але вплив гормональних збоїв на плід, матір або батька також може сприяти цьому. Вкрай важливо періодично оцінювати відомі або очікувані впливи факторів на репродуктивну здатність людей [1].

Зв'язок між чоловічими репродуктивними результатами та впливом навколишнього середовища був оцінений раніше і стимулював дослідження, привертая увагу громадськості та уряду та інформував клінічну практику протягом більше десяти років. Однак подібна комплексна оцінка, що охоплює клінічні тенденції та дослідження, дослідження на лабораторних тваринах і порівняльні біологічні дані, зібрані у диких тварин, не проводились для жінок. Нещодавно було запропоновано, що вплив хімічних речовин навколишнього середовища сприяє виникненню кількох гінекологічних патологій на основі ендокринних порушень, особливо коли вплив відбувається під час критичних періодів розвитку [1]. Практики, які займаються жіночим здоров'ям, усвідомлюють потенційний вплив факторів ендокринного здоров'я на репродуктивне здоров'я, а акушерів і гінекологів наполегливо закликають посилити спілкування зі своїми пацієнтками про потенційно шкідливий вплив токсичних речовин навколишнього середовища на репродуктивне здоров'я [2]. Комплексна оцінка факторів навколишнього середовища та репродуктивного здоров'я жінок є важливою для сприяння більш інформованому обговоренню між клініцистами та їхніми пацієнтками, для інформування про широкі дискусії серед громадськості та уряду, а також для подальших досліджень у цій галузі

шляхом висування гіпотез, виявлення прогалин у дослідженнях, розробки програми досліджень та сприяння перекладу досліджень тварин і фундаментальних наук на дослідження людини.

Є обмежені дані про поширеність станів, які впливають на репродуктивне здоров'я жінок. Аналіз жіночих репродуктивних результатів показує, що показники зачаття знизилися як у датських, так і в американських жінок, у яких було відмічено про зниження на 44% з 1960 року [2]. Крім того, є поширеними захворювання, пов'язані з гормонами, такі як розлади статевого дозрівання, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), ендометріоз і міома матки, хоча доступних даних про глобальні чи популяційні тенденції мало. Поєднання зниження частоти зачаття та поширених захворювань жіночих репродуктивних органів викликає занепокоєння щодо того, що фактори навколишнього середовища можуть мати негативний вплив на жіноче репродуктивне здоров'я.

Здатність синтетичних хімікатів змінювати репродуктивну функцію та здоров'я жінок була чітко продемонстрована наслідками використання діетилстильбестролу (DES) вагітними жінками. Діетилстильбестрол — це естрогенна сполука, яка була вперше виготовлена в 1938 році і призначалася для запобігання викидням у жінок до 1971 року. Було показано, що дочки жінок, які отримували лікування DES, мають рідкісні види раку шийки і вагініту [2]. Починаючи з першої публікації 1971 року, яка пов'язувала лікування жінок з DES і раком статевих шляхів у нащадків, у міру старіння дочок спостерігалися інші аномалії, включаючи зниження фертильності та підвищення рівня позаматкової вагітності, збільшення раку молочної залози та рання менопауза [3]. Багато з цих розладів були відтворені на лабораторних тваринах, які отримували лікування DES. Уроки, отримані з 40 років досліджень DES, полягають у тому, що плід жіночої статі сприйнятливий до репродуктивних аномалій, спричинених навколишнім середовищем, що органогенез статевих залоз чутливий до синтетичних гормонів під час критичного вікна впливу на плід, що репродуктивні захворювання можуть проявлятися лише через

десятиліття після впливу, і що багато жіночих репродуктивних розладів можуть виникати одночасно.

Відомо, що інші синтетичні хімічні речовини, що використовуються в торгівлі, імітують гормони, і раніше було показано, що вони сприяють виникненню ендокринних захворювань [4]. Ці хімічні речовини називаються сполуками, що руйнують ендокринну систему (EDC). Сполуки, що порушують роботу ендокринної системи, — це природні або синтетичні екзогенні сполуки, які заважають фізіології нормальних ендокринних регульованих подій, таких як розмноження та ріст [5]. Хоча існує багато гормональних шляхів, через які можуть діяти EDC (наприклад, агоністи або антагоністи стероїдних гормонів і гормонів щитовидної залози), багато з відомих ефектів EDC у диких тварин і людей викликані зміною сигналізації естрогену (E). Це пов'язано з тим, що передача сигналів E є еволюційно збереженою серед тварин і має вирішальне значення для правильного онтогенезу та функціонування багатьох жіночих репродуктивних органів [5].

РОЗДІЛ 2

ПОРУШЕННЯ В ОРГАНАХ

2.1 Особливості з боку яєчників

У чоловіків погана якість сперми та рак яєчок успішно вимірюються при рості; для порівняння, зміни в кількості та якості ооцитів значно важче виміряти через відмінності в чоловічому та жіночому гаметогенезі та через те, що жіночі органи та їх функції в основному вивчені не так добре як чоловічі. Однак ми можемо отримати деяке уявлення про етіологію дисфункції яєчників, визначивши критичні процеси розвитку, які можуть бути порушені впливом чинників, що порушують роботу ендокринної системи (EDC).

Жіноча статеві клітина людини починає диференціюватися в першому триместрі, а примордіальні фолікули утворюються між другим і третім триместром. Потім ці фолікули переходять у тривалий стан спокою, який може тривати від 15 до 50 років. Дійсно, ооцити є найдовгоживучими клітинами організму, які не відновлюються, і протягом усього життя піддаються впливам навколишнього середовища, які важко визначити кількісно. Таким чином, вимірювання якості ооцитів і впливу факторів навколишнього середовища на фертильність є серйозною проблемою, враховуючи час утворення фолікула, тривалість існування фолікула та відносну недоступність цих клітин для аналізу. Незважаючи на ці перешкоди, загальний обсяг знань про нормальний розвиток яєчників, тенденції епідеміологічних досліджень на людях і лабораторних досліджень на тваринах свідчать про те, що жіночий яєчник чутливий до порушень, викликаних EDC [5].

Правильне формування фолікулів яєчників у плода залежить від балансу між системним естрогеном і місцевим інгібіном та активіном у плода, і тому вплив естрогенів протягом критичного періоду утворення фолікула може змінити динаміку фолікула у дорослої людини. Наприклад, лабораторні гризуни та американські алігатори, які зазнали впливу естрогенних EDC на ранніх стадіях розвитку, мають специфічну недостатність у формуванні нормального фолікула,

яка називається мультиооцитарним фолікулом. При нормальному утворенні фолікула один шар соматичних гранульозних клітин (які походять із коркових статевих канатиків) оточує дозріваючий ооцит мейозу I. У мультиооцитарному фолікулі більше ніж один ооцит оточений однією гранульозною оболонкою, і численні естрогенні EDC можуть індукувати цю фолікулярну патологію. У мишей, які отримували DES і 17 β -E2 під час утворення фолікула на 1-5 день після пологів, розвиваються мультиооцитарні фолікули внаслідок пригнічення експресії активіну [6]. Таким чином, підтримання гомеостатичного балансу місцевих і системних гормонів під час розвитку фолікула є необхідним для нормального розвитку фолікула та якості ооцитів. Точні механізми, які змінюють раннє утворення фолікулів, і їхній вплив на функцію дорослих яєчників ще потрібно вивчати.

Переривання стероїдного або пептидного гормонального контролю функції яєчників є вірогідним механізмом порушень функції яєчників, які спостерігали в експерименті вище. Після гіпотези про те, що EDC сприяють розладам яєчників і зниженню рівня зачаття, виникають два ключових питання: які ймовірні мішені і як проявляються ці взаємодії? Репродуктивні розлади, які дають зрозуміти ці питання, - це анеуплоїдія, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), передчасна недостатність яєчників (ПНЯ), а також змінена циклічність і плодючість [6].

2.1.1 Анеуплоїдія

Анеуплоїдія (аномальна кількість хромосом) є основною причиною викиднів, вроджених дефектів і розумової відсталості у людей [7]. У людини мейоз починається в яєчнику плоду, але припиняється на стадії диплотени пізньої профазі, і мейотичні поділи відбуваються лише перед овуляцією (мейоз I) і після запліднення (мейоз II). Хоча відомо, що певні генетичні фактори порушують жіночий мейоз, дуже мало чинників навколишнього середовища було досліджено на предмет їх здатності викликати мейотичні порушення [6]. Понад 10 років тому спостереження за мишами, яких утримували в пластикових

клітках, мали високу кількість ооцитів із порушеннями мейозу, призвели до відкриття руйнівного ефекту естрогенного пластифікатора бісфенолу А (ВРА) на ооцити [8]. Деякі із мейотичних порушень в рамках експерименту призвели до анеуплоїдії. В ооцитах дорослих самок мишей, які зазнали впливу ВРА під час мейотичного дозрівання, були відмічені аномалії у вирівнюванні хромосом у мейотичному веретені, ймовірно, через зміну структурної цілісності мікротрубочок мейотичного веретена [7]. Більш пізні дослідження ооцитів, підданих експозиції *in vitro* або *in vivo*, підтверджують висновок про те, що вплив ВРА призводить до порушень формування веретена поділу та вирівнювання хромосом, але припускають, що ці дефекти, швидше за все, призведуть до зупинки клітинного циклу та смерті ооцита. Незалежно від часу втрати (тобто втрата гамет до завершення оогенезу або запліднення хромосомно-аномальних яйцеклітин і подальша втрата зачатка), експериментальні дані трьох різних лабораторій підтверджують висновок про те, що вплив бісфенолу А має шкідливий вплив на дозрівання ооцита. Крім ВРА, було показано, що інші EDC викликають порушення мейозу. Наприклад, DES викликає дефекти веретена під час мейозу II [9].

Вищезазначені дослідження ілюструють порушення мейозу у фолікулах дорослих тварин, але зміни також відбуваються під час впливу екологічно відповідних доз ВРА під час внутрішньоутробного періоду оогенезу. Коли вагітні миші піддавалися впливу ВРА під час профазы мейозу, синопис і рекомбінація були змінені в ооцитах, що розвиваються в яєчнику плода; крім того, у потомства жіночої статі була підвищена частота анеуплоїдії в ооцитах і ембріонах [9]. Вважається, що порушення оогенезу, спричинені ВРА під час внутрішньоутробного розвитку, викликані впливом на естрогени-*b* [10]. На сьогоднішній день не проводилося досліджень на людях, які б вивчали рівень анеуплоїдії у жінок, які внутрішньоутробно піддавалися впливу бісфенолу А або інших EDC.

2.1.2 Синдром полікістозних яєчників

Два розлади, пов'язані з яєчниками людини, які призводять до оваріально-залежного безпліддя, це СПКЯ та ПНЯ. Синдром полікістозних яєчників вважається найпоширенішою ендокринною аномалією у жінок репродуктивного віку, зустрічаючись у 4–8 % жінок [10]. Основна причина безпліддя, СПКЯ, характеризується гіперандрогенемією, гіперінсулінемією та передчасним ростом волосся на лобку (пубархе). Таким чином, для цього синдрому характерні як метаболічні, так і репродуктивні порушення. Жінки з СПКЯ мають вищий ризик розвитку резистентності до інсуліну, діабету, раку ендометрію та ановуляторного безпліддя [11]. Хоча останнє можна лікувати препаратами для індукції овуляції, жінки з СПКЯ піддаються більшому ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників при такому лікуванні, а їхні ускладнення під час вагітності (наприклад, викидень, гіпертонія, гестаційний діабет) є більш частими, ніж у жінок з нормальною овуляцією [12]. Передчасна недостатність яєчників характеризується припиненням менструації до 40 років і зустрічається приблизно у 1% жінок.

Хоча функція яєчників залежить від відповідних стероїдних гормонів, патогенез СПКЯ та ПНЯ невідомий. Вважається, що ці патології не мають спільні механізми, але, обидва були пов'язані зі змінами ендокринної сигналізації під час критичних вікон утворення фолікула та активації фолікула, і обидва розлади характеризуються нерегульованим відбором фолікулів та механікою росту. Фолікули яєчників у жінок із СПКЯ мають прискорений перехід від примордіальних до первинних фолікулів. Потім фолікули накопичуються в корі яєчника без переходу до домінування або атрезії. Розташування фолікулів при ПНЯ є менш чітким і може бути наслідком недостатнього оваріального резерву при народженні або фолікулів, які рано активуються та зазнають атрезії через механізми апоптозу через неадекватну підтримку гонадотропіну [14]. У деяких жінок явно присутня генетична схильність до обох захворювань.

Вплив зовнішнього середовища може змінити динаміку формування фолікула під час внутрішньоутробного розвитку. Розвиток і активація фолікула під час постнатального розвитку є двома потенційними пунктами гормональних змін. Наш прогноз полягає в тому, що обидва ці пункти є такими, протягом яких внутрішньоутробний і неонатальний дисбаланс стероїдів може сприяти розвитку захворювання у дорослих.

Однією з припущень про етіологію СПКЯ є надмірна пренатальна експозиція тестостерону, що є наслідком як генетичної схильності до гіперсекреції тестостерону, так і впливу факторів навколишнього середовища, які збільшують ембріональний тестостерон [13]. Понад 70 генів було досліджено на їх роль в етіології СПКЯ [14]. Хоча жодна генетична мутація не була безпосередньо пов'язана з СПКЯ, мутації в генах, які зазвичай призводять до захисту ембріона від материнських андрогенів, таких як 21-гідроксилаза, можуть спричинити СПКЯ. Дійсно, загальна генетична варіація в гені ароматази, CYP19, пов'язана як з надлишком андрогенів у дівчаток у препубертатному періоді, так і з СПКЯ у дівчат і молодих жінок [12]. Подібним чином поліморфізм промотора гена глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG), призводить до підвищення біодоступності тестостерону і пов'язаний із збільшенням частоти СПКЯ у деяких жінок.

Вважається, що передчасне виснаження яєчників спричинене обмеженим пулом фолікулів під час розвитку або прискореною втратою фолікулів під час природного процесу внутрішньоутробної атрезії між серединою вагітності та народженням і після цього [17]. Особи, які мають каріотип 45,XO, мають дисгенезію гонад, а делеції специфічних сегментів X-хромосоми та мутації в деяких генах X-хромосоми пов'язані з ПНЯ [12]. Крім того, носії премутації FMR1 (55-200 повторів CGG) піддаються ризику первинної недостатності яєчників (зниження резерву яєчників), ранньої менопаузи та дисфункції яєчників (зниження фертильності) [13]. На додаток до генних мутацій, делецій і перестановок, що стосуються X-хромосоми, токсичні фактори для ооцита може вплинути на фолікулярний комплемент і фертильність, оскільки ооцит є

головним регулятором фолікулогенезу. Нещодавнє дослідження на моделі миші з ооцит-специфічною делецією пухлинного супресора PTEN виявило передчасну активність первинного пулу фолікулів і раннє старіння яєчників [14]. Теоретично, EDC, які пригнічують експресію PTEN і подальшу передачу сигналів через шлях PI3-кінази в овоциті, можуть призвести до прискореної втрати фолікула. Це ще належить визначити у жінок з ПВЯ або передчасною недостатністю яєчників.

2.1.3 Змінена циклічність і плодючість

Втручання в гормональну регуляцію менструального циклу, що призводить до довгих або нерегулярних циклів, знижує репродуктивність (здатність завагітніти під час менструального циклу) [15]. Сполуки, що порушують роботу ендокринної системи, можуть знижувати здатність до запліднення, втручаючись у гормональну регуляцію менструального циклу. Існують обмежені дані щодо людей, які свідчать про те, що вплив EDC на плід і новонародженого може змінити циклічність, але дані лабораторних тварин підтверджують цю тезу. Внутрішньоутробний вплив естрогенних сполук, таких як пластифікатор ВРА, мікотоксин зеараленон або фітоестроген ресвератрол, збільшує тривалість естрального циклу мишей [18]. Подібним чином вплив на новонароджених мишей фізіологічно відповідних концентрацій фітоестрогену геністеїну викликає подовжені та аномальні цикли у дорослих тварин [19]. Перинатальний вплив ВРА викликає нерегулярні цикли у мишей і раннє припинення циклічної активності у щурів, і це, ймовірно, пов'язано зі змінами гіпоталамуса в схемі, яка контролює секрецію лютеїнізуючого гормону і овуляцію [17].

У людей змінена циклічність і вплив стійких органічних забруднювачів і сучасних пестицидів на дорослих пов'язані. Дослідження, що вивчають вплив хлорорганічних пестицидів на циклічність і плодючість, показують, що вплив хлорорганічних пестицидів скорочує менструальний цикл [17]. Навпаки, у жінок, які піддаються впливу сучасних гормонально-активних пестицидів

(неорганічних хлорів), ймовірність довгих циклів, міжменструальних кровотеч і затримки менструацій збільшується на 60-100%.

Різні реакції менструального циклу на різні EDC у жінок можна пояснити тим фактом, що порушення циклу можуть бути спричинені кількома механізмами, включаючи зміни в синтезі гормонів, вивільненні, зберіганні, транспортуванні та екскреції-біотрансформації, а також зміненим розпізнаванням або зв'язуванням рецепторів гормонів і активація пострепторів. На додаток до змін у функції «репродуктивних гормонів», таких як статеві стероїди, гонадотропіни та система інгібін-активін, змінена функція щитовидної залози та центральної нервової системи може призвести до змін у репродуктивній циклічності [16]. На основі раніше описаних досліджень на тваринах ми припускаємо, що такі зміни можуть виникнути під час внутрішньоутробного розвитку. Ця гіпотеза також підтверджується порушеннями циклу, поміченими у жінок, чиї матері внутрішньоутробно піддавалися впливу DES [20].

2.2 Порушення структури та функцій матки

Не дивлячись на те, що декілька досліджень на тваринних моделях демонструють, що ранній постнатальний розвиток залоз матки не залежить від гормонів, вплив стероїдних гормонів після народження може серйозно скомпрометувати аденогенез ендометрія. Наприклад, у ягнят постнатальний хронічний вплив синтетичного прогестину призводить до повного вибивання маткових залоз, що, як вважають, частково пов'язано зі зниженою регуляцією естрогену-а. У свині ендометріальний залозистий генез і морфогенез відбуваються після народження та включають епітеліальну активацію рецептора естрогену-а [20]. У плода людини дані про зв'язок між експресією естрогену і розвитком ендометрію обмежені. Експресія інформаційної РНК рецептора естрогену вперше виявляється в матці плоду на 13 тижні вагітності та продовжується протягом 23 тижнів [19]. Клітинна локалізація за допомогою імуногістохімічного аналізу виявила експресію естрогену-а в ядрах

мезенхімальних клітин на межі між строною матки та міометрієм на терміні вагітності від 17 до 22 тижнів, але без імунного фарбування в епітелії [18]. Ці дослідження демонструють, що у людей, як і на тваринних моделях, залозистий генезис, залозистий морфогенез і мезенхімально-епітеліальні взаємодії в місці з'єднання між міометрієм і ендометрієм (місце майбутньої зони з'єднання у дорослої людини) є вразливими до дії естрогену та EDC. Крім того, дослідження аденогенезу показують, що тканини матки можуть бути запрограмовані епігенетично протягом перинатального життя на нормальну або порушену функцію [19].

Дослідження дочірніх груп DES надають додаткову інформацію про здатність EDC перешкоджати розвитку матки шляхом зміни аденогенезу. У жінок, які внутрішньоутробно піддавалися впливу DES, зона, що розмежовує шийку матки та піхву, не чітко визначена, що призводить до підвищеної частоти присутності залозистої тканини матки у верхній частині піхви (вагінальний аденоз) [19]. На додаток до аномального виявлення вагінального аденозу у молодих жінок, які піддавалися внутрішньоутробному впливу DES, вагінальний аденоз також був виявлений із підвищеною поширеністю (80%) у мертвонароджених немовлят і новонароджених, які піддавалися внутрішньоутробному впливу DES у першій половині вагітності [19]. У той час як більшість досліджень внутрішньоутробного впливу DES зосереджені на результатах статевого дозрівання та дорослих, спостереження аномалій у плода підкреслюють важливість раннього впливу DES на Мюллерів тракт, що пізніше призводить до аденозу піхви і світлоклітинного раку піхви.

2.2.1 Ендометріоз

Ендометріоз характеризується ектопічним ендометрієм (наявністю ендометріальних залоз і строми поза маткою) і є основною причиною безпліддя та хронічного тазового болю у жінок. Етіологія цього захворювання залежить від сукупного впливу генетичних, гормональних, імунологічних факторів і факторів навколишнього середовища [20]. Оцінки захворюваності на ендометріоз

відрізняються, але більшість досліджень показують, що від 10% до 15% жінок репродуктивного віку мають ендометріоз [21]. Захворюваність значно вища (від 35% до 50%) у жінок із тазовим болем, безпліддям або тим і іншим [22]. Витрати на охорону здоров'я на лікування безпліддя та болів, пов'язаного з ендометріозом, є величезними, лише в 2002 році в Сполучених Штатах було витрачено 22 мільярди доларів. Розрізняють патологію перитонеального ендометріозу, ендометріоз яєчників (включаючи трансформацію серозних або мезотеліальних клітин у клітини ендометрія або інвагінацію поверхневого ендометріозу в капсулу яєчника) і ректовагінальний ендометріоз (виникає з Мюллерових гнізд), кожен має окремий етіопатогенез[23].

Ендометріоз є гормонально (і, отже, можливо EDC-) залежним розладом, і докази цього наводяться спостереженнями, що ендометріоз проявляється в репродуктивний період і значною мірою регресує після оваріектомії або менопаузи, ектопічна тканина ендометрію має підвищену експресію ферменту ароматази та знижену експресію 17 β -гідроксистероїддегідрогенази (HSD) типу 2, лікування Т-похідним даназолом викликає регресію ураження, але припинення викликає зростання ураження [24]. Підтипи рецепторів естрогену та прогестерону змінюються при ектопічних ураженнях ендометрію, а профілі експресії генів ектопічного ендометрію виявляють естроген-регульовані гени, які не пригнічуються прогестероном.

Хоча естроген є необхідною складовою для прогресування ендометріозу, інші фактори також впливають на це прогресування. Наприклад, промисловий побічний продукт TCDD (один із найбільш токсичних діоксинів) не може індукувати ендометріоз у мишей з оваріектомією, які отримували естрогенові добавки, яким імплантували тканину ендометрію, але сприяє розвитку ендометріозу у мишей з непошкодженим яєчником [25]. Крім того, розглядається дисфункція імунної системи під впливом EDC (наприклад, TCDD), оскільки, незважаючи на високі рівні активованих макрофагів і запальних цитокінів у перитонеальному середовищі, у жінок з перитонеальним ендометріозом імунна система не може запобігти імплантації уламків ендометрію [21]. Таким чином,

прогресування ендометріозу залежить як від гормонального, так і від імунного середовища, але точна етіологія виникнення ендометріозу неясна.

Експериментальні дослідження на гризунах і приматах показують, що вплив на дорослих хлорорганічних сполук (зокрема діоксиноподібних сполук), які, як було показано, впливають як на гормональну регуляцію, так і на імунну функцію, можуть сприяти розвитку ендометріозу. Крім того, *in utero* вплив DES підвищує ризик розвитку ендометріозу.

2.2.2 Міома матки

Міома матки (лейоміома) виникає з міометрія матки і є найпоширенішою пухлиною жіночих репродуктивних шляхів [17]. Подібно до аденоми гіпофіза та багатьох нейрональних пухлин, лейоміоми матки належать до класу пухлин, первинна захворюваність яких пов'язана з місцевим захворюванням, а не з віддаленими метастазами. Однак, на відміну від цих дещо більш рідкісних видів раку, лейоміома матки зустрічається у 25-50% усіх жінок, хоча оцінки зразків аутопсії, в яких гістологічно оцінювалися мікроскопічні ураження, вказують на 77% випадків у жінок репродуктивного віку [12].

Ризик розвитку пухлин лейоміоми зростає з віком у період пременопаузи, але пухлини зазвичай регресують і/або стають безсимптомними з настанням менопаузи [12]. Крім менопаузального статусу, було виявлено кілька інших гормонально-асоційованих факторів ризику лейоміоми матки. Ожиріння, вік менархе та вільний вплив Е пов'язують із підвищеним ризиком розвитку лейоміоми матки, тоді як куріння сигарет, використання оральних контрацептивів і паритет визначено як захисні фактори [13].

Дослідження як на мишах, так і на щурах показали, що ранній вплив деяких EDC може збільшити частоту міоми матки. Миші CD-1, які отримували DES до народження або як новонароджені, значно підвищили частоту міоми матки. У дослідженнях на щурах Eker програмування розвитку за допомогою DES може посилити проникнення дефекту гена-супресора пухлини в дорослому віці і збільшити ризик розвитку міоми. Вплив DES на розвиток призводить до того, що

у щурів, генетично схильних до лейоміоми матки, розвивається підвищена частота, множинність і розмір пухлин. Важливо, що вплив DES накладає гормональний відбиток на міометрій матки, викликаючи збільшення експресії генів, що реагують на естрогени, що веде до появи пухлин. Таким чином, коли програмування розвитку естроген-реагуючих генів поєднувалося з наявністю дефекту гена-супресора пухлини, результатом був підвищений ризик розвитку гормонозалежних лейоміом у дорослих жінок[13].

Потенціал DES викликати міому матки у людей менш ясний. Якщо вплив DES на плід викликає міому матки у людей, ми очікуємо збільшення частоти лейоміом у послідуючих поколіннях дочок. Два недавніх дослідження розглянули це питання та дійшли різних висновків на основі використання різних методів виявлення міоми. У дослідженні 2579 жінок, які народилися в період, коли призначали DES (1731 піддавалися, 848 не піддавалися), не було виявлено жодного зв'язку ($P=0,68$) між пренатальним впливом DES і міомою матки. Інше дослідження за участю 1188 жінок виявило значний зв'язок між впливом DES і наявністю міоми матки завдяки використанню ультразвукового виявлення міоми. На підставі своїх результатів Бейрд і Ньюболд дійшли висновку про «підвищений ризик міоми матки у жінок, які піддавалися внутрішньоутробному впливу DES, а жінки, які піддавалися DES, як правило, мали більші міоми» [14]. Хоча гістологічне підтвердження, безумовно, є більш консервативним підходом до виявлення, ультразвукове дослідження є надійним діагностичним інструментом для виявлення лейоміом. Збільшення частоти лейоміом, виявлених цим методом, свідчить про те, що пренатальний вплив естрогенів може сприяти розвитку цього захворювання у жінок.

Потенційна роль естрогенних EDC у збільшенні міоми матки змусила кількох дослідників вивчити взаємозв'язок між споживанням фітоестрогенів і захворюваністю на лейоміому. Дослідження за участю японських жінок, які споживали помірну кількість сої, виявило, що в осіб, які споживали найбільше сої, зменшилася частота гістеректомії [16]. Оскільки основним діагнозом для пацієток, які отримують гістеректомію, є міома матки, це дослідження свідчить

про захисний ефект помірною споживання фітоестрогенів. Порівняно з азійськими дієтами типові західні дієти містять меншу кількість фітоестрогенів, а дослідження, проведене серед жінок у США, виявило зворотний зв'язок між ризиком міоми матки та виділенням лігнану [16].

Окрім досліджень *in vivo*, дослідження *in vitro* показують, що EDC сприяють зростанню міоми матки. Клітини лейоміоми матки щурів надзвичайно чутливі до естрогенних EDC, з фізіологічно відповідними концентраціями кепону, α -ендосульфону та 2,2-біс-(*p*-гідроксифеніл)-1,1,1-трихлоретану (продукт розпаду метоксихлору), що стимулює клітинну проліферацію та 2,2-біс-(*p*-гідроксифеніл)-1,1,1-трихлоретан, метоксихлор, кепон, α -ендосульфани, β -ендосульфани, токсафен і діелдрин, що підвищують транскрипцію в аналізі E-чутливого репортерного гена. Діетилстильбестрол також індукує проліферацію клітин лейоміоми матки щурів, що вказує на те, що такі клітини чутливі до естрогенних пестицидів і фармацевтичних засобів [15].

Підсумовуючи, дослідження як *in vitro*, так і *in vivo* свідчать про роль естрогенів у сприянні розвитку лейоміоми матки у жінок. Дані лабораторних тварин показують, що вплив естрогенів протягом критичних періодів розвитку, як внутрішньоутробного, так і новонародженого, може викликати лейоміому у дорослому віці.

2.3 Порушення імплантації

Декілька репродуктивних розладів виникають внаслідок дисфункції матки або інших мюллерівських тканин (яйцепроводу, шийки матки та верхньої частини піхви) і призводять до безпліддя, втрати вагітності або загибелі плоду. Аномальний розвиток матки, може поставити під загрозу результати вагітності (наприклад, з вищою частотою передчасних пологів). Проте з численних розладів вагітності найбільш поширеними є викидні, прееклампсія та затримка внутрішньоутробного розвитку, які є головним чином розладами імплантації (аномальна плацентація та аномальні децидуально-плацентарні взаємодії) [17].

Викидні вражають до 21% клінічно визнаних вагітностей, при цьому повторна втрата вагітності (більше трьох викиднів) вражає від 1% до 2% жінок. Причини викидня різноманітні і включають хромосомні аномалії, такі як анеуплоїдія (приблизно 50% викиднів), вплив навколишнього середовища та дієти, чоловічі чинники та анатомічні, ендокринні та імунні порушення [17]. Однак більшість постімплантаційних викиднів у першому триместрі мають єдиний фундаментальний механізм, заснований на окисному пошкодженні. Під час викидня трофобласт фрагментований, не проникає глибоко в ендометрій, не в змозі повністю видалити гладком'язові та ендотеліальні клітини зі спіральних артерій ендометрія та не закупорює спіральні артерії матері повністю на ранніх термінах вагітності [16]. Така ситуація дозволяє материнському кровотоку початися надто рано, піддаючи ембріон і плаценту передчасному впливу кисню і, як наслідок, викликаючи окисне пошкодження. Протягом першого триместру антиоксидантна здатність плаценти та ембріона вкрай обмежена. Цікаво, що діабет у матері пов'язаний зі збільшенням виробництва вільних радикалів кисню, що частково може пояснити більш високу частоту викиднів у жінок з діабетом.

На диво небагато досліджень вивчали роль ендокринних факторів в обмеженні росту плода та втраті вагітності, але дані свідчать про те, що вплив деяких EDC під час вагітності може сприяти неповній плацентації. Наприклад, випадкова вагітність, яка виникає через 1–2 місяці після введення ін'єкційного прогестинового контрацептиву Depo-Provera, має підвищений ризик затримки росту плода, низької ваги при народженні та неонатальної смерті. У лабораторних дослідженнях на тваринах було показано, що ранній вплив естрогенів викликає дегенерацію трофобласта (як апоптоз, так і руйнування плацентарного лабіринту) у вагітних щурів лінії Вістар, яким внутрішньочеревно вводили фізіологічну дозу бензоату E2 протягом 12-19 днів вагітності. На 20-денному терміні вагітності дитинчата, які зазнали впливу, мали меншу вагу порівняно з дитинчатами контрольної групи, що вказує на обмеження росту плода, пов'язане з дегенерацією трофобласта. Погана плацентація, викидень і підвищена неонатальна смертність також спостерігалися у мишей, які

піддавалися дії ВРА на ранніх термінах вагітності[13]. Дослідження *in vitro* з клітинами JEG-3 (лінія клітин хоріокарциноми людини, яка використовується як модель для плацентарного синцитіотрофобласту), підданих пестицидам Раундап або метоксихлору, або естрогенам-1, або естрогенам-2, у концентраціях, відповідних впливу людини або тварин, продемонстрували зниження проліферації та збільшення апоптоз[13]. Ці дослідження *in vivo* та *in vitro* свідчать про те, що ранній вплив естрогенів або ксенобіотиків може обмежити інвазію трофобласта в ендометрій, піддаючи плід ризику внутрішньоутробного обмеження розвитку та неонатальної смертності.

2.4 Порушення у молочній залозі. Скорочена тривалість лактації

Розвиток грудей починається до народження і проходить різні стадії росту та диференціації під час статевого дозрівання, вагітності та лактації.

Гормони яєчників і гіпофіза відіграють ключову роль у розвитку молочних залоз під час внутрішньоутробного розвитку, статевого дозрівання, дорослого віку та вагітності. Дослідження з використанням естроген-нокаутованих мишей показують, що пренатальний розвиток жіночих статевих шляхів і молочної залози є очевидно нормальним за відсутності естрогенів-а і естрогенів-б. Однак молочна залоза плода реагує на статеві стероїди, оскільки було показано, що позиційні ефекти виникають у плодів жіночої статі між двома самцями та між двома самками [26]. Під час статевого дозрівання подовження та кінцеве розгалуження потребують гонадотропного гормону, естрогену-2 та естрогену-а, тоді як латеральне розгалуження потребує прогестерону та естрогену, як і лобулярний альвеолярний розвиток під час вагітності [29].

Таким чином, розвиток молочної залози починається у плода і триває до менопаузи. Три періоди активної зміни розвитку і, відповідно, підвищеної чутливості: фетальний, коли формується архітектура молочної залози; перипубертатний, коли відбувається проліферація стромы та епітелію; і вагітність, коли альвеолярні клітини, що секретують молоко, диференціюються.

Споживання грудного молока пов'язане з численними перевагами для здоров'я нащадків, і, незважаючи на широку присутність EDC у грудному молоці, грудне вигодовування рекомендоване замість штучного вигодовування через ці переваги [29]. У результаті будь-які EDC, які скорочують тривалість лактації, можуть поставити під загрозу здоров'я немовляти.

У той час як агоністи естрогенів ста естрогени викликають збільшення грудей, сприяючи відкладенню жиру, розвитку іншої стромальної тканини та росту проток під час вагітності, підвищені циркулюючі рівні естрогенів-*s* пригнічують лактацію.

Також можливо, що вплив факторів навколишнього середовища на ранньому етапі життя сприяє скороченню тривалості лактації. Даних щодо людей бракує через відсутність даних про вплив на ранніх стадіях життя та подальших даних про лактацію, але кілька останніх досліджень на гризунах показали, що пренатальний вплив факторів навколишнього середовища порушує розвиток молочних залоз і подальшу лактацію протягом усього життя. Було показано, що у щурів вплив екологічно відповідних доз атразину на 17-19 день вагітності (під час періоду росту епітелію) затримує пубертатний і дорослий розвиток молочних залоз незалежно від рівня циркулюючих гормонів або збільшення ваги [27]. Ця затримка призводить до недостатнього виробництва молока у особин F1 і зниження набору ваги в поколінні F2 [28]. Подальші дослідження показали, що пренатальний вплив низьких доз метаболітів атразину (суміш гідроксіатразину, діамінохлортриазину, деетилатразину та деізопропілатразину) також пригнічує розвиток молочних залоз [29]. Хоча детальний механізм невідомий, той факт, що атразин підвищує активність ароматази в багатьох клітинах, свідчить про його роль в ендокринних порушеннях.

Підводячи підсумок, на даний момент здається, що порушення лактації забрудненнями навколишнього середовища можливе як і при впливі на ембріони, так і на дорослих.

РОЗДІЛ 3

ПОРУШЕННЯ СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ

Статеве дозрівання характеризується як каскад подій, що ведуть до досягнення репродуктивної здатності дорослої людини, і включає дозрівання гіпоталамуса, передньої долі гіпофіза, яєчників, матки та грудей. Пубертатний каскад ініціюється активацією гіпоталамічного генератора імпульсів, що призводить до виділення ФСГ і ЛГ передньою часткою гіпофіза. Секреція цих гонадотропінів стимулює вироблення естрогену-2 в яєчниках, що ініціює розвиток грудей (телархе) і, згодом, дозрівання ендометрію матки. Одночасно з гіпофізарно-гонадною активацією надниркові залози збільшують секрецію андрогенів (адренархе), що призводить до росту волосся на лобку (пубархе) приблизно через 6 місяців після появи грудей. Приблизно через 2 роки після початку статевого дозрівання перша менструація (менархе) відбувається як пізня подія статевого дозрівання. Хоча існує багато пов'язаних подій статевого дозрівання, три помітні характеристики, які використовувалися для вказівки на початок статевого дозрівання у жінок, це розвиток грудей, пубархе та менархе[29].

Серед людської популяції існує значна різниця у віці статевого дозрівання, і ця різниця недостатньо пояснюється лише генетичним впливом. Для дівчат вік початку статевого дозрівання знизився. Дійсно, більшість членів групи експертів, яких попросили оцінити вікові тенденції настання статевого дозрівання, дійшли висновку, що вагомість доказів підтверджує тенденції до раннього розвитку грудей і раннього менархе [30]. У нещодавньому огляді термінів статевого дозрівання в популяціях у всьому світі середній вік першого вимірювання розвитку грудей (стадія В2 за Таннером) у 15 популяціях розвинених країн коливався від 8,9 до 11,2 років. Вік менархе в цих популяціях був дещо менш варіативним і коливався від 12,0 до 13,5 років. У середньому вік перших грудей розвивався за кілька років до віку менархе (медіана 2,5, діапазон від 1,7 до 3,3 років). Однак у країнах, що розвиваються, ці маркери статевого

дозрівання виникли значно пізніше, з віком настання менархії від 12,9 до 16,1 року. Ці дані демонструють значну варіабельність віку розвитку молочної залози порівняно з віком менархе та свідчать про роль факторів навколишнього середовища у термінах настання статевого дозрівання [30].

Настання раннього статевого дозрівання може згубно позначитися на здоров'ї жінки. Передчасне статеве дозрівання асоціюється з підвищеною частотою депресії, сексуальної віктимізації, зловживання психоактивними речовинами і раку молочної залози у дорослих. У результаті останні дослідження приділили заслужену увагу факторам навколишнього середовища, які, як було показано, впливають на передчасне статеве дозрівання. Ці фактори включають ожиріння, підвищений психосоціальний стрес і підвищений вплив забруднювачів навколишнього середовища[31]. Дані щодо людей, які зв'язують гормональні збої з раннім розвитком грудей і раннім віком менархе, обмежені; однак дані, отримані на тваринних моделях, надали цій асоціації більшої впевненості.

3.1 Ранній розвиток грудей

Перипубертатний розвиток грудей у жінок проходить п'ять стадій, які називаються стадіями Таннера відповідно до критеріїв, викладених на початку 1960-х років, і найранішою ознакою статевого дозрівання є розвиток грудей від стадії Таннера B1 (препубертатний період) до Таннера B2 (зародження грудей). Існують значні докази того, що вік досягнення Таннера B2 значно знизився, особливо в Сполучених Штатах. Значне зниження віку початку розвитку грудей було показано у дівчаток США, особливо афроамериканок. Загальновідомими факторами, що сприяють такому передчасному розвитку грудей, є дитяче ожиріння і пов'язана з ожирінням гіперінсулінемія та резистентність до інсуліну. Дослідження також припустили зв'язок із впливом естрогенних хімікатів. Роль EDC та ожиріння у сприянні ранньому розвитку грудей є сумнівною, і нова гіпотеза пов'язує вплив EDC з ожирінням на тваринних моделях [32].

Одним із способів вивчення впливу навколишнього середовища на передчасний розвиток грудей є вивчення популяцій, у яких підвищена частота передчасного розвитку грудей. Протягом останніх 25 років дослідники обстежували жінок у Пуерто-Ріко у зв'язку з підвищенням частоти телархе (розвиток грудей до 8 років), яка, за оцінками, становить 8 випадків на 1000 живонароджених [33]. Цей підвищений рівень, здається, не має генетичного походження, оскільки захворюваність не залежить від етнічної групи, і численні фактори навколишнього середовища були використані для пояснення підвищеної поширеності телархе в цій популяції. Усі ці фактори пов'язані з підвищеним кумулятивним впливом естрогенів: споживання насиченої фітоестрогенами соєвої суміші, кісти яєчників у матері в анамнезі, підвищений рівень зеараленолу в сироватці крові, нестероїдний Е і підвищені концентрації фталатів у сироватці крові. Зв'язок із підвищеним вмістом фталатів інтригує, оскільки фталати є EDC, присутніми в пластмасі та засобах особистої гігієни, а вплив фталатів на людину є високим і поширеним [34]. Хоча ди-2-етилгексилфталат не був виявлений у сироватці крові всіх дівчат із телархе, ди-2-етилгексилфталат був значно підвищений (у середньому 450 ppb) порівняно з контрольною групою (70 ppb). Ці результати Colon та ін. були піддані критиці на підставі того, що фталати вимірювалися в сироватці крові, і такі вимірювання підлягають забрудненню в процесі збору. Крім того, фталати швидко метаболізуються та виводяться з організму, і, таким чином, будь-який фталат, виміряний у сироватці, не мав впливу на вже існуючий стан. Однак нещодавно подібні результати були знайдені у дівчат із передчасним статевим дозріванням у Шанхаї. Таким чином, гіпотеза про те, що вплив фталатів пов'язаний (через причинно-наслідковий зв'язок або кореляцію) з раннім розвитком грудей, все ще життєздатна [29].

Ще одна категорія населення, у якої спостерігається ранній розвиток грудей, - це діти, які іммігрують із країн, що розвиваються, до розвинених. Дослідження, проведене в Бельгії, показало, що 28% пацієнтів із передчасним статевим дозріванням були дітьми, які іммігрували з країн, що розвиваються, де

вплив хлорорганічних речовин високий, і ці діти мали значно підвищені концентрації шкідливих сполук [23]. Подібним чином підвищена частота передчасного статевого дозрівання була відмічена в усиновлених у Данії, хоча внесок генетичних впливів і впливу навколишнього середовища невідомий [32].

І внутрішньоутробний, і неонатальний періоди є вікнами чутливості до впливу на раннє статеве дозрівання у людей і гризунів. У дослідженні, що вивчало розвиток грудей у дівчаток, які піддавалися внутрішньоутробному та лактаційному впливу різної кількості вогнезахисного полібромованого біфенілу, спостерігалось підвищення гормонального фону, що сприяв ранньому розвитку грудей у дівчаток, які піддавалися помірному впливу полібромованого біфенілу. Подібним чином дослідження за участю дівчаток у місті Сонора, Мексика, вказує на те, що вплив сучасних пестицидів на плід, новонароджених або дітей може змінити структуру розвитку грудей. Роль перипубертатного впливу EDC на розвиток жіночих грудей менш ясна, але дані гризунів показують, що тканина молочної залози змінюється після гострого перипубертатного впливу DES, геністеїну, причому ці EDC діють як потужні морфогени [35].

Численні лабораторні дослідження на тваринах показують, що ембріональний і неонатальний вплив природних і синтетичних естрогенів може прискорити статеве дозрівання. У гризунів відкриття піхви є найбільш ранньою видимою ознакою статевого дозрівання, що виникає у відповідь на підвищений естроген, аналогічно розвитку грудей Таннера В2 у людей. Прискорене раннє відкриття піхви спостерігається у гризунів, які внутрішньоутробно або після народження зазнали впливу естрогену-2, синтетичного естрогену, фітоестрогенів і багатьох пластифікаторів. Відкриття піхви – не єдиний показник раннього статевого дозрівання у гризунів; коли вони піддаються впливу відповідних для навколишнього середовища доз ВРА, піхву саме відкриття не змінюється, але кількість днів між відкриттям піхви та першою тічкою зменшується, що вказує на прискорення постпубертатної овуляції [35].

У відповідності з висновками про те, що вплив естрогенів в препубертатному періоді може викликати ранній розвиток грудей, вплив сполук,

які блокують естроген, може затримати розвиток грудей. 2,3,7,8-тетрахлородибензо-п-діоксин має антиестрогенну дію на розвиток грудей, і вплив на дівчат речовин з діоксиноподібною активністю призводить до затримки розвитку грудей [35]. Результати лабораторних тварин підтверджують ці дослідження, оскільки миші, які піддавалися внутрішньоутробному впливу антагоністами естрогену, мали затримку статевого дозрівання і розвитку молочних залоз.

3.2 Менархе

Вік настання менархе значно легше зареєструвати у широкомасштабних епідеміологічних дослідженнях порівняно з іншими пубертатними індексами, але вік менархе менш імовірно буде чутливим до EDC, ніж вік початку розвитку грудей. Менархе виникає лише після кількох років ендогенної стимуляції естрогеном-2 тканин ендометрію, тоді як брунькування молочної залози є результатом стимуляції естрогенових препубертатних залозистих тканин. Таким чином, хоча менархе клінічно легше виміряти, ранній розвиток грудей є більш чутливим і більш раннім показником статевого дозрівання.

Вік настання менархе зменшується у дівчат, які піддаються впливу естрогенних хлорорганічних сполук, але точний внесок хлорорганічних сполук у передчасне менархе невідомий через численні змінні середовища, що впливають на менархе. Дослідження жінок, які піддавалися впливу хлорорганічних сполук на естрогени через споживання риби Великих озер, виявило 1-річне зниження віку менархе для кожного підвищення на 15 мг/л сироваткового вмісту хлорорганічних сполук, а також дослідження китайських текстильників визначили, що збільшення хлорорганічних сполук у сироватці крові на 10 мг/л було пов'язане зі зниженням віку менархії на 0,2 роки[34]. Однак прогнози щодо точного скорочення віку статевого дозрівання за рахунок впливу конкретних EDC ускладнюються тим фактом, що інші змінні навколишнього середовища (включаючи інші EDC) також сприяють настанню статевого дозрівання.

Визначення ролі окремих ксенобіотиків і фітоестрогенів у сприянні раннього менархе (та інших репродуктивних розладів) ускладнюється тим фактом, що люди піддаються впливу багатьох ксенобіотиків, кожен з яких може мати різну дію. Дівчата з підвищеним рівнем циркулюючих естрогенних сполук з більшою ймовірністю досягали менархе порівняно з дівчатами з нижчими концентраціями естрогену. Навпаки, у дівчат із вищими концентраціями свинцю в крові менархе настало у більш пізньому віці. Таким чином, кумулятивний ефект усіх EDC є важливим, при цьому сполуки, ймовірно, мають адитивний або субтрактивний вплив.

Було припущено, що зниження рівня свинцю в навколишньому середовищі, може сприяти нещодавно задокументованому зниженню менархального віку в Сполучених Штатах. Перипубертатний вплив свинцю пов'язаний із затримкою статевого дозрівання у щурів і людей [36]. Таким чином, можливо, що знижені циркулюючі концентрації свинцю можуть бути фактором, що сприяє виникненню ранньої менархе, що спостерігається у дівчаток США.

До недавнього часу брак знань про вплив EDC на ембріони людини перешкоджав нашому розумінню ролі сучасних EDC у зниженні віку менархе. Як показано, більшість EDC, досліджених щодо їхньої ролі у зміні віку статевого дозрівання, є хлорорганічними сполуками, фітоестрогенами та фармацевтичними естрогенами. Ці дослідження чітко ілюструють потенціал впливу фетального та неонатального впливу на розвиток грудей і менархе, але в деяких випадках (наприклад, вплив DES) сама менархе може не змінюватися, але регуляція менструального циклу може сповільнюватися [36]. Таким чином, існує прогалина в даних для розуміння ефектів сучасного використання EDC на ранніх менархе.

3.3 Механізми порушення статевого дозрівання, викликаного ендокринними порушеннями

Механізми прискореного статевого дозрівання через EDC характеризуються як центральні (EDC викликає дозрівання гіпоталамуса та/або гіпофіза) або периферичні (де EDC діє безпосередньо на яєчник або молочну залозу незалежно від гіпоталамо-гіпофізарної нейросекреторної системи). Дані, що підтверджують гіпотезу про дозрівання центрального гіпоталамуса, надходять із досліджень генетично подібних популяцій, які піддавалися впливу різних умов навколишнього середовища. Для дітей, які емігрують із країн із вищим впливом EDC, вважається, що вплив естрогенного EDC прискорює дозрівання гіпоталамуса одночасно з пригніченням вироблення гонадотропіну, а відсутність впливу EDC ініціює раннє статеве дозрівання [36]. Роль EDC в ініціації дозрівання гіпоталамуса спостерігається у щурів, у яких ранній постнатальний вплив естрогену-2, або хлорорганічних сполук викликав ранню секрецію сигнальних речовин гіпоталамусу і подальше статеве дозрівання.

Ранній розвиток грудей може бути наслідком проліферації проток і перидуктальної стромы (гінекомастія) або надмірного відкладення жирової тканини (ліпомастія). Більшість досліджень ігнорують такі відмінності, але деякі, які розглядали причину раннього розвитку грудей на рівні тканин, вказали на ліпомастію. Коли порівнювали розвиток грудей у двох популяціях — одна зазнавала впливу сучасних пестицидів, а інша — ні, дівчата, які зазнали впливу пестицидів, показали великі поля грудей, причому розмір грудей не був пов'язаний із розвитком залоз, як це було у дівчат, які не зазнавали впливу пестицидів. Така ліпомастія може передувати гінекомастії, оскільки диференціація епітеліальних клітин молочної залози залежить від індукції жировою тканиною [33].

Дослідження 1990-х років привели до гіпотези про те, що на ранній розвиток грудей у повних дівчат може впливати підвищений рівень естрогену, пов'язаний з ожирінням. Коли вагітних щурів годують їжею з високим вмістом жиру, материнські концентрації естрогену-2 значно вищі, а потомство цих самок

має початок статевої зрілості в більш молодому віці [33]. Однак концентрації E2 у плазмі крові у дівчат із ожирінням не є постійно підвищеними, що викликає сумніви щодо цієї гіпотези. Нещодавні дослідження показують, що перинатальна експозиція естрогену пов'язана зі зміною ожиріння та гомеостазу ваги в подальшому житті [34]. Таким чином, механізми, за допомогою яких харчування та EDC сприяють ранньому розвитку грудей, ймовірно обумовлені підвищеним впливом естрогенів.

Численні дослідження підтверджують, що допологовий і неонатальний вплив ксеноестрогенів впливає на розвиток грудей, але кількість впливу ксеноестрогенів, необхідна для виклику таких ефектів, невідома. Морфометричні вимірювання вказують на те, що ембріональний вплив E2 призводить до немонотонної реакції доза-відповідь у миші, так що проміжні дози сприяють утворенню термінальної кінцевої бруньки та подовженню проток, але низькі та високі дози мають інгібуючий ефект. Такі немонотонні криві доза-відповідь, ймовірно, зумовлені взаємодією двох або більше монотонних кривих доза-відповідь і ускладнюють моделювання ризику та подальшу оцінку ризику [35].

Серед факторів ризику виникнення вад геніталій найбільше значення мали: перенесені захворювання під час вагітності, професійна шкідливість у батьків, а також родинні шлюби. Однією з відмінних рис анамнезу дівчаток із пороком геніталій є висока частота перенесених оперативних втручань, зокрема, лапа-ратомій - 25,6%. Супутні аномалії розвитку інших органів та систем виявлено у 44 (15, 4%) хворих (9,8% – патологія органів сечової системи, 4,6% – кісткової системи, 0,3% – серцево-судинної та інші).

Кожному виду пороку були властиві певні закономірності в пубертатному періоді. Для хворих з АМП характерна первинна аменорея при нормальному фізичному та статевому розвитку. Для хворих з частковою або повною аплазією піхви при функціонуючій матці, а також хворих з атрезією гімена були характерні щомісячні, що нарастають за інтенсивністю болю внизу живота протягом 3 - 5 днів

щомісяця на тлі первинної помилкової аменореї, при ступеню фізичного статевого розвитку, характерної -15 річних підлітків [19].

До групи пацієнтів зі змішаною будовою зовнішніх геніталій увійшли 14 хворих із синдромом тестикулярної фемінізації та 7 – з адреногенітальним синдромом (АГС). Четверо хворих на АГС були віком від 6 місяців до 7 років. Батьки цих дітей відзначали неправильну будову зовнішніх геніталій від народження. Інші семеро пацієток віком 13 -18 років пред'являли скарги на слабкий розвиток молочних залоз та відсутність менструацій.

До п'ятої групи увійшли 20 хворих з подвоєнням матки та піхви та частковою аплазією однієї піхви, троє хворих з дворогою маткою та троє – з сідлоподібною формою подвоєння матки. Головною відмінністю хворих цієї групи стала наростаюча з кожною менструацією альгоменорея.

Пристаючи до лікування даної патології, ми завжди виходили з принципу «інформованої згоди» пацієнтки та її родичів з наявною патологією та необхідним чи можливим обсягом операції та пов'язаним із нею ризиком.

З 2000 року нами використовується сучасний удосконалений метод кольпопоезу з відрізка товстої кишки, який виконаний 101 (35,4%) хворий. Хворим з АВФМ сигмоїдальний кольпопоез доповнювався накладенням утеронеовагінального анастомозу в 24 (8,4%) випадках. 37 хворим при атрезії нижньої третини піхви з наявністю функціонуючої матки виконувалася вагінопластика місцевими тканинами [19].

З них у 28 (9,8%) випадках використовувалася запропонована методика вагінопластики зустрічними клаптями на кшталт «шестерень». При атрезії гімена у 23 (8,0%) дівчаток використовувалася методика поперечного розрізу атрезированного гімена із встановленням катетера Фолея. Хворим на АГС виконано одномоментну фемінізуючу реконструкцію зовнішніх геніталій шляхом резекції гіпертрофованого клітора зі створенням малих статевих губ і сигмоїдальний кольпопоез [20].

39 хворих з УМВ виконані наступні операції: 29 хворим з подвоєнням матки і піхви та частковою аплазією однієї піхви виконано видалення загальної стінки між піхвами, 6 хворим з дворогою маткою - видалення рудиментарного рогу матки, двом - видалення рудиментарного рогу матки кишки. Діагностична лапароскопія виконана двом хворим із сідлоподібною маткою. В одному випадку видалено правий яєчник через його кісти, в іншому випадку через наявність піосаля-пінкса виконана тубектомія справа.

Внаслідок проведеної хірургічної корекції зазначених аномалій 267 дівчаток та жінок було виписано додому у задовільному стані.

Оцінка віддалених результатів пластики піхви з ізольованого сегмента товстої кишки у 110 хворих показала випадання слизової оболонки неовагін тільки у двох (1,8%) хворих [19].

Хороші функціональні та косметичні результати розроблених удосконалених реконструктивних пластичних операцій зафіксовані у переважній кількості спостережень. Катамнестичні спостереження показали, що статева адаптація пацієнток із віком відбувається задовільно. З 110 пацієнток, що спостерігаються, у віддаленому періоді досягли зрілого віку і здійснюють статеве життя 58 жінок. При цьому ні пацієнти, ні ці партнери не відчували незручностей. Більшість (47 жінок) відзначають наявність оргазму. Вийшли заміж 24 пацієнтки, з них усиновили або удочерили дітей – 7. У всіх хворих, які перенесли пластику піхви з накладенням «утеронеовагінальної» співустя, мають місце регулярні менструації.

Штучна піхва, незалежно від частоти та регулярності статевого життя, зберігає свої розміри, вологість та чутливість. Реконструйовані геніталії повністю імітують жіночі статеві органи та задовольняють самих пацієнтів.

3.4 Сучасний стан проблеми та перспективи досліджень

Експериментальні дані, отримані на тваринних моделях репродукції людини, показали, що ендокринні порушення мають шкідливий вплив на жіноче

відтворення. З огляду на те, що репродуктивна фізіологія людей та інших ссавців надзвичайно подібна, розумно передбачити, що після впливу цих сполук може виникнути порушення репродуктивної функції людини. Низка епідеміологічних досліджень людини підтверджує ці прогнози. Проте залишається невизначеність щодо характеру та масштабів впливу ендокринних збоїв на репродуктивне здоров'я людини. В рамках даної роботи наголошується на трьох найбільш масштабних потребах: дослідження впливу раннього життя з достатнім подальшим спостереженням, щоб зрозуміти зв'язок із виникненням у дорослому віці захворювання репродуктивної системи, національна та міжнародна координація зразків і даних, і створення міждисциплінарного консорціуму для покращення досліджень [31].

По-перше, основним фактором, який обмежує достовірність порушення внаслідок ендокринних патологій у людській жіночій репродуктивній системі, є недостатня кількість даних, що пов'язують вплив на репродуктивні розлади, що виникають у дорослому віці, і це має бути в центрі уваги майбутніх досліджень. Дані впливу DES є переконливими; однак слід досліджувати EDC у нижчих концентраціях, ніж вплив DES, або з порівняно нижчою, подібною або вищою спорідненістю до естрогенів-а та естрогенів-в. Дані про вплив на репродуктивну систему людини є важливими для оцінки ризику, і хоча сироватку та фолікулярну рідину було проаналізовано на наявність багатьох забруднювачів навколишнього середовища, небагато досліджень вивчали зв'язок між вимірними фізіологічними концентраціями EDC або історією впливу навколишнього середовища та конкретними репродуктивними розладами. Необхідні дослідження когорт із сильними даними оцінки впливу під час внутрішньоутробного, неонатального та пубертатного розвитку. Однак такі типи епідеміологічних досліджень потребують багато часу та ресурсів, і нам також потрібно продовжувати як дослідження на моделях тварин, так і розробку нових методів для з'ясування зв'язків між ранніми ендокринними порушеннями та майбутніми жіночими репродуктивними розладами.

По-друге, хоча ми впевнені, що вплив певних EDC на плід та новонароджених сприяє специфічним репродуктивним розладам у дорослих, зв'язки між різними репродуктивними порушеннями у жінок менш очевидні. Якщо, як ми припускаємо, репродуктивні порушення у дорослих жінок є наслідком подібних вікон впливу EDC, то численні результати та кінцеві точки можуть мати спільну етіологію. Це було б аналогічно ролі EDC під час ембріогенезу у чоловіків, що, як припускають, призводить до ряду різних несприятливих результатів (гіпоспадія, крипторхізм, знижений сперматогенез і рак яєчок), які разом називають «синдром дисгенезії яєчок» [25]. Цю гіпотезу можна перевірити найефективніше за допомогою національної та міжнародної координації дослідницьких лабораторій, які можуть обмінюватися зразками через сховище банку тканин і ділитися результатами через централізовану базу даних. Наразі більшість досліджень (і дослідницьких лабораторій) зосереджуються на одному розладі (наприклад, ендометріозі) як кінцевій точці інтересу та єдиному біомаркері для виявлення розладу. Хоча цей фокус покращує діагностику та розуміння конкретного розладу, він не в змозі вирішити більшу проблему повного порушення жіночої репродуктивної системи. Створення «лабораторії без стін» максимізує знання, отримані про репродуктивні розлади, шляхом підвищення ефективності як часу, так і грошей, що використовуються в таких дослідженнях.

По-третє, необхідний міждисциплінарний скоординований підхід, щоб зменшити шкідливий вплив EDC на репродуктивне здоров'я. Численні приватні, урядові та наукові організації зараз працюють над роз'ясненням і зменшенням шкідливих наслідків EDC, але не існує скоординованого консорціуму для організації та зосередження таких зусиль. Ми пропонуємо створити міждисциплінарний консорціум, який зможе координувати дослідження, політику та освіту, що стосуються ролі EDC у репродуктивному здоров'ї.

ВИСНОВКИ

1. Розглянуті випадки і численні експерименти показують, що ендокринні порушення сприяють численним жіночим репродуктивним розладам у людини та підкреслюють масштаб впливу на ранній стадії життя. Виявлено багато прогалин у дослідженнях, які обмежують повне розуміння ролі EDC у жіночій репродуктивній проблемі. Крім того, існує нагальна потреба зменшити захворюваність на ці репродуктивні розлади, які можна вирішити за допомогою кореляційних досліджень впливу ендокринних порушень у ранньому віці та репродуктивної дисфункції у дорослих разом із інструментами для оцінки специфічного впливу та методів блокування їх впливу.
2. Відмічено, що синтетичні хімічні речовини, які імітують гормони, що використовуються в торгівлі, сприяють виникненню ендокринних захворювань. Приклад, переривання стероїдного або пептидного гормонального контролю функції яєчників є вірогідним механізмом порушень функції яєчників, які спостерігали в експерименті. Отже, ендокринні порушення напряму пов'язані з розвитком безпліддя у жінок.
3. Вплив на ендокринну систему, зокрема на естрогенний та прогестероновий ряд гормонів, негативно впливає на організм і супроводжується виникненням наступних патологій, таких як: анеуплоїдія, синдром полікістозних яєчників, ендометріоз, міома матки, порушення імплантації, порушення у молочній залозі, скорочена тривалість лактації. Також збої у роботі ендокринної системи призводять до порушень у розвитку підлітків, а саме відмічається передчасний ріст грудей, менархе та інші проблеми статевого дозрівання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Окулов А.Б. Систематизація нозологічних форм аномалій розвитку жіночих статевих органів. //Проблеми репродукції. 2010. №3. С.11-18.
2. Баран Н.М., Адамян Л.В., Богданова Є.А, Глибіна Т.М. Клініка, діагностика та лікування атрезії цноти у дівчаток // Акушерство та гінекологія. 2014. № 2. С. 86-90.
3. Крутова В.А, Наумова Н.В., Котлова Т.А., Тулендінова А.І. Ультразвукові маркери стану матки та придатків у підлітків з первинною аменореєю //Репродуктивне здоров'я дітей та підлітків. 2011. № 6.С.31-38.
4. Лисяк Д.С. Вроджені аномалії розвитку матки та піхви: навчальний посібник: К., 2017. 145 с.
5. Макіяні З.М. Аномалії жіночих статевих органів: систематизація та тактика оперативного лікування: Автореф. дис.д. мед. наук. К., 2010. 50 с.
6. Природжені вади розвитку. Основи діагностики та лікування: монографія / О.В. Дольницький, В.О. Галаган, О.В. Ромадіна. К., 2009. 1040 с.
7. Сідельнікова В.М. Невиношування вагітності /Тріада, Х. 2002. 304с.
8. Barclay DL. Congenital diethylstilbestrol-associated vaginal/cervical adenosis (DES babies) *J Ark Med Soc.* 1979;75:451–2.
9. Birnbaum LS, Cummings AM. Dioxins and endometriosis: a plausible hypothesis. *Environ Health Perspect.* 2002;110:15–21.
10. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology.* 2007;148:3814–26.
11. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update.* 2008;14:59–72.
12. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, Iguchi T, Juul A, McLachlan JA, Schwartz J, Skakkebaek N, Soto AM, Swan S, Walker C,

- Woodruff TK, Woodruff TJ, Giudice LC, Guillette LJ Jr. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril.* 2008 Oct;90(4):911-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.067. PMID: 18929049; PMCID: PMC4086418.
13. Cummings AM, Hedge JM, Birnbaum LS. Effect of prenatal exposure to TCDD on the promotion of endometriotic lesion growth by TCDD in adult female rats and mice. *Toxicol Sci.* 1999;52:45–9
 14. Cummings AM, Metcalf JL, Birnbaum L. Promotion of endometriosis by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats and mice: time-dose dependence and species comparison. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996;138:131–9.
 15. Dizerega GS, Barber DL, Hodgen GD. Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation, maintenance, and suppression. *Fertil Steril.* 1980;33:649–53.
 16. Enoch RR, Stanko JP, Greiner SN, Youngblood GL, Rayner JL, Fenton SE. Mammary gland development as a sensitive end point after acute prenatal exposure to an atrazine metabolite mixture in female Long-Evans rats. *Environ Health Perspect.* 2007;115:541–7.
 17. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sorensen TI, et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics.* 2008;121(Suppl 3):S172–91.
 18. Foster WG, Neal MS, Han MS, Dominguez MM. Environmental contaminants and human infertility: hypothesis or cause for concern? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008;11:162–76.
 19. Genuis SJ. Health issues and the environment-an emerging paradigm for providers of obstetrical and gynaecological health care. *Hum Reprod.* 2006;21:2201–8.
 20. Giudice LC. Infertility and the environment: the medical context. *Semin Reprod Med.* 2006;24:129–33.
 21. Goldberg JM, Falcone T. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function. *Fertil Steril.* 1999;72:1–7.

22. Graber JA, Lewinsohn PM, Seeley JR, Brooks-Gunn J. Is psychopathology associated with the timing of pubertal development? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:1768–76.
23. Guillette EA, Conard C, Lares F, Aguilar MG, McLachlan J, Guillette LJ., Jr. Altered breast development in young girls from an agricultural environment. *Environ Health Perspect*. 2006;114:471–5.
24. Guo SW. The link between exposure to dioxin and endometriosis: a critical reappraisal of primate data. *Gynecol Obstet Invest*. 2004;57:157–73.
25. Hamilton BE, Ventura SJ. Fertility and abortion rates in the United States, 1960–2002. *Int J Androl*. 2006;29:34–45
26. Hatch EE, Troisi R, Wise LA, Hyer M, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, et al. Age at natural menopause in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Am J Epidemiol*. 2006;164:682–8.
27. Heilier JF, Donnez J, Lison D. Organochlorines and endometriosis: a mini-review. *Chemosphere*. 2008;71:203–10.
28. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971;284:878–81.
29. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997;99:505–12.
30. Holloway AC, Anger DA, Crankshaw DJ, Wu M, Foster WG. Atrazine-induced changes in aromatase activity in estrogen sensitive target tissues. *J Appl Toxicol*. 2008;28:260–70.
31. Jensen TK, Sobotka T, Hansen MA, Pedersen AT, Lutz W, Skakkebaek NE. Declining trends in conception rates in recent birth cohorts of native Danish women: a possible role of deteriorating male reproductive health. *Int J Androl*. 2007;30:1–9.

32. Jordan HL, Bruinsma FJ, Thomson RJ, Amir LH, Werther GA, Venn AJ. Adolescent exposure to high-dose estrogen and subsequent effects on lactation. *Reprod Toxicol*. 2007;24:397–402.
33. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002;83:149–55.
34. Lagiou P. Intrauterine exposures, pregnancy estrogens and breast cancer risk: where do we currently stand? *Breast Cancer Res*. 2006;8:112.
35. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;82:1501–8.
36. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003;24:668–93.
37. Rayner JL, Enoch RR, Fenton SE. Adverse effects of prenatal exposure to atrazine during a critical period of mammary gland growth. *Toxicol Sci*. 2005;87:255–66.
38. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol*. 1993;21:433–41.
39. Rier SE, Turner WE, Martin DC, Morris R, Lucier GW, Clark GC. Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in Rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicol Sci*. 2001;59:147–59.
40. Stice E, Presnell K, Bearman SK. Relation of early menarche to depression, eating disorders, substance abuse, and comorbid psychopathology among adolescent girls. *Dev Psychol*. 2001;37:608–19.
41. Tanner JM. *Growth at adolescence*. 2nd ed. Oxford; Blackwell: 1962.

42. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ, Jr, et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect.* 1996;104(Suppl 4):741–803.
43. Yang JZ, Foster WG. Continuous exposure to 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin inhibits the growth of surgically induced endometriosis in the ovariectomized mouse treated with high dose estradiol. *Toxicol Ind Health.* 1997;13:15–25.