

ВЛИЯНИЕ ТАБАКОКУРЕНИЯ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН

Дюбкова Т. П. // Медицинская панорама. 2006. № 4. С. 77–81.

Актуальность проблемы, обсуждаемой в рамках данной публикации, обусловлена неуклонным увеличением числа курящих женщин и значительным ухудшением состояния их репродуктивного здоровья в последние годы. Повсеместное распространение табакокурения среди подростков и женщин – характерная черта нынешнего столетия. В развитых странах мира курят до 35% женщин [55]. Эта тенденция отчетливо прослеживается также на территории стран постсоветского пространства, в том числе в Беларуси [6, 11, 53]. По официальным данным, в настоящее время в стране курят 64% мужчин и 20% женщин [24]. Следовательно, каждая пятая белоруска – курящая женщина. Обращает внимание тот факт, что курит почти половина молодежи в возрасте 15–19 лет, из них 27% составляют девушки.

Ухудшение репродуктивного здоровья женщин в последнее десятилетие отмечают многие исследователи [9, 14, 22]. Одной из причин, наряду с высокой распространенностью искусственного прерывания беременности и инфекций, передаваемых половым путем, является воздействие на репродуктивную систему неблагоприятных факторов внешней среды [21, 23]. Гормонально–активные экзогенные соединения способны нарушать баланс стероидных гормонов в организме женщины, влияя на их синтез, транспорт и метаболизм либо вмешиваясь в сложные механизмы нейро–гуморальной регуляции. К ним относятся диоксины и диоксиноподобные соединения, пестициды, гербициды, некоторые металлы (кадмий, ртуть, свинец) и др. [10]. Установлено, что концентрация свинца в крови курящих людей в несколько раз выше, чем у некурящих, причем содержание его возрастает пропорционально интенсивности курения [17]. Многие компоненты табачного дыма (никотин, полициклические ароматические углеводороды, нитрозосоединения, альдегиды, катехолы) могут нарушать гормонально–метаболический статус женского организма [2]. Так, у женщин, курящих во время беременности, снижены экскреция эстрогенов с мочой и их содержание в крови (особенно эстриола). Доказано, что алкалоид табака никотин и его дериваты способны подавлять активность ароматазы (эстрогенсинтетазы) – фермента из группы цитохромов P450, обеспечивающего конверсию андрогенных предшественников в женские половые гормоны. Окись углерода, входящая в состав газообразной фазы табачного дыма, угнетает активность ферментов стероидного обмена, обеспечивающих гидроксирование

прогестерона и высвобождение его боковой цепи. В свою очередь, полициклические ароматические углеводороды активируют ряд ферментов стероидогенеза, способствуя образованию свободнорадикальных продуктов метаболизма классических эстрогенов – катехолэстрогенов. Известно, что эстрогены при определенных условиях способствуют развитию онкологической патологии репродуктивной системы. Они могут не только усиливать пролиферативные процессы в тканях, но и опосредованно, через образование свободнорадикальных метаболитов, вызывать повреждение генома клетки [1, 30]. Согласно современным представлениям, именно катехолэстрогены играют ключевую роль в повреждении ДНК (генотоксический эффект) и возникновении гормонозависимых опухолей органов репродуктивной системы женщины [3]. Табакокурение является важным фактором, влияющим на содержание катехолэстрогенов в тканях женского организма и способствующим повышению доли генотоксического компонента в общем эффекте эстрогенов. Доказана способность компонентов табачного дыма образовывать с ДНК мутагенные аддукты [43, 50]. Вызывая мутации или другие повреждения генов, они могут индуцировать развитие злокачественных новообразований [28].

Механизм действия химических соединений табачного дыма на ткани–мишени женского организма может быть реализован различными путями [1–4, 42, 51]:

- уменьшение продукции и ослабление эффектов классических эстрогенов (антиэстрогенное действие);
- усиление образования катехолэстрогенов;
- снижение чувствительности периферических тканей к эстрогенам;
- изменение биосинтеза стероидов за счет вмешательства в сигнальные системы;
- изменение количества стероидных рецепторов в клетках;
- связывание с рецепторами эстрогенов без последующей активации (антиэстрогенное действие);
- связывание с рецепторами ароматических углеводородов (AhR) и последующее изменение биосинтеза цитохрома P450.

Полагают, что антиэстрогенный эффект табакокурения обусловлен преимущественным влиянием на внегонадную продукцию эстрогенов [2, 3]. Она является результатом ароматизации надпочечниковых и яичниковых андрогенов в печени, мышцах, жировой ткани [18]. Ингибирующее действие компонентов табачного дыма на биосинтез стероидов обусловлено, прежде всего, подавлением активности ферментов, в первую очередь ароматазы (эстрогенсинтетазы) как ключевого фермента биосинтеза эстрогенов [38]. Установлено также, что ткани органов репродуктивной системы курящих

женщин отличаются меньшей гормоночувствительностью по сравнению с некурящими. В эндометрии курящих женщин, больных раком тела матки, снижено содержание эстрадиола, а в тканях опухоли у больных раком молочной железы регистрируется выраженная тенденция к снижению активности эстрогенсинтазы [3]. Не оказывая существенного влияния на концентрацию классических эстрогенов (типа эстрадиола) в общей циркуляции, курение приводит к «обеднению» ими тканей–мишеней женского организма.

Под воздействием табачного дыма ослабевает специфический гормональный эффект эстрогенов – индукция синтеза новых молекул рецепторов прогестерона [1]. Так, особенностью рецепторного статуса опухолей молочной железы у курящих женщин репродуктивного возраста является дефицит прогестероновых рецепторов (ПР–) при сохранности эстрогеновых (ЭР+), то есть преобладание фенотипа ЭР+, ПР– [4]. Присутствие в опухоли рецепторов эстрогенов или прогестерона – фактор, влияющий на выживаемость больных раком молочной железы. Преимущественное возникновение злокачественных опухолей типа ЭР+, ПР– у курящих женщин (что эквивалентно невозможности передачи эстрогенного сигнала или недостаточной индукции эстрогензависимых белков – рецепторов прогестерона) свидетельствует об ослаблении гормонального эффекта эстрогенов на фоне курения и проявлении их более «жесткого» генотоксического действия [3].

Компоненты табачного дыма способны модифицировать метаболизм эстрогенов в сторону усиления образования их катехолдериватов [30]. Эстрогены катаболизируются в основном в реакциях гидроксилирования. Среди их метаболитов заслуживают внимания 4–гидроксиэстрон и 16 α –гидроксиэстрадиол, обладающие эстрогенной и канцерогенной активностью [18]. У женщин, курящих сигареты, усилена реакция 2–гидроксилирования эстрадиола [3]. Повышение активности 2–гидроксилазы эстрогенов обнаружено в тканях рака эндометрия и опухолей молочной железы курящих женщин [26]. Усиленное образование 2–гидроксиэстрогенов, не являющихся канцерогенами и генотоксикантами, приводит к угнетению активности катехол–O–метилтрансферазы и препятствует инактивации 4–гидроксиэстрогенов, обладающих выраженными канцерогенными и генотоксическими свойствами. В результате происходит накопление последних, и их концентрация в ткани–мишени возрастает [57, 58]. Наиболее мощной канцерогенной активностью среди катехолэстрогенов обладает 4–гидроксиэстрон. В ходе метаболизма катехолэстрогенов образуются свободные радикалы (супероксидный анион, гидроксил и др.). Они обладают повреждающим действием на белковые макромолекулы и ДНК и,

воздействуя на ткани, уменьшают в них запасы антиоксидантов. Образующиеся из табачной смолы семихиноны индуцируют образование других свободных радикалов. Окислительные метаболиты играют ведущую роль в табачном канцерогенезе в органах репродуктивной системы женщины [2]. Опосредованное катехолэстрогеновым свободнорадикальным механизмом повреждение ДНК (генотоксический эффект) нарушает генетическое кодирование клеток и приводит к их злокачественной трансформации [29]. Число одноцепочечных разрывов ДНК значительно возрастает при суммации влияния катехолэстрогенов, табачной смолы и окиси азота, входящей в состав газообразной фазы табачного дыма. Следует отметить, что курящие женщины более чувствительны к индукции повреждений ДНК, чем курящие мужчины. ДНК-повреждающему эффекту курения могут также способствовать продукты гидроксирования белков и липидов, образование которых усиливается под воздействием табачного дыма [31]. Кроме того, у курящих женщин ослаблена репарация повреждений ДНК, индуцированных другими соединениями.

Установлено, что продолжительное табакокурение является одним из индукторов феномена переключения эстрогенного эффекта (ФПЭ) [3, 5]. Он характеризуется ослаблением гормональных свойств эстрогенов и усилением их генотоксического (ДНК-повреждающего) действия под влиянием химических соединений табачного дыма. Превалирование генотоксического компонента создает условия для возникновения заболеваний, в механизме развития которых повреждение ДНК играет определяющую роль, – гормонозависимых опухолей органов репродуктивной системы курящей женщины. Сочетанное воздействие табачного дыма и эстрогенов на фоне снижения гормоночувствительности тканей-мишеней женского организма создают условия для клинически более «жесткого» течения опухолевого процесса, проявляющегося прогрессивностью, большей агрессивностью и меньшей гормонозависимостью [3].

С курением связан повышенный риск женского бесплодия [2]. Вероятность зачатия у женщин, потребляющих табак, в среднем на 25% ниже, чем у некурящих. Проникая в различные органы и ткани, никотин и другие химические соединения изменяют pH биологических сред, что препятствует процессу оплодотворения. Курение нарушает также процесс миграции оплодотворенной яйцеклетки. У женщин, выкуривающих более 20 сигарет в день, в три раза выше риск непроходимости маточных труб по сравнению с некурящими [13]. Установлено, что курящие женщины в большей степени подвержены воспалительным заболеваниям внутренних половых органов, что также снижает их фертильность. Табакокурение во время беременности – одна из причин ее самопроизвольного прерывания в ранние сроки. Неблагоприятное воздействие табачного

дыма на плод проявляет низкой массой тела ребенка при рождении, повышенной частотой мертворождений и неонатальной смертности [25].

Существует причинная связь между курением и нарушением менструальной функции. У курящих женщин чаще встречаются дисменорея и вторичная аменорея, более выражен предменструальный синдром. Менструальный цикл отличается нерегулярностью. Характерно более раннее (в среднем на 1–2 года) наступление менопаузы, что обусловлено антиэстрогенным эффектом табака [2, 13]. Кроме того, полициклические ароматические углеводороды могут вызывать атрезию овариальных фолликулов, способствуя прекращению менструаций у курящих женщин [44].

Курение увеличивает риск развития болезней, связанных с дефицитом эстрогенов. Высокой чувствительностью к эстрогенам отличается костная ткань, которая содержит эстрогеновые рецепторы. Доказано, что эстрогены ингибируют резорбцию костей [18], в то время как курение усиливает резорбтивные процессы и подавляет костеобразование [3, 19]. У курящих женщин в постменопаузе чаще наблюдается остеопороз и повышена вероятность переломов костей. Наряду с дефицитом эстрогенов, снижению минеральной плотности костей способствуют резистентность к кальцитонину и нарушения метаболизма витамина Д, характерные для женщин, потребляющих табак [2]. Выявлена обратная связь между длительностью табакокурения и плотностью костной ткани. При стаже курения более 20 лет снижается уровень общего кальция в крови [19]. Остеопороз чаще встречается у курящих женщин, не получающих заместительную гормональную терапию в постменопаузе.

Табак – один из наиболее распространенных в современной человеческой популяции источников канцерогенов. В последние годы получены данные, свидетельствующие о причинной связи табакокурения и *рака шейки матки* [49, 56]. Установлено, что табак – независимый от инфицированности вирусом папилломы человека фактор риска развития рака шейки матки [15, 47]. В клетках эпителия шейки матки курящих женщин выявлено значительное увеличение аддуктов табакспецифичных нитрозосоединений с ДНК [50]. Это служит подтверждением роли табака в этиологии рака шейки матки. Существенную роль играют длительность и интенсивность табакокурения. Melikian et al. [43] обнаружили в клетках слизистой оболочки шейки матки курящих женщин метаболиты бензпирена и соответствующие аддукты ДНК. С курением ассоциирована локализация плоскоклеточного рака в эктоцервиксе [20]. Заслуживает внимания тот факт, что сочетание курения и продолжительного приема пероральных контрацептивов повышает частоту повреждений ДНК и концентрацию ее аддуктов в клетках эпителия шейки матки [39].

Имеются сообщения об увеличении риска развития у курящих женщин *рака яичника* – наиболее агрессивной злокачественной опухоли женских гениталий [35]. Рак яичника относится к группе гормонозависимых опухолей. Наряду с несомненной ролью эндокринно–обменных нарушений в развитии патологии [48], в последние годы получены доказательства связи табакокурения с возникновением муцинозных опухолей яичника [45]. Выявлена прямая зависимость между величиной относительного риска развития рака яичника и количеством выкуриваемых сигарет.

Курение в период первой беременности значительно повышает риск развития *рака молочной железы*, особенно в возрасте 26–45 лет [37]. Дифференцировка клеточных элементов молочной железы достигает своего пика после первых родов и лактации с последующим регрессом в период менопаузы [1]. Предполагают, что воздействие канцерогенов табачного дыма происходит на фоне активного роста и размножения клеток молочной железы беременной женщины. Этот фактор в значительной мере определяет повышенный риск онкологической патологии. Доказательством канцерогенности табака и его роли в развитии рака молочной железы послужило достоверное увеличение риска опухоли у длительно (более 40 лет) и интенсивно (не менее 20 сигарет в день) курящих женщин [52]. Рак молочной железы – гормонозависимая опухоль [4, 18]. Более высокий уровень эстрогенов в менопаузе сопряжен с более высоким риском развития злокачественного заболевания [33, 36]. Как отмечалось ранее, продолжительное табакокурение оказывает антиэстрогенный эффект, обусловленный, прежде всего, нарушением продукции и обмена эстрогенов. Следовательно, при многолетнем потреблении табака эстрогенная стимуляция тканей может ослабевать. Логично было бы ожидать снижение риска рака молочной железы у курящих женщин с возрастом, однако подобное явление не наблюдается. По мнению Л.М.Берштейна [3], повышенный риск возникновения злокачественной опухоли определяется не только эстрогенами и избыточной стимуляцией ими ткани–мишени. Важную роль в канцерогенезе играют полициклические ароматические углеводороды табачного дыма, способные усиливать конверсию андрогенов в эстрогены и превращение последних в катехолдериваты. Изменяя стероидогенез, уровень медиаторов в гипоталамусе и, следовательно, секрецию некоторых гормонов гипофиза (прежде всего пролактина), полициклические ароматические углеводороды реализуют свой канцерогенный эффект в тканях молочной железы [3]. В то же время установлено умеренное повышение риска развития рака молочной железы у курящих женщин, получавших заместительную гормональную терапию в менопаузе [32].

Негативное влияние табакокурения на состояние органов женской репродуктивной системы не вызывает сомнений, но при этом нельзя не отметить некоторые особенности

течения патологии у курящих женщин, требующие объяснения. Так, у женщин, потребляющих табак, редко наблюдаются токсикозы беременности [2, 3]. Имеются сообщения о том, что курение до и во время беременности связано с пониженным риском гипертензии беременных и преэклампсии [12]. Более того, установлена обратная зависимость «доза–эффект»: чем больше продолжительность курения до беременности и выше интенсивность курения (количество выкуриваемых сигарет), тем ниже риск развития артериальной гипертензии во время беременности. Ю. Дзян и соавт. (2001) отмечают, что до сих пор не подтверждена ни одна гипотеза, объясняющая механизм этой взаимосвязи. Правда, в одной из работ, опубликованных более 30 лет назад, содержится информация о том, что курение снижает риск преэклампсии из-за гипотензивного действия тиоцианата табачного дыма [46]. Возможно, это и есть ответ на вопрос о связи между курением и сниженным риском гипертензии во время беременности. Следует подчеркнуть, что в рандомизированных контролируемых исследованиях у курящих мужчин пока также не доказана причинная связь между табакокурением и артериальной гипертензией, хотя ежегодно в мире регистрируются сотни тысяч смертей от сердечно–сосудистых заболеваний в результате курения [7].

Существует еще одна особенность патологии репродуктивной системы, привлекающая к себе внимание. У курящих женщин в два раза ниже риск развития *рака эндометрия* по сравнению с некурящими [2, 54]. В настоящее время по уровню заболеваемости в Республике Беларусь рак тела матки занимает первое место среди злокачественных опухолей органов репродуктивной системы женщин [8]. Эндометрий – гормонозависимая ткань, обладающая способностью не только циклически обновлять почти весь клеточный состав, но и чутко реагировать на влияние эстрогенов, вызывающих пролиферацию эпителия [20]. Согласно современной концепции гормонального канцерогенеза, избыточная эстрогенная стимуляция эндометрия в сочетании с недостаточностью гормона желтого тела создает условия, при которых возрастает риск рака тела матки под воздействием истинного канцерогена [1]. Ингибирующее действие табачного дыма на метаболизм стероидных гормонов, в первую очередь эстрогенов, снижает риск развития злокачественного новообразования у курящих женщин (но только в постменопаузе) [34]. Кроме того, среди женщин, потребляющих табак, не зарегистрировано повышение риска рака эндометрия по мере увеличения массы тела [40], в то время как у некурящих женщин эта связь прослеживается отчетливо. Имеются сообщения о трехкратном повышении риска развития рака эндометрия при увеличении весо–ростового индекса с 20 до 35 [16]. Рак тела матки – единственная форма рака, в отношении которой установлена отрицательная связь с табакокурением. Однако курение

влияет не только на частоту онкологической патологии, но и на свойства опухоли. Табакокурение подавляет противоопухолевую защиту организма, способствуя прогрессированию рака тела матки. Хотя злокачественная опухоль данной локализации встречается у курящих женщин реже, чем у некурящих, клиническое течение болезни на фоне курения отличается большей агрессивностью, меньшей гормонозависимостью, что делает прогноз для жизни крайне неблагоприятным [2]. Эти особенности течения рака тела матки обусловлены способностью компонентов табачного дыма модифицировать эффект эстрогенных гормонов, ослабляя их гормональное и усиливая генотоксическое (ДНК–повреждающее) действие [26]. Многие исследователи отмечают, что табакокурение может не только изменить структуру онкологической патологии в популяции в сторону уменьшения доли гормонозависимых опухолей, но и ухудшить прогноз рака органов репродуктивной системы женщин [3, 27, 41]. Эта проблема приобретает особую актуальность в последние годы в связи с неуклонным ростом числа курящих женщин.

Анализируя медицинские и социальные последствия табакокурения для здоровья женщин, следует еще раз подчеркнуть особую подверженность женского организма негативному воздействию табачного дыма и наносимый им непоправимый ущерб. Предупреждение потребления табака женщинами и эффективная борьба с ним требуют, прежде всего, информирования широких слоев общественности обо всех опасностях, связанных с курением. В настоящее время курящие женщины мало знакомы с программами лечения табачной зависимости. Большинство из них пытаются бросить курить самостоятельно, что, как правило, безуспешно. Необходимо повысить осведомленность женщин в этих вопросах и оказывать поддержку желающим прекратить табакокурение. Выгоды для здоровья, которые несет отказ от курения, значительно превосходят мнимые преимущества. Сохранение репродуктивного здоровья женщин важно для воспроизводства здорового потомства – будущего нации. В настоящее время эта задача более актуальная, чем производство табачной продукции.

Литература

1. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб: Наука, 2000. 199с.
2. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология курения. СПб.: Наука, 1995. 127с.
3. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука, 2004. 343с.
4. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Коваленко И.Г. и др. Рецепторный статус опухолей у курящих и страдающих сахарным диабетом больных раком молочной железы// Вопросы онкологии. 2005. Т. 51, № 2. С. 187–191.

5. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Порошина Т.Е. и др. Функциональная бивалентность эстрогенов и феномен переключения эстрогенного эффекта: роль в развитии возрастной патологии// Проблемы эндокринологии. 2002. Т. 48, № 4. С. 49– 52.
6. Вебер В.Р., Фишман Б.Б., Копина М.Н. и др. Региональные особенности распространенности артериальной гипертензии и ее факторов риска (по материалам выборочного исследования)// Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2005. № 5. С. 29–33.
7. Вихирева О.В. Курение как фактор риска развития сердечно–сосудистых заболеваний: актуальность проблемы и возможности ее контроля путем лечения никотиновой зависимости (обзор литературы)// Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2003. № 4. С. 21– 27.
8. Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. Мн.: Выш. шк., 2002. 416 с.
9. Герасимович Г.И. Основные принципы профилактики в акушерстве// Здравоохранение. 2004. № 8. С. 3–6.
10. Гончаров Н.П. Эндокринные дисраптеры и репродуктивное здоровье// Проблемы эндокринологии. 2002. Т. 48, № 4. С. 35– 39.
11. Грабаускас В., Мисявичене И., Клумбене Ю. и др. Изменения эпидемиологической ситуации сердечно–сосудистых заболеваний в сельской популяции Литвы с 1987 по 2001 г.// Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2005. № 5. С. 23– 28.
12. Дзян Ю., Клебанов М.А., Левин Р.Д. и др. Удивительная связь между курением и гипертензией во время беременности// Междунар. мед. журн. 2001. № 2. С. 120– 126.
13. Женщины и табак.– Geneva: World Health Organization, 1992; М.: Медицина. 1994. 134 с.
14. Жукова Н.П., Живодрова О.Н. Особенности физического развития и становления менструальной функции у современных девушек–подростков// Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2004. № 3. С. 24– 27.
15. Залуцкий И.В., Вишневская Е.Е., Пересада О.А. и др. Принципы и результаты скрининга предопухолевых заболеваний, рака шейки матки, тела матки и яичников// Мед. новости. 2005. № 4. С. 50– 56.
16. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы// Вопр. онкологии. 2002. Т. 48, № 4–5. С. 489– 495.
17. Иванов С.Д., Семенов Е.В., Ямшанов В.А. и др. Влияние возраста, пола и курения на содержание свинца и марганца в крови человека// Токсикологический вестник. 2005. № 1. С. 21– 27.
18. Клемонс М., Госс П. Эстрогены и риск рака молочной железы// Междунар. мед. журнал. 2001. № 2. С. 153– 160.
19. Кочеткова Е.А., Волкова М.В. Функциональное состояние костной ткани у курящих и некурящих больных хронической обструктивной болезнью легких// Терапевт. арх. 2005. № 3. С. 14– 18.
20. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Косников А.Г. и др. Факторы риска возникновения злокачественных заболеваний органов репродуктивной системы женщин// Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, № 4. С. 496– 501.
21. Михнюк Д.М., Брановская М.Ф., Введенский Д.В., Стариков А.А. Особенности препубертатного периода у девочек, родившихся и проживающих на загрязненных радионуклидами территориях /Медико–социальная экология личности: состояние и перспективы: В 2 ч. Ч. 1: Материалы III Междунар. конф., 1–2 апр. 2005 г.– Мн.: БГУ, 2005. С. 214– 216.
22. Можейко Л.Ф. Становление репродуктивной системы у девочек–подростков и коррекция ее нарушений. Мн.: БГМУ, 2002. 231с.

23. Охрана репродуктивного здоровья подростков: Сб. науч.–практ. м–лов/ Под общ. ред. Г.А.Шишко.– Мн.: МГМИ, 2000. 113 с.
24. Постоялко Л.А., Цыбин А.К., Малахова И.В., Гракович А.А. Некоторые проблемы здравоохранения Беларуси и расширение его социальной базы// Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2005. № 3. С. 3–9.
25. Радзинский В.Е., Радыш И.В., Ордянец И.М. и др. Беременность и роды при табакокурении: Пособие для врачей.– М.:Изд–во РУДН, 2004. 34с.
26. Цырлина Е.В., Манихас (Колесник) О.С., Васильев Д.А. и др. Активность 2–гидроксилазы эстрадиола в опухолях тела матки и молочной железы: влияние курения// Вопросы онкологии. 2000. Т. 46, № 3. С. 306– 310.
27. Al–Delaimy W.K., Cho E., Chen W.Y. et al. A prospective study of smoking and risk of breast cancer in young adult women// *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004. Vol. 13. P. 398– 404.
28. Bartsch H. Поиск агентов, повреждающих ДНК и опасных для человека: некоторые итоги исследований по этиологии рака// Вопросы онкологии. 2004. Т. 50. №3. С. 261– 265.
29. Bartsch H., Nair J. New DNA–based biomarkers for oxidative stress and cancer chemoprevention studies// *Europ. J. Cancer.* 2000. Vol. 36. P. 1229– 1234.
30. Berstein L.M., Tsyrlina E.V., Kolesnik O.S. et al. Catecholestrogens excretion in smoking and non–smoking postmenopausal women receiving estrogen replacement therapy// *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2000. Vol. 72. P. 143– 147.
31. Cerami C., Founds H., Nicholl I. et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products// *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA).* 1997. Vol. 94. P. 13915– 13920.
32. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative analysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer// *Lancet.* 1997. Vol. 350. P. 1047– 1059.
33. Cummings S.R., Duong T., Kenyon E. et al. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene// *JAMA.* 2002. Vol. 287. P. 216– 220.
34. Grady D., Ernster V. Endometrial cancer// *Cancer Epidemiology and Prevention (2nd ed).*– New York: Oxford University Press, 1996. P. 1058– 1089.
35. Green A., Pardie D., Buin C. et al. Cigarette smoking and risk of epithelial ovarian cancer// *Cancer Cause & Control.* 2001. Vol. 12, N 8. P. 713– 719.
36. Henderson B.E., Feigelson H.S. Hormonal carcinogenesis// *Carcinogenesis.* 2000. Vol. 21. P. 427– 433.
37. Innes K.E., Byers T.E. Smoking during pregnancy and breast cancer risk in very young women// *Cancer Causes & Control.* 2001. Vol. 12, N 2. P. 179– 185.
38. Kadohama N., Shintai K., Osawa Y. Tobacco alkaloid derivatives as inhibitors of breast cancer aromatase // *Cancer Lett.* 1993. Vol. 75. P. 175– 182.
39. King M.M., Hollingsworth A., Cuzick J., Garner R.C. The detection of adducts in human cervix tissue DNA using ³²P–postlabelling: a study of the relationship with smoking history and oral contraceptive use// *Carcinogenesis.* 1994. Vol. 15. P. 1097– 1100.
40. Lawrence C., Tessaro I., Durgerian S. et al. Smoking, body weight, and early–stage endometrial cancer// *Cancer.* 1987. Vol. 59. P. 1665– 1669.
41. Manier J., Andersson I., Berglund G. et al. Survival of women with breast cancer in relation to smoking// *Europ. J. Surg.* 2000. Vol. 166. P. 852– 858.
42. Manier J., Malina J., Berglund G. et al. Smoking associated with hormone receptor negative breast cancer// *Int. J. Cancer.* 2001. Vol. 91. P. 580– 584.

43. Melikian A.A., Suw P., Prokopczuk P. et al. Identification of benzo[a]pyrene metabolites in cervical mucus and DNA adducts in cervical tissues in humans// *Cancer Lett.* 1999. Vol. 146, N 2. P. 127– 134.
44. Midgette A.S., Barton J.A. Cigarette smoking and the risk of natural menopause// *Epidemiology.* 1990. Vol. 1. P. 474– 480.
45. Modugno F., Ness R.V., Cotream C.M. et al. Cigarette smoking and risk of mucinous and nonmucinous epithelial ovarian cancer// *Epidemiology.* 2002. Vol. 13. N 4. P. 467– 471.
46. Palmgren B., Wahlen T., Wallander B. Toxaemia and cigarette smoking during pregnancy: Prospective consecutive investigation of 3927 pregnancies// *Acta obstet. gynecol. Scand.* 1973. Vol. 52. P. 183– 185.
47. Plummer M. IARC multicenter cervical cancer study group: smoking and cervical cancer: pooled analysis of multicentric case–control study.– Abstr. 0–193.– P. 214, 19th International Papillomavirus Conference, September 1–7, 2001. – Florianopolis, Brazil, 2001.
48. Risch H.A. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone// *J. Nat. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90. P. 1774– 1786.
49. Scholes D., McBride C., Grothaus L. et al. The association between cigarette smoking and low–grade cervical abnormalities in reproductive–age women// *Cancer Causes & Control.* 1999. Vol. 10, N 5. P. 339– 344.
50. Simons A.M., Phillips D.H., Coleman D.V. Damage to DNA in cervical epithelium related to smoking tobacco// *BMJ.* 1993. Vol. 306, N 6890. P. 1444– 1448.
51. Tansavatdi K., McClain B., Herrington D.M. The effects of smoking on estradiol metabolism// *Minerva Ginecol.* 2004. Vol. 56. P. 105– 114.
52. Terry P., Miller A.B., Rohan T.E. Prospective cohort study of cigarette smoking and colorectal cancer risk in women// *Int. J. Cancer.* 2002. Vol. 99, N 3.– P. 480– 483.
53. Warsaw Declaration for a Tobacco–free Europe: WHO European Ministerial Conference for a Tobacco–free Europe. Warsaw, 18–19 February, 2002.– Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2002 (document EUR/01/5020906/8).
54. Weiderpass E., Persson I.R. Онкологические заболевания в менопаузе: причины и способы предотвращения// *Вопросы онкологии.* 2001. Т. 47, №2. С. 139– 147.
55. WHO European Country Profiles on Tobacco Control.– Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2003 (document EUR/03/5041305).
56. Winkelstein W. Smoking and cervical cancer – current status: a review// *Amer. J. Epidemiol.* 1990. Vol. 131. P. 945– 957.
57. Yoshie Y., Oshima H. Synergistic induction of DNA strand breakage by catechol–estrogen and nitric oxide: implications for hormonal carcinogenesis// *Free Radical Biol. and Med.* 1998. Vol. 24. P. 341– 348.
58. Zhu B.T., Conney A.H. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives// *Carcinogenesis.* 1998. Vol. 19. P. 1– 27.