

THYROID CANCER AS A PROBLEM OF ANTHROPOGENIC POLLUTION (part II)

Balenko N.V., Chernichenko I.A., Tymbaliuk S.N., Hulchiy M.V., Bagley Ye.A.,
Fedorenko Z.P., Ostash O.M.

РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЯК ПРОБЛЕМА АНТРОПОГЕННОГО ЗАБРУДНЕННЯ (II повідомлення)



**БАЛЕНКО Н.В.¹,
ЧЕРНИЧЕНКО І.О.¹,
ЦИМБАЛЮК С.Н.²,
ГУЛЬЧІЙ М.В.², БАГЛІЙ Є.А.³,
ФЕДОРЕНКО З.П.⁴, ОСТАШ О.М.¹**

¹ДУ "Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України", м. Київ,
²Київський міський клінічний ендокринологічний центр,
³Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя, м. Київ,
⁴Національний канцер-реєстр України
УДК 616.441:574.477

Ключові слова: рак щитоподібної залози, захворюваність, антропогенне забруднення.

станніми десятиріччями особливої гостроти набула проблема захворюваності органів ендокринної системи, що пояснюється, з одного боку, її зростанням, а з іншого — появою все більшої кількості доказів її зв'язку з впливом хімічного забруднення навколишнього середовища.

Це стосується також і захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), тягар яких охоплює близько 2 млрд. людей в усьому світі, за даними WHO, UNEP (ВООЗ і ООН) [1]. Серед захворювань ЩЗ особливу увагу привертає рак цього органу, який незважаючи на те, що його частка серед злоякісних пухлин усіх локалізацій становить, за різними даними, 1-3%, є найбільш швидко зростаючою формою серед жінок у країнах, де проводилися дослідження. Нині порівняно з 70-ми роками минулого століття частота захворювання на рак ЩЗ в усьому світі зросла вдвічі.

Як відомо, функція ЩЗ полягає у забезпеченні організму йодовмісними тиреоїдними гормонами (тетрайодотироні-

ном (Т₄), трийодотироніном (Т₃), які беруть участь у багатьох життєво важливих процесах організму, зокрема у регулюванні процесів росту та диференціювання тканин. З цієї причини порушення синтезу та регуляції обміну тиреоїдних гормонів лежить в основі багатьох порушень та захворювань неінфекційної природи.

Функція ЩЗ є дуже вразливою до впливу різних екзогенних факторів, у тому числі хімічних забруднювачів навколишнього середовища, що значною мірою зумовлене тим, що єдиним джерелом надходження до організму йоду — обов'язкового компонента тиреоїдних гормонів — є зовнішнє середовище. Причому до 80% цього елемента потрапляє до організму з харчовими продуктами, менше — з питною водою [2, 3].

Нині сформувалися чіткі уявлення щодо синтезу та регуляції обміну тиреоїдних гормонів [4]. Синтез гормонів здійснюється у фолікулах, які є морфологічною функціональною одиницею ЩЗ. У найбільш узагальненому вигляді синтез ти-

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ПРОБЛЕМА АНТРОПОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ (сообщение II)

Баленко Н.В., Черниченко И.А., Цымбалюк С.Н., Гульчий М.В., Баглий Е.А., Федоренко З.П., Осташ О.М.
ГУ "Институт гигиены и медицинской экологии им. А.Н. Марзеева НАМН Украины", г. Киев.

Киевский городской клинический эндокринологический центр, Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя, г. Киев, Национальный канцер-реестр Украины

Цель. Выяснить возможное влияние на рост заболеваемости раком щитовидной железы

(РЩЗ) других факторов окружающей среды, кроме общепризнанных — йододефицита и радиации.

Результаты. Данные литературы свидетельствуют о тиреотропных свойствах ряда химических загрязнений окружающей среды, в частности пестицидов, и их онкогенном действии на щитовидную железу экспериментальных животных. В литературе накапливается все больше сообщений о заболеваниях РЩЗ среди людей, имеющих профессиональный контакт с пестицидами. В отношении населения этот вопрос остается нерешенным и требует всестороннего изучения в целях осуществления эффективной гигиенической профилактики.

© Баленко Н.В., Черниченко І.О., Цимбалюк С.Н., Гульчій М.В., Баглий Є.А., Федоренко З.П., Осташ О.М. СТАТТЯ, 2014.

реодних гормонів складається з кількох основних етапів.

Перший етап — це включення йоду у ЩЗ. Після всмоктування у кишечнику йод у вигляді йодидів з током крові досягає ЩЗ. Процес уловлювання йодидів та їх накопичування у ЩЗ дістав назву "йодного насосу" і здійснюється за участі біокомпонента натрій/йод симпортера. Завдяки інтенсивному току крові через ЩЗ в її тканині затримується до 40% йодиду. При цьому концентрація його у залозі у 30-40 разів вища, ніж у сироватці крові.

Після поглинання із кров'яного русла відбувається органіфікація йодидів, тобто окислення їх ферментом йодидпероксидазою та приєднання до тирозильних залишків тиреоглобуліну тиреоцитів з утворенням монойодтирозинів (МИТ) та дийодтирозинів (ДИТ).

Завершується цей процес конденсацією МИТ та ДИТ з утворенням гормонів ЩЗ — тетраодтирозину (T_4) та триодтирозину (T_3), які у зв'язаній з тиреоглобуліном формі накопичуються у клітинах ЩЗ. Подальша секреція гормонів у кров здійснюється завдяки протеолітичній реакції та відділенню їх від тиреоглобуліну. У крові тиреогормони, переважно T_4 , зв'язуються з білками-носіями (тироксинзв'язуючим глобуліном (ТВГ) та транстиретином або тироксинзв'язуючими преальбуміном і альбуміном), утворюючи з ними комплекс, який з током крові потрапляє до периферичних тканин організму. Там відбувається трансформація (дейодизація) тироксину у T_3 , який зв'язується з рецепторами тиреогормонів мембран клітин.

Біосинтез та секреція тиреоідних гормонів регулюється гіпоталамусом через продукування тиреотропін-релізінг-

гормону (ТРГ), який, діючи на гіпофіз (передню частку), стимулює секрецію тиреотропного гормону (ТТГ), що безпосередньо впливає на щитоподібну залозу. Таким чином утворюється вісь гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза.

Нині до сполук, яким притаманні тиреоїдруйнівні властивості, належать поліхлоровані біфеніли (ПХБ), полібромовані дифенілефіри (ПБДЕ), перфторовані сполуки, фталати, бісфенол-А, перхлорати (ПХ), а також пестициди [1].

Більшість хімічних сполук викликає зниження циркулюючих у крові тиреогормонів шляхом прямої дії на різні етапи гормоноутворення та регуляцію, а також через вплив на рецептори гормонів та транспортні білки крові або опосередковано через ушкодження печінки, яка відіграє головну роль у метаболізмі гормонів, а також синтезі гормонозв'язуючих білків сироватки крові.

Деякі сполуки, наприклад ПХ, є інгібіторами транспорту йоду [1]. Це пояснюється тим, що клітинні мембрани тиреоцитів не можуть відрізнити один від одного моновалентні іони, у тому числі іони перхлоратів, які подібні за величиною до радіусу йодиду. За умови присутності цих іонів у надлишку у сироватці крові тиреоцити здатні захоплювати їх разом з йодидами [5].

Через подібність свого розміру з іоном йоду ці іони конкурують з останнім за активацію у ЩЗ натрій/йод симпортера і таким чином блокують роботу "йодного насосу" та надходження йоду до тиреоцитів. У результаті уповільнюється синтез гормонів ЩЗ і зменшується їх кількість. Це, у свою чергу, призводить до посилення синтезу тиреотропного гормону (ТТГ) гіпофізом з подальшою проліферацією тиреоцитів, збільшенням (гіперплазією) ЩЗ та розвитком нодозних проліфератів, аденом, а також раку.

За ступенем свого впливу на ЩЗ іони-конкуренти йодидів посідають у ланцюзі такі позиції: $TeO_4 > ClO_4 > ReO_4 > SCN > BF_4 > I > NO_4 > Br > Cl$ [5].

Серед відомих хімічних ендокринних руйнівників, з гігієнічної точки зору, особливу увагу привертають пестициди.

Незважаючи на те, що пестициди, які застосовуються останніми десятиріччями, загалом характеризуються (порівняно з раніше використовуваними) коротшим півперіодом існування у навколишньому середовищі та хімічними властивостями, що не сприяють їх біокумуляції у седиментах та живих організмах, використання деяких з них може призводити до збільшення їх концентрації у ґрунтах та ґрунтових водах [1]. Тому такі пестициди підлягають обов'язковому контролю у зв'язку з широким діапазоном їх застосування не лише у сільському господарстві під час вирощування харчових та технічних культур, у приватних господарствах для догляду за садами та газонами, а й на виробництві нехарчових продуктів та товарів, будівельних матеріалів тощо. Ця обставина зумовлює можливість шкідливого впливу пестицидів не лише на професійні контингенти, а й на населення. Нині у світі налічується понад 1000 діючих речовин пестицидів та більше 20000 препаратів, виготовлених на їх основі [6]. В Україні застосовуються понад 220 діючих речовин [7].

Пестициди належать переважно до категорії негенотоксичних канцерогенів з чітко доведеною канцерогенністю для лабораторних тварин [8] і за класифікацією Міжнародного агентства з вивчення раку (МАВР) в основному є канцерогенними сполуками 2 групи. Більшість з них є гепатотропними канцерогенами, що викликають пухлини печінки.

Проте існує низка тиреотропних (гойтрогенних) пестицидів, які індукують пухлини ЩЗ. Доведено, що деякі пестициди індукують фолікулярноклітинні пухлини у гризунів. Агентство з охорони навколишнього середовища США (USEPA) віднесло ці пестициди до таких, що потребують оцінки на канцерогенність для людей. Із 240 пестицидів, для яких проведено скринінг, 24 (10%) індукували пухлини ЩЗ у гризунів [1]. Головними представниками цієї групи є дитіокарбамати (манкоцеб, манеб, тірам, фербам, метірам, пропінеб, цінеб, етилен- та пропілентіосечовина).

Пухлини ЩЗ можуть викликати також деякі пестициди, які не належать до дітіокарбаматів: амітрол, хлорорганічні сполуки (гексахлорциклогексан, метаболіт ДДТ — ТДЄ, хлордан/гептахлор), дельтаметрин з класу піретроїдів, піклорам, трифлюралін, токсафен тощо [8, 9].

Незалежно від хімічної структури дія цих пестицидів на ЩЗ проявляється у зниженні рівня циркулюючих гормонів з подальшою стимуляцією продукування тиреотропного гормону гіпофізу, який вважається канцерогеном [8].

Дефіцит рівня гормонів ЩЗ може бути наслідком прямої ушкоджуючої дії на різних етапах процесу гормонотворення та порушення регуляторних механізмів або опосередкованої — у результаті дії на печінку, оскільки остання є не лише органом детоксикації ксенобіотиків, а й здійснює метаболізм гормонів, передусім тиреотропних.

Існує точка зору, що описаний механізм розвитку пухлин ЩЗ у гризунів, особливо у щурів, обумовлений низьким рівнем тироксинзв'язуючого білка у крові порівняно з людиною. Водночас завдяки високому рівню цього білка у людей вказаний механізм "не спрацьовує" [8]. Для людей такі пестициди можуть бути небезпечними за умов тривалого професійного впливу високих доз, які викликають стійкі порушення функції ЩЗ.

Про можливість такої ситуації свідчать повідомлення вітчизняних авторів про випадки патології ЩЗ серед робітників (105 осіб), які понад 5 років працювали з протруєним тірмом насінням. У 8 з них (7,6% проти 1,04% у контролі) виявлено збільшення ЩЗ, у тому числі гіперплазію перешийки залози — 1 випадок, дифузну гіперплазію ЩЗ — 5, вузловий зоб — 1, рак ЩЗ з метастазами у печінку — 1) [10, 11]. Згідно з даними WHO, UNEP [1] нині є епідеміологічні докази зв'язку алахлору, а також інших пестицидів з розвитком РЩЗ у людей внаслідок професійного контакту.

Відсутність до цього часу чітких доказів онкогенної дії окремих пестицидів на населення пояснюється складністю вия-



ПРОБЛЕМИ ЧОРНОБИЛЯ

влення сучасними методами зв'язку між частотою РЩЗ і їх експозицією через дію складного комплексу хімічних сполук у малих дозах, які здатні підсилювати ефект [1].

У таблиці наведено узагальнені дані (Є.А. Баглій) про асортимент пестицидів, здат-

них впливати на функцію щитоподібної залози та індукувати пухлини, у тому числі про ті з них, які було дозволено використовувати раніше та нині в Україні. Серед останніх більшість препаратів викликає онкогенез у ЩЗ опосередковано через дію на печінку. Але є пе-

Таблиця
Пестициди, які впливають на функцію щитоподібної залози та індукують онкогенез

Найменування препарату	Доза препарату (мг/кг м.т. ³)	Онкогенний ефект
Алахлор	126 мг/кг (щури) ¹	+
Ацетохлор	250 мг/кг (щури) ^{1,2}	+
Амітрол	1,04 мг/кг (щури)	+
Хлорпрофам	1000 мг/кг (щури) ¹	-
Клофентезин	20 мг/кг (щури) ^{1,2}	+
Етіозин	80 мг/кг (щури)	+
Етилентіосечовина (ЕТС)	1,25 мг/кг (щури)	+
Манеб	Перетворюється на ЕТС	
Манкоцеб	30,9 мг/кг (щури) ²	+
Метирам	Різняться залежно від виду	+
Метрибузин	42,2 мг/кг (щури) ¹	-
Оризалин	135 мг/кг (щури) ¹	+
Пептахлорнітробензол	50 мг/кг (щури)	+
Пендіметалін	213 мг/кг (щури)	+
Пронамід	42,6 мг/кг (щури)	+
Цинеб	Практично увесь метаболізується в ЕТС	
Ізоксафлутол	25 мг/кг (щури) ¹	+
Іоксиніл	4 мг/кг (щури) ^{1,2}	+
Фіпроніл	15 мг/кг (щури) ^{1,2}	+
Тірам, ТМТД	75 мг/кг (щури) ^{1,2}	+
Пропінеб	50 мг/кг (щури)	+
Пропілентіосечовина	5 мг/кг (щури)	+
Полікарбацін	Метаболізується до ЕТС ²	-

Примітки:

1 — речовина тестувалася у максимальній переносимій дозі;

2 — препарат зареєстровано в Україні;

"+" — розвиток пухлин; "-" — відсутність пухлин.

стициди, які впливають безпосередньо на тканину щитоподібної залози, зокрема манкоцеб. Встановлено, що канцерогенний ефект манкоцебу в експерименті на щурах зумовлений дією його метаболіту — етилентіосечовини (ЕТС).

Механізм дії ЕТС складний і полягає у гальмуванні реакцій за участі тиреоїдної пероксидази: окислення йодидів та конденсацію залишків тирозину, що призводить до зниження рівня гормонів ЩЗ. У відповідь на дефіцит гормонів у гіпофізі стимулюється вироблення ТТГ і включення вищезгаданого механізму, що призводить до гіперплазії, розвитку аденоми і, нарешті, раку ЩЗ.

Манкоцеб є однією з діючих речовин багатьох фунгіцидних препаратів, що використовуються, тому не можна виключати їхній вплив на частоту онкозахворювань ЩЗ серед сільського населення. Наприклад, у Херсонській області такі фунгіциди широко використовуються для захисту томатів від фітофтори. Слід відзначити, що манкоцеб використовується у світі з 1948 року, однак єдина думка про його канцерогенну небезпеку для людей досі не сформувалася [12].

У багатьох дослідженнях показано, що щури є більш чутливими до анти тиреоїдної дії ЕТС, ніж інші види тварин. Так, встановлено, що ефект ЕТС на пероксидазу залози приматів (мавл) у 100 разів менший, ніж за дії на фермент з тканини щурів [13].

Канцерогенну активність ЕТС доведено у багатьох дослідженнях на двох видах тварин, тобто є достатньо доказів її канцерогенності для тварин. Проте у багатьох епідеміологічних дослідженнях незважаючи на 40-річний досвід застосування у різних країнах

фунгіцидів, які містять дитіокарбамати і ЕТС, зв'язок між їх застосуванням і розвитком онкологічних захворювань або іншої патології у людини досі не встановлено. Тому експерти МАВР кваліфікували ЕТС як канцероген групи 2В [12]. Пізніше, враховуючи видоспецифічність дії ЕТС для щурів, експерти МАВР перенесли цю речовину до канцерогенів групи 3 (неканцерогенні для людей).

Однак експерти US EPA (Агентство з охорони навколишнього середовища США) залишили цю речовину у групі 2В, тобто речовин, вірогідно канцерогенних для людини.

Враховуючи широке застосування пестицидів на основі дитіокарбаматів, залишки яких потрапляють до організму людей, у США, на вимогу EPA, у рамках Національної токсикологічної програми (НТП) були виконані арбітражні дослідження з метою встановлення онкогенного потенціалу ЕТС.

Експерименти було проведено на мишах та щурах за різних умов затруєння. Отримані результати підтвердили порогову концепцію канцерогенної дії етилентіосечовини на щитоподібну залозу, що було підкреслено на спеціальному засіданні експертів US EPA у 1990 році [14]. Експерти дійшли висновку про можливість постулювати наведений вище механізм розвитку пухлин ЩЗ, але це не забезпечує правдоподібне пояснення утворення пухлин у печінці як результат збільшення рівня ТТГ або зниження циркулюючого рівня тиреоїдних гормонів. За ефектами токсичності на щитоподібну залозу щурів NOEL був встановлений на рівні 5 ppm (0,25 мг/кг/день), за онкогенним — 125 ppm (6 мг/кг/день). Перевищення останньої дози викликало гіперплазію щитоподібної залози, зниження включення радіоактивного йоду та рівня тиреоїдних гормонів — трийодтироніну (Т₃) і тетраїодтироніну (Т₄) у сироватці крові.

З метою агравації та виключення можливості інших механізмів канцерогенезу коефіцієнт онкогенного ризику було визначено на підставі даних про розвиток пухлин печінки у мишей-самиць. Після трива-

лої дискусії його величина була встановлена на рівні 0,11 мг/кг/добу, тобто значно нижчому, ніж поріг гормональної дії.

Варто відзначити, що визначений фахівцями US EPA ступінь ризику розвитку пухлин не враховує можливість нітрузування етилентіосечовини, що може відбуватися у шлунку людини і, відповідно, індукувати генотоксичний ефект. Враховуючи той факт, що кислотність у шлунку людини і гризунів збігається, цілком імовірно, що при потраплянні речовини до шлунка гризунів ступінь її нітрузування буде подібним до такого у людини. Отже, канцерогенний ризик, розрахований на основі отриманих на гризунах даних, буде для людини подібним.

На основі теоретично розрахованих максимальних залишків етиленбісдитіокарбаматів у більш ніж 56 продуктах харчування було визначено канцерогенний ризик для населення США на рівні $1,8 \times 10^{-5}$.

Щодо полікарбацину, який теж метаболізується в ЕТС та використовується в Україні, слід відзначити, що у доступній літературі нами не виявлено даних про дослідження онкогенного ефекту цього пестициду у хронічному досліді та визначення порогу онкогенної дії.

В аспекті обговорюваного питання актуальною для України є також проблема перхлоратів (ПХ) [5]. Це пов'язане з тим, що на її території протягом багатьох років були розташовані бази ракетної зброї, місця захоронення військових відходів, які є джерелами забруднення навколишнього середовища цими хімічними сполуками. Крім того, у сільському господарстві тривалий час (до 1997 р.) використовувалися дефоліанти та десиканти, які містять ПХ.

Потенційна небезпека ПХ пов'язана з їхньою високою кінетичною сорбцією, завдяки чому вони можуть тривалий час зберігатися у глибоких шарах ґрунту та накопичуватися у воді та водних організмах. Основний шлях надходження ПХ до організму людини — пероральний.

Дослідження на добровольцях, робітниках, зайнятих у виробництві ПХ, показали, що ПХ

THYROID CANCER AS A PROBLEM
OF ANTHROPOGENIC POLLUTION (part II)

**Balenko N.V.¹, Chernichenko I.O.¹,
Tsybaliuk S.N.², Hulchiy M.V.², Bagley Ye.A.³,
Fedorenko Z.P.⁴, Ostash O.M.¹**

¹State Institution "O.M. Marzeyev Institute
for Hygiene and Medical Ecology, Kiev,

²National Academy of Medical Sciences
of Ukraine", Kyiv

³Kyiv City Clinical Endocrinology Centre,
Medved L.I. Institute for Ecological Hygiene
and Toxicology

⁴Ukrainian National Cancer Register

Objective. To clarify a potential influence

of the other environmental factors, except generally accepted – iodine deficiency and radiation, on thyroid cancer (TC) incidence.

Results. The literary data indicate the thyreotropic properties of the number of the environmental chemical pollutions, pesticides in particular, and their oncogenic effect on the thyroid gland in the experimental animals. The more information about cases of TC among people with an occupational exposure to pesticides is accumulating in literature. With respect to the population this question is unresolved and requires a comprehensive study for the implementation of the effective hygienic prophylaxis.

у дозах, які перевищують терапевтичну (за умов короткотермінової та тривалої дії: 5-8 років), викликають зниження вмісту гормонів ЩЗ у крові та підвищення вмісту тиреотропного гормону гіпофізу.

У багатьох епідеміологічних дослідженнях, проведених у США та інших країнах на територіях, забруднених ПХ внаслідок їх використання як дефоліантів та десикантів у сільському господарстві, а також розташування військових баз США, підприємств з виробництва цих сполук, показане реальне зростання рівня онкозахворюваності, у тому числі РЩЗ, серед населення та окремих контингентів. Значне зростання РЩЗ встановлено у Каліфорнії на територіях, забруднених радіоактивним йодом та ПХ, що свідчило про синергізм їх дії.

Експерти US EPA вважають, що наслідки хронічної дії низьких концентрацій ПХ на органи-мішені, у тому числі ЩЗ, залежать від тривалості експозиції, а не від величини дози, що робить неможливим визначення мінімально діючої дози. Після ретельних токсикологічних досліджень з урахуванням неканцерогенних ефектів EPA була затверджена референтна доза для людини на рівні 0,1 мг/кг на день. Після уточнення у 2002 р. з урахуванням канцерогенних ефектів ця доза становила 0,00003 мг/кг на день, а після її перегляду у 2005 р., враховуючи мінімальні неканцерогенні ефекти для людини, — 0,0007 мг/кг на день [5].

Проблема забруднення ПХ навколишнього середовища в Україні та наслідки їхнього впливу на здоров'я населення

практично залишаються недослідженими [5]. Усвідомлення загрози з боку цих сполук в Україні перебуває на дуже низькому рівні. Гранично допустима концентрація ПХ у наших водоймах у 1000 разів вища за норматив у США.

На завершення необхідно наголосити, що в Україні значна частка населення має патологічні зміни щитоподібної залози [15-18], і питання щодо того, як можуть розглянуті препарати впливати на гормональний статус цих людей, зважаючи на вищенаведені дані, залишається відкритим і потребує вивчення. Нині встановлено, що довгострокові впливи малих доз пестицидів призводять до розвитку хронічної інтоксикації, яка, як правило, супроводжується порушенням нейрогормональної регуляції загалом та функцій окремих ендокринних систем, переважно з тенденцією до пригнічення, у тому числі щитоподібної залози. Встановлено, що хлороорганічні пестициди, ДДТ, ДДЕ, поліхлорофеноли взаємодіють з тиреоїдними гормонами і призводять до зростання ризику ендокринних порушень у дітей, наслідком чого є збільшення частоти гіпоспадій, раннє статеве дозрівання, а також рак тестикулів [1]. Враховуючи зниження концентрацій цих гормонів в організмі населення України, можна очікувати більш виразний ефект залишків цих хлороорганічних пестицидів на дітей.

Отже, виходячи з наведених даних літератури та екологічної ситуації, що склалася в Україні, оцінка захворюваності на рак ЩЗ потребує всебічного вивчення та врахування

усього діапазону можливих чинників. Але при цьому слід враховувати різноманітність чинників, які відіграють певну роль, пряму чи опосередковану, у формуванні онкопатології ЩЗ. Деякі з них, зокрема пестициди, йододефіцит, опромінення, за багаторічний період спостереження вже достатньою мірою вивчено, і безпека їх для людини розглядається незаперечно.

Між тим, такий фактор, як хімічні канцерогени антропогенного походження, залишається відкритим, хоча, як показують дані літератури, простежується такий зв'язок між рівнем онкологічної захворюваності щитоподібної залози і умовами проживання, у результаті чого спостерігається вплив рівня промислового розвитку населених місць, за яким ховається ймовірна роль хімічних канцерогенів, що надходять до організму з повітрям, водою та харчовими продуктами. Вивчення цього явища у сучасних умовах, на нашу думку, заслуговує уваги у найближчій перспективі.

ЛІТЕРАТУРА

1. State of the Science of Endocrine Disrupting chemicals — 2012 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>.

2. Паньків В.І. Захворювання щитовидної залози / В.І. Паньків. — Чернівці, 2003. — 258 с.

3. Тлиашинова А.М. Многокомпонентная система в развитии заболеваний щитовидной железы (йод и эндокзогенные факторы) / А.М. Тлиашинова, С.А. Рустембекова // Международный эндокринологический журнал. — 2006. — № 2 (4). — С. 71-74.

4. Мешишен І.Ф. Обмін та механізми молекулярної регуляції йодотиронінів / І.Ф. Мешишен, В.П. Пішак // Буковинський мед. вісник. — 2004. — Т. 8, № 3-4. — С. 106-114.

5. Кундієв Ю.І. Перхлорати як чинник ризику для здоров'я людини (огляд літератури) / Ю.І. Кундієв, М.Д. Тронько, І.М. Андрусина // Ендокринологія. — 2006. — Т. 11, № 2. — С. 236-248.

6. Турусов В.С. Мутагенная и канцерогенная активность химических соединений / В.С. Турусов, В.Н. Ракитский // Вестник РАМН. — 2005. — № 5. — С. 7-9.

7. Баглій Є.А. Сучасний стан оцінки онкогенної небезпеки пестицидів і полімерів / Є.А. Баглій, Н.М. Недопитанська, Н.Є. Дишневич // Тези доповідей II з'їзду токсикологів України. — Київ, 2004. — С. 15-16.

8. Турусов В.С. Пестициды как негеноотоксические канцерогены / В.С. Турусов, В.Н. Ракитский // Вопросы онкологии. — 1999. — Т. 45, № 2. — С. 118-123.

9. International safety assessment of pesticides: dithiocarbamate pesticides. ETU and PTU — a review and update / G. Vettorazzi, W.F. Almeida, G.J. Burin et al. // Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis. — 1995/1996. — Vol. 15. — P. 313-338.

10. Каскевич Л.М. Клиника хронических интоксикаций, вызванных ТМТД / Л.М. Каскевич, В.П. Безуглый // Врач. дело. — 1973. — № 6. — С. 128-130.

11. Черпак В.В. Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда и состояния здоровья работающих с тетраметилтиурамдисульфидом (ТМТД) / В.В. Черпак, В.П. Безуглый, Л.М. Каскевич // Врач. дело. — 1971. — № 10. — С. 702-335.

12. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk

of chemicals to humans. Suppl. 7. Overall Evaluations of Carcinogenicity. — Lyon (France), 1987. — P. 272-310.

13. Гигиенические критерии состояния окружающей среды № 78. Дитиокарбаматные пестициды, этилентиомочевина и пропиленэтиомочевина: общее введение. — Женева: ВОЗ, 1991. — 143 с.

14. Kocialcki A. Etylenethiourea cancer potency factor [Q*] calculations based on female mouse liver tumors using both pooled date and the diagonal date set from the National Toxicology Program study (NTR-TR-№ 388). — 1991.

15. Бардов В.Г. Екологічна ситуація та рівень загальної захворюваності населення України на хвороби щитоподібної залози / В.Г. Бардов, С.Т. Омельчук, І.М. Пельо // Проблеми медицини. — 1998. — № 2. — С. 34-37.

16. Безруков О.Ф. Гігієнічні аспекти формування захворювань щитоподібної залози у Кримському регіоні, їх профілактика і лікування: автореф. дис. / О.Ф. Безруков. — Київ, 2010. — 26 с.

17. Олійник В.А. Патологія щитоподібної залози в Україні (епідеміологія та регіональні особливості) / В.А. Олійник // Журнал практичного лікаря. — 2001. — № 2. — С. 5-7.

18. Тимченко А.М. Сучасні особливості регіональної розповсюдженості тиреопатології серед населення / А.М. Тимченко // Проблеми ендокринної патології. — 2003. — № 3. — С. 36-45.

REFERENCES

1. State of the Science of Endocrine Disrupting chemicals. 2012. Available at: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>.

2. Pankiv V.I. Zakhvoriuvannia shchytovoydnoi zalozy [Diseases of Thyroid Gland]. Chernivtsi; 2003 : 258 p. (in Ukrainian)

3. Tliashinova A.M., Rustembekova S.A. Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal. 2006 ; 2(4) : 71-74. (in Russian)

4. Meshchyshen I.F., Pishak V.P. Bukovynskyi med. visnyk. 2004 ; 8 (3-4) : 106-114. (in Ukrainian)

5. Kundiiev Yu.I., Tronko M.D., Andrusyshyna I.M. Endokrynolohiia. 2006 ; 11(2). — S. 236-248. (in Ukrainian)

6. Turusov V.S., Rakitskii V.N. Vestnik Rossiiskoi AMN. 2005 ; 5 : 7-9. (in Russian)

7. Bahlii Ye.A., Nedopytanska N.M., Dyshenevych N.Ye. Suchasnyi stan otsinky onkohenoi nebezpeky pestytsydiv i polymeriv [Modern State of the Assessment of Oncogenic Risk of Pesticides and Polymers]. In : Tezy dopovidei II zizdu Toksykologiv Ukrainy [Abstracts of the Reports of the Second Congress of the Toxicologists of Ukraine]. Kyiv ; 2004 : 15-16. (in Ukrainian)

8. Turusov V.S., Rakitskii V.N. Voprosy onkologii. 1999 ; 45 (2) : 118-123. (in Russian)

9. Vettorazzi G., Almeida W.F., Burin G.J., Jaeger R.B., Puga F.R., Rahde A.F., Reyes F.G., Schvartsman S. Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis. 1995/1996 ; 15 : 313-338.

10. Kaskevich L.M., Bezuglyi V.P. Vrachebnoe delo. 1973 ; 6 : 128-130. (in Russian)

11. Cherpak V.V., Bezuglyi V.P., Kaskevich L.M. Vrachebnoe delo. 1971 ; 10 : 702-335. (in Russian)

12. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Suppl 7. Overall Evaluations of Carcinogenicity. Lyon (France) ; 1987 : 272-310.

13. Environmental Health Criteria № 78. Dithiocarbamate pesticides, ethylenethiourea, and propylenethiourea : A general introduction. Geneva : WHO ; 1988 : 143 p.

14. Kocialcki A. Etylenethiourea cancer potency factor [Q*] calculations based on female mouse liver tumors using both pooled date and the diagonal date set from the National Toxicology Program study (NTR-TR-N 388). 1991.

15. Bardov V.H., Omelchuk S.T., Pelo I.M. Problemy medytsyny. 1998 ; 2 : 34-37. (in Ukrainian)

16. Bezrukov O.F. Hihienichni aspekty formuvannia zakhvoriuvannia shchytovodibnoi zalozy v Krymskomu rehioni, ikh profilaktyka i likuvanna [Hygienic Aspects of the Formation of Thyroid Gland Diseases in the Crimean Region, Their Prophylaxis and Treatment] ; avto-ref. dis. ... d. med. nauk. Kyiv ; 2010 : 26 p. (in Ukrainian)

17. Oliinyk V.A. Zhurnal praktichnoho likaria. 2001 ; 2 : 5-7. (in Ukrainian)

18. Tymchenko A.M. Problemy endokrynnoi patolohii. 2003 ; 3 : 36-45. (in Ukrainian)

Надійшла до редакції 27. 11. 2013.