ENVIRONMENTAL FACTORS AS THE REASONS OF THYROID GLAND PATHOLOGY RISK
(analytical literary review, the second report)

Antonenko A.M., Korshun M.M.

ФАКТОРИ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА ЯК ЧИННИКИ РИЗИКУ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ
(аналітичний огляд літератури, друге повідомлення)

АНТОНЕНКО А.М., КОРШУН М.М.
Інститут гігієни та екології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

УДК 57.042 : 616.441-02

Ключові слова: щитоподібна залоза, патологія, хімічні фактори навколишнього середовища, механізм дії.

Патологія щитоподібної залози (ЩЗ) останнім часом привертає значну увагу фахівців клінічної та профілактичної медицини, оскільки у структурі загальної захворюваності та смертності населення України та інших країн світу посідає третє місце після серцево-судинних та онкологічних хвороб [1].

Це певним чином пов'язане з тим, що ЩЗ активно реагує і на геохімічний стан довкілля, і на дію інших природних та антропогенних факторів з подальшим розвитком різних патологічних станів.

За даними ВООЗ, майже 2 млрд. жителів планети перебувають у зоні ризику виникнення йододефіцитних захворювань [1].

До цієї когорти належить і населення України, особливо її західних та північних областей (Львівської, Чернівецької, Івано-Франківської, Закарпатської, Тернопільської, Волинської, Рівненської Житомирської, Київської, Чернігівської) та Криму, що робить завдання попередження захворювань ЩЗ вельми актуальним для нашої країни.

У першому повідомленні нами було розглянуто фізичні та біологічні фактори і хімічні речовини природного походження, які так чи інакше впливають на ЩЗ. Дана стаття є другою частиною роботи і присвячена ефектам та механізмам впливу на ЩЗ екзогенних хімічних речовин антропогенного (техногенного) походження.

ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ КАК ПРИЧИНЫ РИСКА ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (аналитический обзор, второе сообщение)
Антоненко А.Н., Коршун М.М.
Институт гигиены и экологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Заболевания щитовидной железы последнее время привлекают значительное внимание. Это определенным образом связано с тем, что железа активно реагирует на геохимическое состояние окружающей среды с дальнейшим возникновением тех или иных заболеваний. Борьба с заболеваниями такого происхождения является важной задачей Всемирной организации здравоохранения и весьма актуальна для Украины.
Цель исследования: *проанализировать и систематизировать антропогенные химические факторы окружающей среды и механизмы их действия как факторов риска развития патологии щитовидной железы.*
Среди экзогенных факторов, влияющих на развитие патологии щитовидной железы, химические (природные и антропогенные) являются наиболее многочисленными. К химическим антропогенным (техногенным) факторам относят тяжелые металлы, стойкие хлорорганические полютанты, медицинские препараты и пестициды.
Тяжелые металлы (свинец, кадмий, кобальт, ртуть) преимущественно ингибируют 5'-монодейодиназу печени I типа, нарушая превращение T_4 в T_3.
Стойкие хлорорганические загрязнители влияют на щитовидную железу через гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось.
Некоторые медицинские препараты могут действовать как зобогенные вещества, в основном нарушая синтез гормонов (ацетазоламид, сульфадиазин, сульфизоксазол, сульфонилмочевинные антидиабетические препараты). Однако могут быть реализованы и другие механизмы.
Пестициды в основном не оказывают прямого действия на щитовидную железу, а нарушают ее работу опосредованно, влияя на метаболизм тиреоидных гормонов в печени. Так действуют сульфонилмочевинные гербициды, пиразолкарбоксамидные фунгициды – ингибиторы сукцинатдегидрогеназы; оксазоловые, трикетоновые, бензоилпиразоловые и бициклооктеноновые гербициды – ингибиторы 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы, пиретрины, а также стойкие хлорорганические загрязнители – полихлорированные бифенилы, диоксины, фураны и др.
Основными механизмами негативного влияния описанных факторов на щитовидную железу являются нарушение транспорта и метаболизма гормонов, нарушение регулирования их синтеза и действия, прямое токсическое влияние на железу, индукция аутоиммунных процессов, нарушение усвоения йода.
Вывод*. Проведенный анализ показал, что существует множество антропогенных факторов химической природы, с которыми человек контактирует повседневно, способных негативно влиять на его организм, вызывая патологические изменения в щитовидной железе. Однако потенциальный риск влияния большинства факторов реализуется при их длительном воздействии в высоких дозах/концентрациях. Придерживаясь рекомендованных регламентов их безопасного использования, можно предотвратить создание условий для реализации механизмов негативного влияния указанных факторов.*
Ключевые слова: щитовидная железа, патология, химические факторы окружающей среды, механизмы действия, аналитический обзор*.*

© Антоненко А.М., Коршун М.М. СТАТТЯ, 2017.

Мета роботи: проаналізувати та систематизувати антропогенні хімічні фактори навколишнього середовища та механізми їхньої дії як чинників ризику розвитку патології щитоподібної залози.

Хімічні чинники є найчисельнішою групою факторів ризику патології ЩЗ і поділяються на речовини природного та антропогенного (техногенного) генезу.

До хімічних антропогенних чинників належать

- ❑ важкі метали (свинець кадмій, ртуть тощо);
- ❑ стійкі хлорорганічні забруднювачі (поліхлоровані біфеніли /ПХБ/, поліхлоровані дибензо-n-діоксини /ПХДД/, поліхлоровані дибензофурани /ПХДФ/ та інші);
- ❑ медичні препарати (сульфонаміди, антиретровірусні препарати, гепарин, фенобарбітал, аміодарон, пропранолол, інтерферон тощо);
- ❑ пестициди (триазоли, піразолкарбоксаміди, сульфонілсечовини та інші).

Важкі метали відносять до антитиреоїдних екзопатогенів. Доведено, що у працівників плавильних заводів з підвищеним вмістом свинцю у крови порушується метаболізм тиреоїдних гормонів, зокрема перетворення T_4 на T_3 [2].

У лабораторних експериментах при введенні кадмію щурам та мишам було виявлене зниження рівнів T_4 та T_3 у крови, а також зниження активності 5'-монодейодинази печінки I типу [3, 4].

Відомо, що кобальт пригнічує зв'язування йоду ЩЗ [5]. Механізм даного явища до кінця не вивчений. Але відомо, що нестача кобальту призводить до зниження активності 5'-монодейодинази I типу та зниження рівня T_3, а його надлишок – до розвитку зобу та зниження продукції тиреоїдних гормонів [6, 7].

У працівників, які тривалий час зазнавали дії пари ртуті, рівень вільного T_4 та співвідношення вільного T_4 до вільного T_3 були дещо підвищеними, що може бути пов'язаним з інгібуючим ефектом ртуті на 5'-монодейодиназу печінки [8]. Показано, що при професійному контакті з парою ртуті чинником ризику її впливу на метаболізм тиреоїдних гормонів є низька концентрація йоду у сечі (нижче за 67,8 нмоль/л) [8].

Стійкі хлорорганічні забруднювачі довкілля спроможні впливати на функціонування ЩЗ через вісь «гіпоталамус – гіпофіз – ЩЗ». ПХБ, ПХДД і ПХДФ можуть порушувати роботу рецепторів тиреоїдних гормонів, утворення їхніх транспортних форм, механізм захвату клітиною тощо [9].

Встановлено, що в осіб, які мали професійний контакт з ПХБ, був більшим об'єм ЩЗ, частіше виявляли підвищені рівні тиреоїдних антитіл, зокрема до тиреопероксидази (АТ-ТПО), до рецепторів тиреотропного гормону (АТ-рТТГ), до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), але рівні загального T_4, поширеність гіпотиреозу та тиреотоксикозу не відрізнялися від таких у контрольній групі [10].

Механізм, за яким хлорорганічні сполуки призводять до збільшення ЩЗ та порушують тиреоїдну функцію, остаточно не визначений. Ефектами ПХБ на гіпофізарно-тиреоїдну вісь є порушення зв'язку тиреоїдних гормонів з білками плазми, підвищення їх кон'югації у печінці, зміни внутрішньоклітинного метаболізму [9, 10].

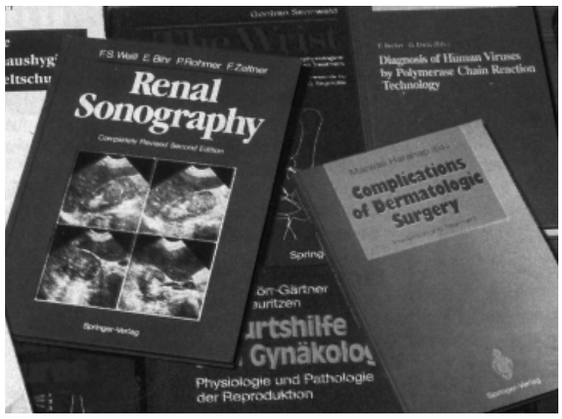
Медичні препарати можуть діяти як зобогенні сполуки, в основному порушуючи зв'язування тиреоглобуліну з йодом [7]. Однак можуть бути реалізовані й інші механізми. Так, антиаритмічний препарат аміодарон впливає безпосередньо на ЩЗ [12]; антиретровірусні (індинавір, ставудин, ламівудин та ритонавір) діють на CD4+ Т-клітини [11]; гіполіпідемічні або підвищують, як клофібрат [13], або знижують, як нікотинова кислота [7, 14], концентрацію тироксин-зв'язуючого глобуліну (ТЗГ) та підвищують активність ферментів печінки, які беруть участь у метаболізмі гормонів ЩЗ; андрогени, анаболічні стероїди та глюкокортикостероїди знижують концентрацію ТЗГ; саліцилати, антиконвульсант дифенілгідратіон, діуретик фуросемід, сульфонілсечовини, антикоагулянт гепарин, антиревматичний фенклофенак [7] порушують утворення транспортних форм йоду та зв'язування гормонів ЩЗ з ТЗГ; фенобарбітал підсилює метаболізм гормонів ЩЗ у печінці [15].

Виражений ефект на ЩЗ тварин та людини ацетазоламіду – сульфоніламідного діуретика, зумовлений порушенням внутрішньотиреоїдного зв'язування йоду, яке не пов'язане з пригніченням активності вуглецевої ангідрази [7, 16]. Є дані, що антимікробні сульфадіазин та сульфізоксазол проявляють аналогічний ефект, ймовірно тому, що вони є синергістами йоду [7]. Сульфонілсечовини, похідні сульфонамідів, що використовуються як антидіабетичні засоби, також пригнічують синтез тиреоїдних гормонів [7]. Такі препарати, як карбутамід, толбутамід, метагексамід та хлорпропамід порушують захват йоду ЩЗ, що призводить до розвитку зобу (в експериментах на щурах) через зниження концентрації гормонів та, за механізмом зворотного зв'язку, збільшення синтезу гіпофізом тиреотропного гормону (ТТГ) [7, 17]. Сульфонілсечовини також блокують зв'язування T_4 транспортними білками, що призводить до зниження його концентрації у крови [17]. Даний ефект найбільше проявляється у разі внутрішньовенного введення сульфонілсечовин [7].

У 15-20% пацієнтів, яких лікували аміодароном, виникає дисфункція ЩЗ. З них 15% – це аутоімунний тиреоїдит Хашимото [18], решта – гіпотиреоїдизм і тиреотоксикоз – не є аутоімунно індукованими, хоча обидва захворювання зустрічаються частіше у жінок з антитілами до ЩЗ [19].

Є дані щодо розвитку хвороби Грейвса через 16-19 місяців прийому антиретровірусних препаратів (індинавіру, ставудину, ламівудину та ритонаві-

D1-17 b:D2-16 b.qxd 02.03.2017 19:30 Page 61



ру). Ймовірний механізм розвитку захворювання – індуковані антиретровірусною терапією зміни у CD4+ Т-клітинах [7, 20].

Фенобарбітал та його похідні підсилюють метаболізм тиреоїдних гормонів у печінці, що, за механізмом зворотного зв'язку, призводить до збільшення синтезу гіпофізом ТТГ, який індукує роботу ЩЗ, наслідком чого є її гіпертрофія та розвиток фолікулярноклітинних аденом [15].

Пестициди також можуть порушувати роботу ЩЗ, але в основному не впливаючи безпосередньо на неї, а порушуючи метаболізм тиреоїдних гормонів.

Фунгіциди інгібітори сукцинатдегідрогенази (іСДГ) змінюють рівень тиреоїдних гормонів та мають зобогенний ефект [21, 22]. До іСДГ належать 18 сполук, 8 з яких – з відносно молодого класу піразолкарбоксамідів (флуксапіроксад, пентіопірад, ізопіразам, седаксан, пенфлуфен, фураметпір, біксафен, бензовіндифлупір) [23]. Особливості механізму їхньої дії детально вивчені та висвітлені у багатьох публікаціях. Доведено, що іСДГ індукують процеси метаболізму у печінці, а саме: підвищують активність ферментів першої (загальний цитохром Р450 та окремі його ізоферменти) та другої (глюкуронілтрансфераза) фаз метаболізму хімічних речовин [24-36]. Основним органом-мішенню дії піразолкарбоксамідних іСДГ є печінка, що підтверджується збільшенням її абсолютної та відносної маси, чисельними відхиленнями біохімічних параметрів крови, гепатоцелюлярною гіпертрофією [27-31]. Зміни рівня активності печінкових трансаміназ розглядають як непрямий показник індукції мікросомальних ферментів, що спричиняє посилений розпад тироксину, внаслідок чого за механізмом зворотного зв'язку збільшується кількість ТТГ, що і призводить до гіпертрофії ЩЗ – вторинного органу-мішені дії піразолкарбоксамідних іСДГ [21, 22].

До гербіцидів інгібіторів 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази (4-ГФПД) належать 12 сполук [32], які представляють 4 хімічні класи: бензоїлциклогександіони або трикетони (мезотріон, сулкотріон, темботріон), бензоїлпіразоли (бензофенап, пірасульфотол, піразоксифен, піразолінат, топрамезон), оксазоли (ізоксафлютол) та 2 некласифіковані діючі речовини, які ми умовно віднесли до біциклооктенонів (бензобіциклон, біциклопірон). Зміни у ЩЗ (фолікулярно-клітинна гіпертрофія та гіперплазія, а також фолікулярно-клітинна аденома) є результатом індукування інгібіторами 4-ГФПД метаболічної активності печінки, у тому числі й ферментів, які беруть участь у катаболізмі тиреоїдних гормонів [33, 34].

Індукування інгібіторами 4-ГФПД печінкового метаболізму тиреоїдних гормонів спричиняє посилений розпад їх та стабільне підвищення рівня ТТГ за механізмом зворотного зв'язку. Саме хронічна стимуляція ЩЗ ТТГ і призводить до розвитку структурних змін органа аж до появи фолікулярно-клітинної аденоми, що виявлено у дослідах з вивчення субхронічної й хронічної токсичності та канцерогенності [35, 36].

За тривалого впливу піритринів на організм щурів реєструють виникнення пухлин ЩЗ [37]. У тварин спостерігають підвищення активності глюкуронилтрансферази печінки та, відповідно, зниження у крові рівнів T_3 та T_4. Вказані зміни призводять до інтенсифікації виділення гіпофізом ТТГ, гіпертрофії клітин та збільшення маси ЩЗ. Тобто механізм розвитку пухлин ЩЗ за дії піритринів є епігеномним, пов'язаним з індукцією ферментів печінки за фенобарбіталовим типом [37].

Існують також дослідження, які підтверджують негативну дію на ЩЗ таких пестицидів, як алахлор, ацетахлор, клофентразин, манкоцеб та його метаболіт етилентіосечовина, фіпроніл, пендиметалін, піриметаніл [38]. Вплив цих пестицидів призводить до розвитку пухлин ЩЗ за механізмом, що аналогічний описаному вище: зниження рівня тиреоїдних гормонів у результаті посилення метаболізму їх у печінці, гіпертрофія ЩЗ внаслідок її стимулювання ТТГ [39].

Аналіз та узагальнення інформації, що представлена в обох повідомленнях, дозволяє визначити основні механізми негативного впливу факторів довкілля на ЩЗ, а саме:

- ❑ порушення транспорту гормонів;
- ❑ порушення метаболізму гормонів;
- ❑ порушення регулювання синтезу гормонів;
- ❑ порушення дії гормонів (руйнування та пригнічення роботи рецепторів);
- ❑ прямий токсичний вплив на ЩЗ;
- ❑ утворення антитіл до ЩЗ (аутоімунні процеси);
- ❑ порушення засвоєння йоду та синтезу гормонів.

Так, різні речовини порушують транспорт, метаболізм, дію та виведення T_4. Деякі з медичних препаратів та мікроорганізмів можуть викликати гіпотиреоїдизм або тиреотоксикоз з аутоімунним механізмом розвитку. У такому випадку відміна вживання даних медикаментів не призведе до нормалізації роботи органу [7]. Низка медичних препаратів (естрогени, клофібрат, фуросемід та інші) порушує утворення ТЗГ та транспортних форм гормонів [7, 13, 40]. Інші речовини можуть впливати на метаболізм тиреоїдних гормонів: пригнічувати перетворення T_4 на T_3 (глюкокортикоїди, пропранолол, аміодарон); стимулювати розпад та

виведення гормонів (фенобарбітал, пестициди) [7, 13, 18, 24, 25]. Регуляцію синтезу гормонів ЩЗ в основному порушують різні медичні препарати: збільшують (літій, допамін, кломітен, спіролактон) або зменшують (піридоксин, глюкокортикоїди, соматостатин, опіати, метформін) концентрацію ТТГ та тропність до рецепторів [7]. Бензодіазипіни та блокатори кальцієвих каналів порушують захват гормонів; фуросемід та нестероїдні протизапальні препарати знижують тропність T_3 до цитозольних рецепторів [7].

Висновок

Проведений аналіз показав, що існує дуже багато антропогенних факторів хімічної природи, з якими людина контактує щоденно, та які здатні негативно впливати на її організм, викликаючи патологічні зміни у ЩЗ.

Однак потенційний ризик впливу більшості з них реалізується за їхньої тривалої дії у високих дозах/концентраціях. Якщо дотримуватися рекомендованих регламентів їх безпечного використання (дозування та режимів прийому ліків, кратності та норми витрат пестицидів, гранично допустимих скидів та викидів у довкілля відходів промисловості, що можуть містити важкі метали тощо), то умови реалізації механізмів негативного впливу зазначених чинників на ЩЗ не створюватимуться.

ЛІТЕРАТУРА

1. Iodine status worldwide : WHO Global Database on Iodine Deficiency. Geneva : WHO, 2004. 58 p. URL : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43010/1/9241592001.pdf

2. Liang Q.R., Liao R.Q., Su S.H. et al. Effects of lead on thyroid function of occupationally exposed workers. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. 2003. Vol. 21. P.111-113.

3. Wade M.G., Parent S., Finnson K.W. et al. Thyroid Toxicity Due to Subchronic Exposure to a Complex Mixture of 16 Organochlorines, Lead, and Cadmium. Toxicological Sciences. 2002. Vol. 67. P. 207-218.

4. Paier B., Pavia M.A. Jr., Hansi C. et al. Cadmium inhibits the in vitro conversion thyroxine to triiodthyronine in rat brown adipose tissue. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology. 1997. № 59. P. 164-170.

5. Barceloux D.G. Cobalt. Journal of Toxicology and Clinical Toxicology. 1999. Vol. 37. P. 201-206.

6. Boas M., Feldt-Rasmussen U., Skakkebakl N.E. & Main K.M. Environmental chemicals and thyroid function. European Journal of Endocrinology. 2006. Vol. 154. P. 599-611.

7. Sarne D. Effects of the environment, chemicals and drugs on thyroid function. In : Thyroid Disease Manager. 2016. URL http://www.thyroidmanager.org/chapter/effects-of-the-environment-chemicals-and-drugs-on-thyroid-function/

8. Ettingsen D.G., Efskind J., Haung E. et al. Effects of low mercury vapour exposure on the thyroid function in chloralkali workers. J Appl Toxicol. 2000. Vol. 20. P. 483-489.

9. Hallgren S., Sinjari T., Hekansson H. et al. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice. Archives of Toxicology. 2001. Vol. 75. P. 200-208.

10. Langer P., Tajtakova M., Kocan A. et al. Industrial pollution by polychlorinated biphenyls and the thyroid status of adult and adolescent populations. Merck European Thyroid Symposium. 2000. P. 79-91.

11. Prummel M.F., Strieder Th., Wiersinga W.M. The environment and autoimmune thyroid diseases. European Journal of Endocrinology. 2004. Vol. 150. P. 605-618.

12. Bogazzi F., Tomisti L., Bartalena L. et al. Amiodarone and the thyroid. Journal of Endocrinological Investigation. 2012. Vol. 35. P. 340-348.

13. Luci S., Kluge H., Hirche F. et al. Clofibrate Increases Hepatic Triiodothyronine (T3)— and Thyroxine (T4)-Glucuronosyltransferase Activities and Lowers Plasma T3 and T4 Concentrations in Pigs. Drag Metabolism and Disposition. 2006.Vol. 34. P. 1887-1892.

14. O'Brien T., Silverberg J.D., Nguyen T.T. Nicotinic-acid-induced toxicity associated with cytopenia and decreased levels of thyroxin-binding globulin. Mayo Clinic Proceedings. 1992. Vol. 67. P. 465-468.

15. Cayir A., Turan M.I., Esin I.S. An Examination of the Effects of Phenobarbital on Thyroid Function Tests in Childhood Epilepsy. Hong Kong Journal of Paediatrics. 2014. № 19. P. 71-74.

16. Khataminia Gh., Ostadian F., Noroozzadeh M. et al. Acetazolamide and Thyroid-Associated Ophthalmopathy; a Preliminary Tested Hypothesis in a Tertiary Referral Center. Medical Hypothesis, Discovery & Innovation (MEHDI) Journals. 2013. Vol. 2(4). P. 109-112.

17. Gьney E., Efe B., Kebapз M., Entok E., Erenoglu E. Effects of Second Generation Sulfonylureas on the Thyroid. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 1999. № 4. P. 173-176.

18. Bogazzi F., Tomisti L., Bartalena L. et al. Amiodarone and the thyroid. Journal of Endocrinological Investigation. 2012. Vol. 35. P. 340-348.

19. Daniels G.H. Amiodarone-indused thyrotoxicosis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001. № 86. P. 3-8.

20. Weetman A.P. Graves' disease. New England Journal of Medicine. 2000. № 343. P. 1236-1248.

21. Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B. et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocrine Reviews. 2002. № 23 (1). P. 38-89.

22. Meek M.E., Bucher J. R., Cohen S. M. et al. A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action. Critical Reviews in Toxicology. 2003. № 33(6). P. 591-654.

23. Mode of action of fungicides : FRAC classification on mode of action 2014 [Electronic

ENVIRONMENTAL FACTORS AS THE REASONS OF THYROID GLAND PATHOLOGY RISK (analytical literary review, the second report)

Antonenko A.M., Korshun M.M.
Institute of Hygiene and Ecology O.O. Bohomolets National Medical University Kyiv, Ukraine

Last time the diseases of thyroid gland attract a considerable attention. In a certain way it is connected with the fact that the gland actively responds to the geochemical state of the environment with the further occurrence of one or another diseases. Control of the diseases of such an origin is one of the important tasks of the World Health Organization and is highly relevant for Ukraine.
***Objective**. We analyzed and systematized the anthropogenic chemical factors of the environment and the mechanisms of their effect as the factors for the development of thyroid gland pathology. Chemical (natural and anthropogenic) factors, affecting the development of thyroid diseases, are the most numerous among the exogenous ones. Heavy metals, persistent organochlorine pollutants, medical preparations, pesticides and agrochemicals belong to the chemical anthropogenic (technogenic) factors. Heavy metals (lead, cadmium, cobalt, mercury) preferentially inhibit 5'-monodeiodinase of liver of type I, disrupting the conversion of T4 into T3. Persistent organochlorine pollutants affect the thyroid gland through the hypothalamic— pituitary-thyroid axis. Some medicines can act as goitrogenic substances mainly disrupting a hormone synthesis (acetazolamide, sulfadiazine, sulfizoxazole, sulfonylurea antidiabetic drugs). However, the other mechanisms may be realized. Mainly the pesticides don't affect directly the thyroid gland, but disturb its functioning indirectly affecting the metabolism of thyroid hormone in liver. Pyrazole-carboxamide fungicides – succinate dehydrogenase inhibitors; oxazole, triketone, benzoylpyrazole and bicyclooctane herbicides – inhibitors of 4-hydroxyphenilpyruvatdioxygenase, pyrethrins and persistent organochlorine pollutants –polychlorinated biphenyls, dioxins, furans, etc. act in such a way. The main mechanisms of the negative impact of the mentioned above factors on thyroid gland are violation of the transport and metabolism of the hormones; violation of the regulation of their synthesis and action; direct toxic effect on the gland; induction of autoimmune processes; violation of iodine absorption.*
***Conclusion**. Thus, our analysis shows that there are many anthropogenic chemical factors which affect a human daily and can adversely affect the human body, causing pathological changes in the thyroid gland. However, a potential risk of the influence of the majority of the factors is realized at their long-term exposure in the high doses/concentrations. Adhering to the recommended regulations of their safe use it is possible to prevent the creation of conditions for the realization of the mechanisms of the negative impact of mentioned factors.*

Keywords: thyroid gland, pathology, chemical environmental factors, mechanism of action, analytical review.

resource]. – Mode of access: http://www.frac.info. – Title from screen.

24. Mowery P.C., Steenkamp D.J., Ackrell B.A.C. et al. Inhibitors of mammalian succinate dehydrogenase by carboxins. Archives of Biochemistry and Biophysics. 2015. Vol. 178. P. 495-506.

25. Li Xiong, Yan-Qing Shen, Li-Na Jiang et al. Succinate Dehydrogenase: An Ideal Target for Fungicide Discovery. Discovery and Synthesis of Crop Protection Products. ACS Symposium Series Vol. 1204. Washington, DC : American Chemical Society, 2015. P.175-194.

26. Yuang S., Millar H.N. Succinate dehydrogenase: the complex role of a simple enzyme. Curr Opin Plant Biol. 2013. № 16 (3). P. 344-349.

27. EPA: Pesticide Fact Sheet. Mode of access: http://www3.epa.gov. – Title from screen.

28. Penthiopyrad [Electronic resource] / Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority 2012. Mode of access : http://archive.apvma.gov.au/registration/assessment/docs/prs_penthiopyrad.pdf. – Title from screen.

29. Zarn J., Boobis A. Benzovindiflupyr : Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR). 2013. P. 3-38.

30. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance bixafen. EFSA Journal. 2012. № 10(11). 2917[87 p.]. URL : http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2917.pdf. – Title from screen.

31. Yoshida M., Shah P.V., McGregor D. Sedaxane : Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR). 2012. P. 769-839.

32. World of Herbicides Poster / Herbicide Resistance Action Committee (HRAC). – Mode of access: http://www.hracglobal.com. – Title from screen.

33. State of science of endocrine disrupting chemicals – 2012 / WHO ; UNEP. Mode of access: http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/

34. Antonenko A.M., Blagais A.M., Vavrinevych O.P. et al. Mechanism of action of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitor herbicide on homoterm animals and humans. Journal of Pre-Clinical and Clinical Research. 2015. Vol. 9 (2). P. 148-153.

35. Opinion on the evaluation of mesotrione in the context of council directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market / European Commission: Scientific Committee of Plants, 18 July 2002.

36. Malenen B., Feldt-Rasmussen U., Skakkebaek N.E., Main K.M. Environmental chemicals and thyroid function. European Journal of Endocrinology. 2006. Vol. 154. P. 599-611.

37. Finch J.M., Osimitz T.G., Gabriel K.L. et al. A mode of action for induction of thyroid gland tumors by Pyretrins in rat. Toxicology and Applied Pharmacology. 2006. Vol. 214 (3). P. 253-262.

38. Hurley P.M. Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. Environmental Health Perspectives. 1998. Vol. 106 (8). P. 437-445.

39. Brucker-Davis F. Effects of Environmental Synthetic Chemicals on Thyroid Function. Thyroid. 2009. Vol. 8 (9). P. 827-856.

40. Laji K., Rhidha B., John R. et al. Abnormal serum free thyroid hormone levels due to heparin administration. An International Journal of Medicine. 2001. Vol. 94 (9). P. 471-473.

REFERENCES

1. Iodine status worldwide : WHO Global Database on Iodine Deficiency. Geneva : WHO, 2004 : 58 p. URL http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43010/1/9241592001.pdf

2. *Liang Q.R., Liao R.Q., Su S.H., Huang S.H., Pan R.H. & Huang J.L.* Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. 2003; 21 : 111-113.

3. *Wade M.G., Parent S., Finnson K.W., Foster W., Youn-*

glai E., McMahon A., Cyr D.G. & Hughes C. Toxicological Sciences. 2002 ; 67 : 207-218.
4. *Paier B., Pavia M.A. Jr., Hansi C., Noli M.I., Hagmьller K. & Zaninovich A.A.* Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology. 1997; 59 : 164-170.
5. *Barceloux D.G.* Journal of Toxicology and Clinical Toxicology. 1999 ; 37 : 201-206.
6. *Boas M., U. Feldt-Rasmussen, N.E. Skakkebakl & Main K.M.* European Journal of Endocrinology. 2006 ; 154 : 599-611.
7. *Sarne D.* Effects of the Environment, Chemicals and Drugs on Thyroid Function. In : Thyroid Disease Manager. 2010 : 54 p. URL http://www.thyroid-manager.org/chapter/effects-of-the-environment-chemicals-and-drugs-on-thyroid-function/
8. *Ettingsen D.G., Efskind J., Haung E., Thomassen Y., Martinsen I. & Gaarder PI.* J Appl Toxicol. 2000 ; 20 : 483-489.
9. *Hallgren S., Sinjari T., Hekansson H. & Darnerud P.O.* Archives of Toxicology. 2001 ; 75 : 200-208.
10. *Langer P., Tajtakova M., Kocan A. et al.* Industrial pollution by polychlorinated biphenyls and the thyroid status of adult and adolescent populations. In : Merck European Thyroid Symposium. 2000 : 79-91.
11. *Prummel M.F., Prummel M.F., Strieder Th. & Wiersinga W.M.* European Journal of Endocrinology. 2004; 150 : 605-618.
12. *Bogazzi F., Tomisti L., Bartalena L., Aghini-Lombardi F. & Martino E.* Journal of Endocrinological Investigation. 2012 ; 35(3) : 340–348.
13. *Luci S., Kluge H., Hirche F. & Eder K.* Drag Metabolism and Disposition. 2006 ; 34 : 1887-1892.
14. *O'Brien T., Silverberg J.D. & Nguyen T.T.* Mayo Clinic Proceedings. 1992 ; 67 : 465-468.
15. *Cayir A., TuraN M.I., & Esin I.S.* Hong Kong Journal of Paediatrics. 2014 ; 19 : 71-74.
16. Gholamreza Khataminia, Farshad Ostadian, Mohammad Noroozzadeh, Mahmoud Latifi & Masoud Khataminia Medical Hypothesis, Discovery & Innovation (MEHDI) Journals. 2013 ; 2(4) : 109-112.
17. *Engin Gьney, Belgin Efe, Mahmut Kebarз, Emre Entok & Esat Erenoglu* Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 1999 ; 4 : 173-176.
18. *Bogazzi F., Tomisti L., Bartalena L., Aghini-Lombardi F. & Martino E.* Journal of Endocrinological Investigation. 2012 ; 35 : P. 340-348.
19. *Daniels G.H.* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001 ; 86 : 3-8.
20. *Weetman A.P.* New England Journal of Medicine. 2000 ; 343 : 1236-1248.
21. *Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B., Berry M.J. & Larsen P.R.* Endocrine Reviews. 2002 ; 23 (1) : 38-89.
22. *Meek M.E., Bucher J.R., Cohen S.M., Dellarco V., Hill R.N., Lehman-McKeeman L.D., Longfellow D.G., Pastoor T. el al.* Critical Reviews in Toxicology. 2003 ; 33 (6) : 591-654.
23. Mode of action of fungicides [Electronic resource]: FRAC classification on mode of action 2014. – Electron data. – Mode of access: http://www.frac.info. – Title from screen.
24. *Mowery P.C. , Steenkamp D.J., Ackrell B.A.C., Singer T.P. & Winter G.A.* Archives of Biochemistry and Biophysics. 1977 ; 178(2) : 495-506.
25. *Li Xiong, Yan-Qing Shen, Li-Na Jiang, Xiao-Lei Zhu, Wen-Chao Yang, Wei Huang & Guang-Fu Yang* Succinate Dehydrogenase: An Ideal Target for Fungicide Discovery. In : Discovery and Synthesis of Crop Protection Products (P. Maienfisch, Th.M. Stevenso, eds.; ACS Symposium Series Vol. 1204. Washington, DC : American Chemical Society, 2015 : 175-194.
26. *Huang S. & Millar A.H.* Curr Opin Plant Biol. 2013; 16 (3) : 344-349.
27. EPA: Pesticide Fact Sheet. Mode of access: http://www3.epa.gov. – Title from screen.
28. Penthiopyrad / Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority 2012. Mode of access: http://archive.apvma.gov.au/registration/assessment/docs/prs_penthiopyrad.pdf.
29. Benzovindiflupyr. In : Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR). 2013. P. 3-38.
30. Conclusion on the Peer Review of the Pesticide Risk Assessment of the Active Substance Bixafen. EFSA Journal. 2012. № 10(11) 2917 (87 p.) Mode of access: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2917.pdf. – Title from screen.
31. *Yoshida M., Shah P.V. & McGregor D.* Sedaxane. In : Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR). 2012. P. 769-839.
32. World of Herbicides Poster / HRAC Herbicide Resistance Action Committee. Mode of access: http://www.hracglobal.com. – Title from screen.
33. WHO ; UNEP. State of Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012. Mode of access: http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/
34. *Antonenko A.M., Blagaia A.V., Omelchuk S.T., Korshun M.M., Vavrinevych H.P., Milohov D.S., Pelo I.M. & Bojar I.* Journal of Pre-Clinical and Clinical Research. 2015. Vol. 9. № 2. P. 148-153.
35. Opinion on the evaluation of mesotrione in the context of council directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market / European Commission: Scientific committee of Plants, 18 July 2002.
36. *Malenen B., Feldt-Rasmussen U., Skakkebaek N.E. & Main K.M.* European Journal of Endocrinology. 2006 ; 154 : 599-611.
37. *Finch J.M., Osimitz T.G., Gabriel K.L., Martin T., Henderson W.J., Capen C.C., Butler W.H. & Lake B.G.* Toxicological Applied Pharmacology. 2006 ; 214 (3) : 253-262.
38. *Hurley P.M.* Environmental Health Perspectives. 1998; 106 (8) : 437-445.
39. **Brucker-Davis F.** Thyroid. 2009 ; 8 (9) : 827-856.
40. Laji K., Rhidha B., John R., Lazarus J. & Davies J.S. An International Journal of Medicine. 2001 ; 94 (9) : 471-473.

Надійшло до редакції 18.11.2016