

# ABOUT POSSIBLE MECHANISMS OF BENZO(A)PYRENE INFLUENCE OF THE ATMOSPHERIC CONTAMINATION ON THE FORMATION OF THYROID CANCER MORBIDITY IN THE POPULATION

Balenko N.V., Tsybaliuk S.N., Chernichenko I.O., Ostash O.M.

## ПРО МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ЗАБРУДНЕНЬ АТМОСФЕРИ БЕНЗ(А)ПІРЕНОМ НА ФОРМУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НАСЕЛЕННЯ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ



<sup>1</sup>БАЛЕНКО Н.В.,  
<sup>2</sup>ЦИМБАЛЮК С.М.,  
<sup>1</sup>ЧЕРНИЧЕНКО І.О.,  
<sup>1</sup>ОСТАШ О.М.

<sup>1</sup>ДУ "Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України", м. Київ

<sup>2</sup>Київський міський клінічний ендокринологічний центр

УДК 614.71:  
547.681:612.44:616-006

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, бенз(а)пірен, механізми впливу.

Проведений нами аналіз динаміки захворюваності населення на злоякісні пухлини щитоподібної залози (ЩЗ) (за даними Національного канцер-реєстру) за 1991-2011 роки по усіх областях України показав більш високі рівні і щорічний приріст цієї патології у промислових регіонах та сільськогосподарських областях з інтенсивним використанням пестицидів порівняно з ендемічними за йододефіцитом територіями та зонами підвищеного радіаційного контролю [1, 2]. У іншому дослідженні нами встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку між забрудненням атмосферного повітря канцерогенними речовинами і захворюваністю населення на злоякісні пухлини взагалі та на рак щитоподібної залози (РЩЗ), зокрема.

Такі закономірності, на нашу думку, можуть свідчити про те, що у формуванні онкопатології ЩЗ, крім йододефіциту та радіаційного чинника, певну роль відіграють інші зовнішні фактори, такі як хімічні забруднювачі довкілля, у тому числі канцерогени класу поліциклічних ароматичних вуглеводнів (ПАВ), включаючи бенз(а)пірен. Ці сполуки характеризуються глобальним розповсюдженням і здатні змі-

нювати функцію щитоподібної залози та спричиняти зростання рівня захворюваності населення на аутоімунні тиреоїдити (АІТ) та зоб, тобто мають гоїтрогенні властивості [3].

**Метою** цієї роботи було вивчення можливих механізмів впливу БП на виникнення і розвиток захворювань населення на злоякісні пухлини ЩЗ.

**Матеріали та методи.** Аналіз власних та літературних даних. Використано метод теоретичного аналізу науково-методичної літератури (узагальнення, синтезу та абстрагування) щодо особливостей біоефектів бенз(а)пірену на організм та закономірностей їхнього прояву [4].

**Результати аналізу та їх обговорення.** Бенз(а)пірен — добре відомий і всебічно вивчений представник канцерогенних сполук класу ПАВ [5-7]. Завдяки високій канцерогенній активності та повсюдній поширеності у навколишньому середовищі у комплексі з іншими ПАВ БП визнаний індикатором забруднення канцерогенними речовинами цього класу.

Незважаючи на давно доведену канцерогенність БП в експериментах на лабораторних тваринах експерти Міжнародного агентства з вивчення раку

**О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ ВЛИЯНИЯ БЕНЗ(А)ПИРЕНА АТМОСФЕРНЫХ ЗАГРЯЗНЕНИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

<sup>1</sup>Баленко Н.В., <sup>2</sup>Цимбалюк С.М.,  
<sup>1</sup>Черниченко И.А., <sup>1</sup>Осташ О.М.

<sup>1</sup>ГУ "ИОЗ им. А.Н. Марзеева НАМНУ", г. Киев

<sup>2</sup>Киевский городской клинический  
эндокринологический центр

**Цель этой работы** — выяснить возможные механизмы влияния бенз(а)пирена на формирование заболеваемости населения раком щитовидной железы.

**Материалы и методы.** Анализ собственных и литературных данных. Использован метод теоретического анализа научно-методической литературы (обобщение, синтез и абстрагирование), касающийся особенностей биоэффектов бенз(а)пирена на организм и закономерностей их проявления.

**Результаты** проведенного анализа позволили предположить, что бенз(а)пирен при хроническом поступлении в организм может вызывать различные эффекты, ведущие к нарушению синтеза и снижению уровня гормонов щитовидной железы, что приводит к активации пролиферации тиреоцитов, развитию гиперплазии, зоба, а также индуцирует генетические и эпигенетические изменения в неизмененных и пролиферирующих клетках при узловых заболеваниях щитовидной железы, следствием которых являются мутации. Стойкая индукция указанных изменений и одновременное наличие вызванных канцерогеном нарушений иммунной системы могут способствовать вкладу канцерогена вместе с действием других факторов в повышение риска и ускорение развития рака щитовидной железы у населения.  
**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, бенз(а)пирен, механизмы влияния.

© Баленко Н.В., Цимбалюк С.М., Черниченко И.О., Осташ О.М. СТАТТЯ, 2016.

№ 1 2016 ENVIRONMENT & HEALTH 4

(МАВР) тільки недавно включили його до 1 групи класифікації канцерогенів, тобто сполук, для яких визнано достатніми докази їхньої канцерогенності для людини.

Причому така оцінка ґрунтувалася не на епідеміологічних доказах причинного зв'язку БП з онкозахворюваністю, як для більшості хімічних канцерогенів, а на особливостях механізмів дії, які виявилися однаковими для експериментальних тварин і людей. Тобто БП є генотоксикантом, викликає мутації через утворення адуктів його активних метаболітів — діолепоксидів з ДНК, що є причиною злоякісної трансформації. Адукти було виявлено в експонованих робітників, KRAS мутації — в осіб, що не палять, експонованих до кам'яновугільних випарів. В експериментах показано, що БП — це канцероген переважно місцевої дії, який у разі надходження до органів дихання експериментальних тварин індукує переважно пухлини легенів за дії доз, які значно перевищують величини, що надходять до організму людини з забрудненим повітрям [5-7].

Разом з тим БП є відомим імунотоксикантом, який, залежно від величини дози та тривалості надходження, може викликати пригнічення клітинного та гуморального імунітету.

Відповідно до сучасних поглядів в основі супресії імунітету БП лежить безпосередня реакція метаболітів БП з арилвуглеводневим рецептором (AhR) проліферуючих лімфоцитів, пов'язаним з генами, що кодують проліферацію і апоптоз. Експресія зазначених генів спричиняє порушення балансу цих процесів з подальшим пригніченням імунітету [6, 7]. Не виключається також аналогічний наслідок у результаті підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію під впливом БП [8].

У хронічних експериментах на гризунах за різних шляхів введення нами встановлено, що дія БП у комплексі з токсичними сполуками поглиблює пригнічення імунної системи за рахунок додаткового включення різних її компонентів та подовжує тривалість прояву ефектів. За тривалого надходження до організму спостерігається алергізація та накопичування у крові циркулюючих імунних комплексів середнього розміру, які вважаються особливо патогенними [9-11].



## ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Можливість впливу БП на населення на рівні концентрацій, що виявляються в атмосфері населених місць, на нашу думку, підтверджують дані проведеного у США та інших країнах моніторингу про наявність ПАВ в організмі практично в усього населення [3].

Механізми впливу БП на ЩЗ донині недостатньо вивчені [3]. Варто зазначити, що незважаючи на включення ПАВ до переліку хімічних руйнівників ендокринної системи донині є дуже мало робіт, які дозволяють взагалі припустити можливість впливу цих сполук на ЩЗ.

Так, Leux et al. (2010), посилаючись на дослідження E. Gaitan, проведені у західних регіонах Колумбії, вказують на високу частоту зоба серед населення за умов адекватного надходження йоду [12]. При цьому встановлено, що гірські породи у цих місцевостях багаті на органічні речовини у зв'язку з покладами кам'яного вугілля, сланців, що зумовлює забруднення питної води низкою хімічних сполук з тиреоїдруйнівними властивостями, з якими і пов'язують виявлену захворюваність.

Водночас, з огляду на роботи E. Gaitan і співавторів, струмогенний ефект обумовлюють органічні сполуки, у тому числі ПАВ, джерелом яких є продукти переробки кам'яного вугілля та сланців [13, 14]. Також висловлюється припущення, що в основі дії цих сполук лежить перешкоджання організації йодидів (окиснення, зв'язування з тирозильними залишками тиреоглобуліну).

Згідно з попередніми результатами досліджень китайських фахівців ПАВ впливають на рівень тиреоїдних гормонів у крові чоловіків, непрофесійно експонованих до цих сполук [15].

Недавно опубліковані результати досліджень російських авторів свідчать про струмогенний вплив БП [16]. При обстеженні дітей, що мешкають на терито-

ріях високого неканцерогенного ризику впливу забруднення атмосферного повітря фенолом, бензолом та бенз(а)піреном, встановлено разом з іншою патологією ендокринної системи (надлишкова вага та ожиріння) зростання частоти ендемічного зоба. Доведено вірогідний причинно-наслідковий зв'язок зоба з підвищеними рівнями вмісту у крові дітей бензолу та бенз(а)пірену.

Крім збільшення випадків зоба, E. Gaitan і співавтори виявили зростання рівня аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) серед дітей з генетичною схильністю, яке пов'язують з тригерною роллю ПАВ [13].

Здатність ПАВ та окремих представників цього класу викликати аутоімунні захворювання ЩЗ також підтверджена експериментально. Так, встановлено що 3-метилхолантрен (МХ), 7,12-диметилбенз(а)антрацен (ДМБА), продукти спалювання нафти та паління тютюну індукують АІТ в експериментальних тварин [13]. З використанням МХ було розроблено експериментальну модель АІТ на генетично схильних мишах. Визнаючи МХ прототипом більшості ПАВ, автори вважають за можливе використання цієї моделі для оцінки інших представників цього класу.

У публікації Wong et al. (2006) наведено інформацію про підвищений ризик раку ЩЗ серед робітників, зайнятих у виробничих процесах з очищення нафти [17]. Хоча зазначено, що вуглеводні не вивчали, на нашу думку, неможливо виключити причетність до цього ПАВ, зокрема БП, які стабільно присутні у нафті.

Останніми роками з'явилася низка нових даних, які певною мірою дозволяють передбачити можливі механізми струмогенної дії БП на ЩЗ.

Так, в експерименті *in vitro* доведено зниження активності тиреоїдоксидази за впливу низьких доз БП та інших ПАВ [18].

ABOUT POSSIBLE MECHANISMS  
OF BENZO(A)PYRENE INFLUENCE  
ON THE ATMOSPHERIC CONTAMINATION  
ON THE FORMATION OF THYROID CANCER  
MORBIDITY IN THE POPULATION

<sup>1</sup>Balenko N.V., <sup>2</sup>Tsybaliuk S.N.,  
<sup>1</sup>Chernichenko I.O., <sup>1</sup>Ostash O.M.

<sup>1</sup>State Institution "O.M. Marzeyev Institute for Public  
Health of the National Academy of Medical Sciences  
of Ukraine", Kyiv

<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Endocrinology Centre

We elucidated the possible mechanisms  
of benzo(a)pyrene influence on the formation  
of thyroid cancer morbidity in the population.

**Materials and Methods:** Analysis of our own and  
literary data. We applied the method of theoretical  
analysis of the scientific and methodological  
literature (compilation, synthesis and abstraction)  
on the biological effects of this compound

and the regularities of their manifestation.

**Results.** The results of the performed analysis  
allowed to suppose that under chronic enter of  
benzo(a)pyrene into the organism it may produce  
different effects leading to a disturbance of synthe-  
sis and a decrease of thyroid hormones' levels, that  
cause the activation of the thyrocytes' proliferation,  
development of hyperplasia, goiter. Besides,  
carcinogen induces also genetic and epigenetics  
changes in the invariable and proliferating cells at  
the thyroid nodal diseases, and mutations are their  
consequences. Stable induction of mentioned  
changes and simultaneous availability of the distur-  
bances of immune system, caused by carcinogen  
and may promote a contribution of carcinogen  
together with the effect of other factors into  
increase of the risk and acceleration of the  
development of thyroid cancer in the population.

**Keywords:** thyroid cancer, benzo(a)pyrene,  
mechanism of influence.

Наслідком цього може бути зни-  
ження синтезу тиреогормонів  
через пригнічення організації  
йодидів, який здійснюється за  
участі цього ферменту.

В іншій роботі встановлено  
здатність метаболітів хімічних  
сполук — руйнівників тиреоїдної  
системи, у тому числі ПАВ, що  
містяться в екстрактах седимен-  
тів, конкурентно зв'язуватися з  
транспортними білками тирео-  
гормонів [19]. Враховуючи ці да-  
ні, можна припустити, що такі  
властивості притаманні й мета-  
болітам БП.

Отже, в обох наведених випад-  
ках результатом зазначених  
ефектів може бути зниження  
синтезу та рівня тиреогормонів з  
наступним розвитком гіпотиреозу,  
зоба.

Враховуючи стероїдоподібну  
структуру БП і здатність викли-  
кати епігенетичні порушення  
шляхом зв'язування з рецепто-  
рами стероїдних гормонів [20],  
можна припустити порушення  
синтезу тиреогормонів також  
внаслідок взаємодії канцероген-  
на з рецепторами естрогенів,  
що призводить до активації  
естрогенів. Експериментально  
доведено, що естрогени поси-  
люють проліферацію тиреоци-  
тів, знижуючи синтез гормонів  
через пригнічення експресії  
ферменту натрій-йод-симпор-  
тера, який здійснює транспорт  
йоду у ЩЗ. Встановлено, що ек-  
спресія цього ферменту регулю-  
ється епігенетичними механіз-  
мами — метилюванням промо-  
тора ферменту [21]. Тобто ціл-  
ком логічно думати, що БП може  
пригнічувати синтез тиреогор-  
монів і за рахунок зниження  
надходження йоду до залози че-  
рез взаємодію з рецепторами  
естрогенів.

Не можна виключити й інший  
шлях впливу БП на естрогени —  
через здатність зв'язуватися з  
арилвуглеводневим рецепто-  
ром (AhR) [4]. Експерименталь-  
но *in vivo* та *in vitro* доведено, що  
активація цього рецептора змінює  
ядерні сигнальні шляхи гормонів,  
зокрема естрогенів та тиреоїдних  
гормонів, наслідком чого може  
бути порушення їхнього синтезу,  
катаболізму, транспорту та експресії [22].

Отже, взаємодія з будь-яким з  
цих рецепторів може призводити  
до зниження синтезу та рівня  
тиреогормонів, гіпотиреозу з  
наступною проліферацією тирео-  
цитів та розвитком зоба.

Крім того, гіпотиреоз є фіна-  
лом перебігу АІТ і розвивається  
внаслідок загибелі функціо-  
нально активних тиреоцитів,  
що призводить до утворення  
проліферативно-гіперпластич-  
них вузлів у ЩЗ при цьому зах-  
ворюванні.

Таким чином, комплекс наведе-  
них експериментальних та  
епідеміологічних даних дозво-  
ляє припустити, що вплив БП  
на формування захворюваності на  
злоякісні пухлини ЩЗ може здійснюватися  
різними шляхами.

Передусім у розвитку РЩЗ не  
можна виключити роль прямого  
ушкодження ДНК тиреоцитів БП у  
результаті надходження частки  
інгальованої дози канцерогена у  
кров'яне русло з наступним по-  
траплянням з током крові у ЩЗ.  
Цьому може сприяти характерне  
для ЩЗ інтенсивне кровопоста-  
чання. Наслідком тривалого над-  
ходження БП з забрудненим пові-  
трям може бути поступове нако-  
пичування ушкодження ДНК та по-  
ява мутацій, що передують злоякісній  
трансформації тиреоцитів.

По-друге, опосередковано,  
через індуковані захворювання  
(зоб, АІТ), проліферуючі кліти-  
ни яких є чутливим морфологіч-  
ним субстратом до прямого ге-  
нотоксичного впливу БП, мо-  
жуть сприяти появі мутацій. З  
іншого боку, ці захворювання  
супроводжуються активацією  
ендогенного утворення актив-  
них форм кисню (АФК) [23-25],  
які створюють небезпеку окси-  
дативного ушкодження ДНК та  
додаткового виникнення мута-  
цій. Пряме ушкодження ДНК  
проліферуючих тиреоїдних  
клітин та опосередковано-  
оксидативне у сукупності збіль-  
шують ймовірність появи мута-  
цій з наступною злоякісною  
трансформацією тиреоцитів та  
розвитком раку.

Злоякісній трансформації та-  
кож може сприяти включення  
епігенетичних механізмів. Під-  
ставою для цього є дані про ва-  
жливу роль епігенетичних змін в  
ініціації та промоції раку ЩЗ і  
здатність БП викликати епігене-  
тичні зміни (епімутації), які ус-  
падкоковуються [3, 26, 27]. Вста-  
новлено, що епігенетичні зміни  
відіграють не тільки важливу  
промоторну роль, а й сприяють  
ініціації канцерогенезу на ранніх  
етапах, беручи участь у форму-  
ванні генетичної нестабільності  
та зростанні клітинної схильно-  
сті до мутацій.

Враховуючи дані про пору-  
шення процесів метилювання у  
ракових новоутвореннях ЩЗ лю-  
дей [28], а також виявлені пору-  
шення метилювання на різних  
стадіях канцерогенезу, індуко-  
ваного введенням щуром іншого  
представника ПАВ — МХ [29], і  
відому схожість механізмів кан-  
церогенезу за дії різних ПАВ,  
можна припустити, що аналогіч-

ний епігенетичний механізм властивий і БП.

Таким чином, наведений аналіз даних дозволяє думати, що ізольований вплив БП на ЩЗ є доволі різноманітним і викликає каскад змін на молекулярному, біохімічному, клітинному рівнях, що можуть призвести до появи мутацій, злоякісної трансформації тиреоцитів та розвитку раку ЩЗ. Цьому сприяють також індуковані БП порушення функції імунної системи, які забезпечують збереження мутацій, виживання та формування клону трансформованих тиреоцитів.

При цьому слід зазначити, що такий схематичний хід процесів відображає передбачувані механізми реалізації канцерогенного впливу БП, що ґрунтуються на накопичених донині результатах досліджень різних авторів, і змінюватиметься з появою нових даних. До того ж зрозуміло, що ізольований вплив БП на ЩЗ будь-яким шляхом складає певний внесок у сумісний ефект численних чинників, причетних до виникнення раку ЩЗ. Це захворювання, відповідно до сучасних поглядів, є багатофакторною патологією і виникає за наявності та поєднаної дії комплексу факторів ендо— та екзогенної природи (спадковість та генетична схильність, порушення функцій ендокринних органів та їх взаємодії, наявність вузлових захворювань, мікроелементозів, йододефіциту, радіоактивного випромінювання та інших антропогенних забруднень, неповноцінна дієта, паління тютюну, економічні та соціальні умови тощо).

#### Висновки

Бенз(а)пірен може давати певний внесок у формування багатофакторного захворювання населення — раку щитоподібної залози, реалізація якого може відбуватися двома шляхами з залученням комплексу різних механізмів. По-перше, через пряме ушкодження ДНК та індукцію епігенетичних змін у тиреоцитах з наступним виникненням та накопиченням мутацій, клонуванням трансформованих клітин ЩЗ та розвитком раку за сприяння індукованих канцерогеном порушень функції імунної системи. По-друге, опосередковано, індукуючи струмогенний ефект, тобто гіперплазію ЩЗ, зоб, аутоімунний тиреоїдит, які виникають у результаті викликаних канцерогеном ефектів на різних рівнях (молекулярному, біохімічному, клітинному, системному). Ці захворювання мо-

жуть відігравати подвійну роль: як чутливий морфологічний субстрат до прямої дії БП та як ендогенне джерело збільшення внутрішньоклітинної кількості активних форм кисню і додаткового непрямого (оксидативного) ушкодження ДНК тиреоцитів, наслідком чого є мутації, злоякісна трансформація, що передують розвитку раку ЩЗ і сприяють його зростанню.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. До питання стосовно впливу канцерогенонебезпечних факторів довкілля на розвиток раку щитоподібної залози / М.В. Гульчій, С.М. Цимбалюк, І.О. Черниченко та ін. // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України : зб. тез доп. наук.-практ. конф. (VIII марзеевські читання). — Київ, 2012. — Вип. 12. — С. 217-218.
2. Хімічні канцерогени і рак щитоподібної залози / І.О. Черниченко, О.М. Литвиченко, С.М. Цимбалюк та ін. // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України : зб. тез доп. наук.-практ. конф. (XI марзеевські читання). — Вип. 15. — Київ, 2015. — С. 175-176.
3. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals — 2012 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
4. Басков А.Я. Методология научного анализа / А.Я. Басков, Н.В. Туленков. — К.: МАУП, 2004. — 215 с.
5. Environmental and occupational medicine / W.N. Rom, ed. — Philadelphia, New-York, 1998. — 1437 p.
6. Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. — Lyon: IARC, 2010.
7. Opinion of the Scientific Committee on Food on Risks to Human Health of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Food / Scientific Committee on Food. — Brussels, 2002. — 84 p.
8. Burchiel S.W. Signaling by environmental polycyclic aromatic hydrocarbons in human lymphocytes / S.W. Burchiel, M.I. Luster // Clin. Immunol. — 2001. — V. 98, № 1. — P. 2-10.
9. Особливості генотоксичного ефекту та реакцій імунної системи організму за впливу бенз(а)пірену в експериментальних умовах / І.О. Черниченко, Н.В. Баленко, О.М. Осташ та ін. // Довкілля та здоров'я. — 2012. — № 1. — С. 6-13.
10. Модифікуючий вплив фенолу на прояв генотоксичного ефек-

ту та імунологічних змін в організмі за перорального комбінованого введення з бенз(а)піреном / І.О. Черниченко, Н.В. Баленко, О.М. Осташ та ін. // Довкілля та здоров'я. — 2012. — № 2. — С. 3-8.

11. Дослідження показників імунологічного статусу мишей через 6 місяців перорального введення бен(а)пірену та фенолу / О.І. Винарська, О.М. Осташ, Т.А. Чубук та ін. // Гігієна населених місць: зб. наук. пр. — К., 2011. — Вип. 57. — С. 161-168.

12. Leux C. Risk factors of thyroid tumors: role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants / C. Leux, P. Guenel // Rev Epidemiol Sante Publique. — 2010. — Vol. 58 (5). — P. 359-367.

13. Burek C.L. Environmental Triggers of Autoimmune Thyroiditis / C.L. Burek, M.V. Talor // J. Autoimmun. — 2009. — Vol. 33, № 3-4. — P. 183-189.

14. Безруков О.Ф. Антропогенное загрязнение как фактор, способствующий возникновению патологии щитовидной железы / О.Ф. Безруков // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. — 2007. — Т. 143. — С. 29-36

15. Relationship between urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons and thyroid hormones levels in Chinese non-occupational exposure adult males / P. Zhu, Z. Bian, Y. Xia et al. // Chemosphere. — 2009. — Vol. 77 (7). — P. 883-888.

16. Особенности эндокринных нарушений у детей, проживающих в условиях высокого риска ингаляционного воздействия бензола, фенола и бенз(а)пирена / К.П. Лужецкий, О.Ю. Устинова, О.А. Маклакова, Л.Н. Палагина // Анализ риска здоровью. — 2014. — № 2. — С. 97-103.

17. Reproductive history, occupational exposures and thyroid cancer risk among women textile workers in Shanghai, China / E.Y. Wong, R. Ray, D.L. Gao et al. // Int. Arch. Occup. Environ. Health. — 2006. — Vol. 79. — P. 251-258.

18. Changes in thyroid peroxidase activity in response to various chemicals / M. Song, Y.J. Kim, Y.K. Park et al. // J. Environ. Monit. — 2012. — Vol. 14 (8). — P. 2121-2126.

19. Metabolic activation of non-polar sediments extracts results in enhanced thyroid hormone disrupting potency / M. Montano, G. Weiss, L. Hoffman et al. // Environ. Sci. Technol. — 2013. — Vol. 47 (15). — P. 8876-8886.

20. Csaba G. Transgenerational effect of a single neonatal benzopyrene treatment on the glucocorticoid receptor of the rat thymus / G. Csaba, A. Increfi-Gonda // *Hum. Exp. Toxicol.* — 1998. — Vol. 17 (2). — P. 88-92.

21. Zhang X. Epigenetics meets endocrinology / X. Zhang, Shuk-Mei Ho // *J. Mol. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 46 (1). — P. 11-32.

22. Murphy K.A. The intersection between the arylhydrocarbon receptor (Ahr) and retinoic acid-signaling pathways / K.A. Murphy, L. Quadro, L.A. White // *Vitam Horm.* — 2007. — Vol. 75. — P. 33-67.

23. Бобирьова Л.Є. Особливості клінічного перебігу аутоімунного тиреоїдиту залежно від функції та вузлуотворення у щитоподібній залозі / Л.Є. Бобирьова, О.В. Муравльова, О.Ю. Гордінська // *Проблеми ендокринної патології.* — 2014. — № 1. — С. 15-23

24. Гончарова О.А. Селен и щитовидная железа (обзор литературы и данные собственных исследований) / О.А. Гончарова // *Эндокринология.* — 2014. — Т. 19, № 2. — С. 149-155.

25. Стан стрес-залежних систем та рівень молекулярних ушкоджень у хворих з однобічним ендемічним вузловим коллоїдним зобом / Г.І. Фальфушинська, Л.Л. Гнатишина, В.О. Шидловський, О.Б. Столяр // *Ендокринологія.* — 2014. — Т. 19, № 2. — С. 93-98.

26. Pogribny I.P. Epigenetic events in tumorigenesis: putting pieces together / I.P. Pogribny // *Exp. Oncol.* — 2010. — Vol. 32, № 3. — P. 132-136.

27. Baccarelli A. Epigenetics and environmental chemicals / A. Baccarelli, V. Bolati // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2009. — Vol. 21 (2). — P. 243-251.

28. Methylation of the thyroid-stimulating hormone receptor gene in epithelial thyroid tumors: a marker of malignancy and cause of gene silencing / M. Xing, H. Usadel, Y. Cohen et al. // *Cancer Research.* — 2003. — Vol. 63 (9). — P. 2316-2321.

29. Dynamic changes in DNA methylation during multistep rat lung carcinogenesis induced by 3-methylcholanthrene and diethylnitrosamine / W.B. Liu, G.Y. Liu, L. Ao et al. // *Toxicol. Lett.* — 2009. — Vol. 189 (1). — P. 5-13.

#### REFERENCES

1. Hulchii M.V., Tsybaliuk S.M., Chernychenko I.O., Korzun V.N., Bahlii Ye.A. Do pytannia stovno vplyvu kantserohenonebezpechnykh faktoriv dovkillia na roz-

vytok raku shchytopydibnoi zalozy [About the Issue on the Environmental Carcinogenic Risk Factors' Effect on the Development of Thyroid Cancer]. In : Aktualni pytannia hihiieny ta ekolohichnoi bezpeky Ukrainy [Topical Problems of Hygiene and Ecological Safety of Ukraine]. Kyiv ; 2012; 12 : 217-218 (in Ukrainian).

2. Chernychenko I.O., Lytychenko O.M., Tsybaliuk S.M., Hulchii M.V., Fedorenko Z.P. Khimichni kantseroheny i rak shchytopydibnoi zalozy [Chemical Carcinogens and Thyroid Cancer]. In : Aktualni pytannia hihiieny ta ekolohichnoi bezpeky Ukrainy [Topical Problems of Hygiene and Ecological Safety of Ukraine]. Kyiv ; 2015; 15 : 175-176 (in Ukrainian).

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

4. Baskov A.Ya., Tulenkov N.V. Metodologiya nauchnogo analiza [Methodology of the Scientific Analysis]. Kiev : MAUP ; 2004 : 215 p. (in Russian).

5. Rom W.N. (ed.) Environmental and Occupational Medicine. New-York ; 1998 : 1437 p.

6. Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures. Lyon : IARC, 2010.

7. Opinion of the Scientific Committee on Food on Risks to Human Health of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Food. Brussels ; 2002 : 84p.

8. Burchiel S.W., Luster M.I. *Clin. Immunol.* 2001 ; 98 (1) : 2-10.

9. Chernychenko I.O., Balenko N.V., Ostash O.M., Vynarska O.I., Hryhorenko L.Ye., Lukianchuk S.V. Dovkillia ta zdorovia. 2012 ; 1 : 6-13 (in Ukrainian).

10. Chernychenko I.O., Balenko N.V., Ostash O.M., Vynarska O.I., Hryhorenko L.Ye., Lukianchuk S.V. Dovkillia ta zdorovia. 2012 ; 2 : 3-8 (in Ukrainian).

11. Vynarska O.I., Ostash O.M., Chubuk T.A., Grygorenko L.Ye., Lukianchuk S.V. Doslidzhennia pokaznykiv imunolohichnoho statusu myshei cherez 6 misiatsiv peroralnoho vvedennia ben(a)pirenu ta fenolu [Study of the Indices of the Immunological Status of Mice within 6 Months of Benzopyrene and Phenol Peroral Administrations]. In : Hihiiena naselenykh mist [Hygiene of Settlements]. Kyiv ; 2011 ; 57 : 161-168 (in Ukrainian).

12. Leux C., Guenel P. *Rev. Epidemiol. Sante. Publique.* 2010 ; 58(5) : 359-367.

13. Burek C.L., Talor M.V. *J. Au-*

*toimmun.* 2009 ; 33 (3-4) : 183-189.

14. Bezrukov O.F. Antropogennoe zagrizhenie kak faktor, sposobstvuiushchii vozniknoveniiu patologii shchitovidnoi zhelezy [Anthropogenic Contamination as a Factor Promoting the Beginning of Thyroid Pathology]. In : Problemy, dostizheniia i perspektivy razvitiia mediko-biologicheskikh nauk i prakticheskogo zdravookhraneniia [Problems, Achievements, and Prospects of the Development of Medical-Biological Sciences and Practical Health Protection]. Simferopol ; 2007 ; 143 : 29-36 (in Russian).

15. Zhu P., Bian Z., Xia Y., Han Y., Qiao S., Zhao R., Jin N., Wang S., Peng Y., Wang X. *Chemosphere.* 2009 ; 77(7) : 883-888.

16. Luzhetskii K.P., Ustinova O.Yu., Maklakova O.A., Palagina L.N. Analiz riska zdoroviu. 2014 ; 2 : 97-103 (in Russian).

17. Wong E.Y., Ray R., Gao D.L., Wernli K.J., Li W., Fitzgibbons E.D., Feng Z., Thomas D.B., Checkoway H. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2006 ; 79 : 251-258.

18. Song M., Kim Y.J., Park Y.K., Ryu J.C. *J. Environ. Monit.* 2012 ; 14 (8) 2121: 2126.

19. Montano M., Weiss G., Hofman L., Gutleb A.Ch., Murk A.T. *J. Environ. Sci. Technol.* 2013; 47(15) ; 8876-8886.

20. Csaba G., Increfi-Gonda A. *Hum. Exp. Toxicol.* 1998 ; 17 (2): 88-92.

21. Zhang X., Shuk-Mei Ho *J. Mol. Endocrinol.* 2011; 46 (1) : R11-32.

22. Murphy K.A., Quadro L., White L.A. *Vitam Horm.* 2007 ; 75 : 33-67.

23. Bobyrova L.Ye., Muravlova O.V., Horodynska O.Yu. Problemy endokrynnoi patolohii. 2014 ; 1 : 15-23 (in Ukrainian).

24. Goncharova O.A. *Endokrinologiya.* 2014 ; 19 (2) : 149-155 (in Russian).

25. Falfushynska H.I., Hnatyshyna L.L., Shidlovskyyi V.O., Stoliar O.B. *Endokrynologiya.* 2014 ; 19 (2) : 93-98 (in Ukrainian).

26. Pogribny I.P. *Exp. Oncol.* 2010 ; 32 (3) : 132-136.

27. Baccarelli A., Bolati V. *Curr. Opin. Pediatr.* 2009 ; 21(2) : 243-251.

28. Xing M., Usadel H., Cohen Y., Tokumaru Y., Guo Z., Westra W.B., Tong B.C., Tallini G., Udelsman R., Califano J.A., Ladenson P.W., Sidransky D. *Cancer Research.* 2003 ; 63 (9) : 2316-2321.

29. Liu W.B., Liu G.Y., Ao L., Zhou Z.Y., Zhou Y.H., Cui Z.H., Yang H., Cao L. *Toxicol. Lett.* 2009 ; 189 (1) : 5-13.

Надійшла до редакції 07.08.2015