

10. Dailey M.E. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland / M.E. Dailey, S. Lindsay, R. Skahen. // A.M.A. Archives of Surgery. 1955. – N70. – P. 291-297.
11. Holm L.E. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis / L.E. Holm, H. Blomgren, T. Lowhagen // J. Med. 1985. – N312. – P. 601-604.
12. Kashima K. Chronic thyroiditis as favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma / K. Kashima, S. Yokoyama, S. Noguchi // Thyroid. 1998. – N8. – P. 197-202.
13. Abalovich M. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M. Abalovich, N. Amino, L. Barbour [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2007. – Vol.92. – P. 1-47.
14. Pelner L. Host-tumor antagonism. VI. The influence of the Thyroid Hormone in malignant disease / L. Pelner // J. Amer. Heriatr. Soc. 1957. – Vol.5, N6. – P. 612-621.
15. Woodward M. Epidemiology: study design and data analysis / Woodward M. – New York : Chapman and Hall / CRC, 1999. – 607 p.

**РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕГИОНАХ
С РАЗНЫМИ УРОВНЯМИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АУТОИММУННОГО
ТИРЕОИДИТА И ТИРЕОТОКСИКОЗА**

Касиян О.П.

В последние годы среди населения Украины наблюдается стремительный рост распространенности рака щитовидной железы и аутоиммунного тиреоидита. В литературе вопрос о взаимозависимости этих тиреопатологий остается дискуссионным. На основании ретроспективного эпидемиологического анализа установлено выше риск развития рака щитовидной железы в областях с высоким уровнем распространенности аутоиммунного тиреоидита и ниже – в регионах с высоким уровнем распространенности тиреотоксикоза.

**THE RISK OF THYROID CANCER DEVELOPMENT IN REGIONS WITH DIFFERENT
PREVALENCE OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS AND THYROTOXICOSIS**

O.P. Kasiyan

The prevalence of thyroid cancer and autoimmune thyroiditis among Ukrainian population is increased in recent years. The question of the interdependence of these diseases remains debatable. The retrospective epidemiological analysis is showed a higher risk of thyroid cancer in areas with higher prevalence of autoimmune thyroiditis and lower one – in regions with higher prevalence of thyrotoxicosis.

УДК 614.71:616-006:616.441

**ДО ПИТАННЯ ПРО МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ
КАНЦЕРОГЕННИХ МЕТАЛІВ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НАСЕЛЕННЯ
ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

*Баленко Н.В., Цимбалюк С.М. *, Черниченко І.О.,
Литвиченко О.М., Гульчій М.В. *, Остап О.М.*

*ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України», м. Київ
Київський міський клінічний ендокринологічний центр, м. Київ

У попередніх дослідженнях при вивченні динаміки захворюваності населення на рак щитоподібної залози (РЩЗ) у масштабах всієї України (за даними Національного

канцер-реєстру) нами встановлено нерівномірний характер розподілу показників цієї патології [1]. При цьому більш високі рівні та суттєве зростання темпів щорічного приросту захворювань на РЩЗ відмічено, зокрема, у промислових та сільськогосподарських регіонах держави. На нашу думку, ці факти можуть свідчити про певну роль у формуванні захворюваності населення на РЩЗ поряд з загально визнаними факторами (йододефіциту, радіаційне опромінення) інших антропогенних чинників, в тому числі хімічної природи.

До відомих пріоритетних хімічних забруднювачів навколишнього середовища відносяться важкі метали (ВМ), які, до того ж, вважаються хімічними руйнівниками ендокринної системи і можуть викликати порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ), що ведуть до розвитку вузлових захворювань [2]. Приймаючи до уваги ці обставини, на наш погляд, не можна виключити можливий внесок ВМ у розвиток захворювань населення на РЩЗ.

Мета даної роботи – визначити можливі механізми впливу канцерогенних металів атмосферних забруднень (хрому, нікелю, кадмію, свинцю) ідентифікованих нами у повітряному середовищі на онкозахворюваність ЩЗ.

Матеріали та методи. Аналіз власних та літературних даних. Використання методу теоретичного аналізу науково-методичної літератури (узагальнення, синтезу та абстрагування) щодо особливостей біоефектів цих сполук та закономірностей їх прояву [3].

Результати роботи та їх обговорення. Результати експериментальних та епідеміологічних досліджень доводять, що сполуки металів індукують пухлини у лабораторних тварин та спричиняють злоякісні захворювання у людей [4,5].

До того ж, характерним для цих канцерогенів є прояв канцерогенного ефекту у тропних органах та органах переважного депонування.

Водночас відомо, що це пріоритетні забруднювачі довкілля, зокрема атмосферного повітря, і за масштабами впливу на людину, згідно з визначенням експертів ВООЗ,

поступаються тільки пестицидам та радіоактивним забруднювачам [6].

Необхідно зазначити, що в реалізації впливу на організм особливе значення має саме інгаляційний шлях надходження ВМ [6,7]. З одного боку, завдяки великій контактній поверхні легенів (90-100 м²) він забезпечує максимальну абсорбцію відповідної концентрації металів, яка надходить з забрудненим повітрям, і може сприяти більш ефективній кумуляції та збільшенню внутрішньої діючої дози. З іншого боку, інгаляційний шлях сприяє надходженню металів у кров'яне та лімфатичне русло, обминаючи основний орган детоксикації (печінку), як це відбувається за перорального надходження, що, очевидно, посилює їх негативний вплив на організм в цілому та органи, зокрема.

Відмінною рисою цих токсикантів є здатність до матеріальної кумуляції та прояву віддалених у часі ефектів, тобто існує певний латентний період для прояву ефектів.

Цим пояснюють зростання випадків інтоксикації, що спостерігаються серед населення в останні десятиріччя внаслідок забруднення навколишнього середовища.

Метали характеризуються політропною дією на організм, суттєво впливаючи на різні системи організму, у тому числі ендокринну систему [6-12].

Останнє стало підставою для включення металів експертами ВООЗ, ООН до переліку «хімічних руйнівників ендокринної системи» (ХРЕС), тобто хімічних сполук, що чинять несприятливий вплив на органи ендокринної системи [2].

В цілому, вважають експерти, метали порушують гормональні шляхи в організмі. Припускається, що мішенями для металів можуть бути рецептори стероїдних гормонів (естрогенів, прогестерону, тестостерону, кортикостероїдів, мінералокортикоїдів), рецептори ретиноевої кислоти, проліфераторів оксисом, а також рецептори гормонів ЩЗ. Точні механізми впливу, зокрема на ЩЗ, наразі невідомі.

З точки зору оцінки впливу металів на виникнення РЩЗ серед населення важливе значення, на наш погляд, мають установлені спільні для них наступні властивості та закономірності дії.

Перш за все, метали за надходження до організму у низьких дозах чинять, головним чином, адитивний ефект, тоді як великі дози можуть проявляти антагонізм.

Всі досліджувані метали відносяться до тіолових отрут, тобто речовин, здатних блокувати сульфгідрильні групи (SH-) білків, пептидів, порушуючи таким чином процеси обміну в організмі. Важливо підкреслити, що SH-групи вони здатні блокувати, діючи на рівні низьких доз. Метали є блокаторами і інших функціональних груп (амінних, карбоксильних тощо) у великих дозах. Важкі метали є антагоністами селену, надзвичайно важливого для організму мікроелементу.

Виходячи із наведених закономірностей прояву біоефектів за дії малих доз, можна припустити, що комбіноване надходження металів може призвести до адитивної блокади SH-груп білків та селену.

Блокада селену при надходженні ВМ здійснюється шляхом утворення з ним стійких комплексів, що робить селен біологічно недоступним та створює вторинний селенодефіцит [13].

Дефіцит селену негативно впливає на функцію ЩЗ, оскільки він входить до складу тиреоїддейодиназ, які регулюють активність тироксину (Т4) та здійснюють його конверсію у трийодтиронін (Т3).

Як відомо, безпосередньо у ЩЗ синтезується тільки частка (до 20%) фізіологічно необхідного Т3 [2]. Решта гормону утворюється за рахунок дейодиназації тироксину у периферичних тканинах (печінка, нирки, кишківник, шкіра, матка, головний та спинний мозок, гонади і інш.). Затримка металів у цих органах та зв'язування селену може пригнічувати активність ферментів, порушуючи метаболізм тиреоїдних гормонів та створюючи їхню недостатність (гіпотиреоз).

Експериментально доведено, що одночасний дефіцит йоду та селену призводить до більш сильного гіпотиреозу, ніж недостатність одного йоду. Дефіцит тиреоїдних гормонів стимулює продукцію тиреостимулюючого гормону гіпофізом та, відповідно, активацію процесів ділення тиреоцитів, наслідком чого є гіперплазія ЩЗ, розвиток зоба.

Недостатність селену не тільки погіршує прояви йодного дефіциту, викликаючи гіпотиреоз, а й індукує морфологічні ушко-

дження залози (некроз, фіброз), стимулюючи клітинну проліферацію [13]. Крім того, дефіцит селену пов'язаний із зростанням захворюваності на аутоімунний тиреоїдит (АІТ), який також призводить до гіпотиреозу внаслідок ушкодження та зменшення кількості функціонально активних клітин у ЩЗ.

Селен, як відомо, відіграє важливу роль і у функціонуванні антиоксидантної системи захисту організму (АОС). Він входить до складу низки ферментів цієї системи (глутатіонпероксидаза, глутатіог-S-трансфераза і ін.), і блокада його метаболізму пригнічує синтез цих ферментів, знижуючи захисні можливості АОС. Негативний вплив металів на активність АОС поглиблюється і за рахунок інактивації глутатіону внаслідок блокади SH-груп як компоненту АОС, обмінні процеси якого здійснюються селеномісними ферментами, зокрема глутатіонпероксидазою.

Однією із спільних властивостей досліджуваних металів є їх прооксидантна активність — здатність викликати утворення активних форм кисню (АФК), вільних радикалів на тлі одночасного пригнічення АОС, що проявляється оксидативним стресом. Вважається, що це можливо за дії високих концентрацій і є одним з механізмів, що визначають як токсичність, так і канцерогенність металів [4,8,14].

Ключову роль у захисті клітин від оксидативного стресу відіграє система глутатіону (GSH). Подібно до інших низькомолекулярних антиоксидантів GSH здатний відновлювати (деактивувати) АФК, пероксид водню, а також продукти окиснення жирних кислот, нуклеотидів, нуклеїнових кислот та білків і знешкоджувати окиснені вторинні метаболіти макромолекул. Характерне для дії металів поєднання прооксидантних процесів та пригнічення активності АОС значною мірою визначають небезпеку їх впливу на організм.

Згідно з сучасними поглядами, збільшення внутрішньоклітинного рівня АФК може спричинити окисне пошкодження ДНК з наступним виникненням мутацій. В цілому АФК підвищують ймовірність злоякісної трансформації клітин, формуючи генетичну нестабільність, і впливають на канцерогенез як на стадії ініціації, так і промоції [14-17].

Отже, завдяки наявності спільних ефектів наслідком комбінованої дії металів і їхніх сполук на ЩЗ, згодом, може бути адитивний неканцерогенний ефект, що проявляється порушенням функції ЩЗ за типом гіпотиреозу і виникає в результаті: розладу гормоноутворення із-за перешкоджання надходження йоду у щитоподібну залозу та порушення метаболізму тиреоїдних гормонів через зв'язування селену ВМ; взаємодії їх з рецепторами тиреоїдних гормонів, а також запуску захворювань на АІТ. Тривала недостатність функції ЩЗ викликає проліферацію тиреоцитів з наступним розвитком гіперплазії, зоба, а також нодозних проліфератів на тлі аутоімунних тиреоїдитів тощо.

На сьогодні доведено, що зоб, АІТ супроводжується активацією вільно-радикальних процесів в ураженій тканині ЩЗ, що збільшує ймовірність оксидативного ушкодження ДНК та виникнення мутацій. Хронічний перебіг цих захворювань за тривалого впливу металів і пригнічення активності системи антиоксидантного захисту може вести до накопичування мутованих клітин, їх трансформації і виникнення раку.

Враховуючи специфічність кожного із ВМ, можна передбачити ще інші механізми впливу на ЩЗ, додатково до спільних.

Так хром, будучи есенціальним мікроелементом, бере участь у здійсненні багатьох важливих функцій в організмі, у тому числі регулює функцію ЩЗ шляхом взаємодії з йодом [18].

Як відомо, мікроелементи характеризуються вузьким діапазоном біологічної дії. Тому як дефіцит, так і надлишок їх в організмі викликають розвиток різноманітних порушень і патологічних станів, що притаманне також сполукам хрому [13,18,19].

Виходячи з того, що сполуки хрому після надходження в організм затримуються, окрім інших органів, також у ЩЗ, не можна виключити їх поступове накопичування в органі. З одного боку, накопичування може вести до порушення співвідношення з йодом та перешкоджає його засвоєнню з наступним зниженням рівня тиреоїдних гормонів, що врешті-решт викликає гіперплазію ЩЗ, розвиток зоба. Такий хід процесів підтверджують дані про кореляцію підвищених рівнів сполук хрому та порушення їх співвідношення з ін-

шими металами у навколишньому середовищі з поширеністю зоба серед населення [20]. Вказується, що надлишок хрому сприяє посиленню йододефіциту.

З іншого боку, кумуляція сполук хрому у ЩЗ може створити небезпеку зростання безпосередньо у тиреоцитах концентрації АФК та вільних радикалів, що утворюються у процесі їх метаболізму. Як відомо, тиреоцити відносяться до нечисленних клітин організму, специфічний метаболізм яких передбачає постійне обов'язкове утворення високих концентрацій АФК у процесі гормоноутворення (окиснення, органіфікація йодидів), яке здійснюється за участі тиреопероксидази [21,22].

У зв'язку з цим не можна виключити, що додаткове утворення АФК у тиреоцитах за рахунок метаболізму сполук хрому може вести до сумарного збільшення їх концентрації у тиреоцитах та зростання ймовірності оксидативного ушкодження ДНК. Наслідком цього може бути формування нестабільності генома, виникнення мутацій, що збільшує ймовірність злоякісної трансформації тиреоцитів і буде сприяти ініціації канцерогенезу та зростанню ризику РЩЗ. Цьому сприяє і одночасне пригнічення компонентів АОС, пов'язане з блокадою селену ензимів та сульфгідрильних груп GSH на рівні низьких доз.

Мутації можуть виникати також внаслідок прямого через ушкодження ДНК утворення адуктів «хром-ДНК» [23]. З точки зору онкогенної небезпеки привертає увагу виявлена відмінна риса індукованих хромом карцином легенів, що проявляється наявністю мікросателітної нестабільності і вказує на повну втрату системи репарації генетичних ушкоджень (mismatch repair (MMR)), що утворюються після реплікації [23]. Ця нестабільність асоціюється із втратою одного із есенціальних протеїнів у складі системи MMR. Індуковані хромом MMR-дефіцитні клітини створюють нестабільність через нездатність до корекції реплікаційних помилок та притаманних їм високого мутаційного потенціалу і схильності до спонтанного мутагенезу, що не потребує навіть подальшого впливу сполук хрому. Ці клітини також стійкі до апоптозу, що сприяє добору та кумуляції трансформованих клітин. Аберантний меха-

нізм репарації у цих клітинах активно генерує генетичні ушкодження замість їх видалення. Враховуючи ці дані, не можна виключити можливість появи таких MMR-дефіцитних клітин при індукції пухлинної трансформації сполуками хрому у ЩЗ, що значно підвищує імовірність виникнення злоякісних пухлин органу.

Важливо підкреслити, що активація ушкоджуючих ефектів системи репарації MMR поширюється на діапазон концентрацій хрому (VI) – від низьких до високотоксичних доз.

Дослідження останніх років свідчать про важливу роль у канцерогенезі гормональних органів епігенетичних порушень [2, 24]. До них відносять процеси метилювання ДНК, модифікацію гістонів, експресію мікроРНК.

Епігенетичні зміни трактуються як спадкові зміни функцій генів, що не супроводжуються зміною нуклеотидних послідовностей ДНК і мають зворотний характер. Такі зміни, в першу чергу, стосуються експресії генів, регулюючих процеси проліферації, диференціювання, апоптозу клітин. Вони можуть виникати внаслідок дії ХРЕС, у тому числі металів, ПАВ, яким притаманні гормонімітичні та антигормональні властивості.

Епігенетичні механізми канцерогенезу, індукованого хроматами, практично маловивчені. У поодиноких роботах встановлено гіперметилювання промотора гена Р 16 у тканині раку легенів людей, експонованих до сполук хрому, а також модифікацію різних типів гістонів внаслідок зниження процесів ацетилювання, фосфорилювання та триметилювання *in vitro* [25].

Останнім часом з'явилися повідомлення про важливе значення епігенетичних механізмів і у розвитку РЩЗ та використання їх для розробки методів мішеневої терапії [25-28].

Наведена інформація дає підстави розглядати також певну роль епігенетичних механізмів (метилювання ДНК, модифікацію гістонів) у виникненні раку ЩЗ за дії сполук хрому.

Нікель, за різними даними літератури, відносять до токсичних або умовно есенціальних мікроелементів [4,13,29]. Він входить до складу ферменту уреазы, що здійснює ме-

таболізм сечовини до кінцевих продуктів – вуглекислого газу та аміаку, а також є компонентом білка – нікелоплазміна [8].

Потрапляючи в організм, сполуки нікелю затримуються в легенях та більш-менш рівномірно в інших органах (нирки, печінка, селезінка, гонади тощо). Одночасно встановлено, що сполуки нікелю затримуються також у наднирниках та щитоподібній залозі, де їх вміст у 10 разів вищий, що свідчить про можливість їх накопичування у цих органах [8].

Подібно до інших металів сполуки нікелю також здатні індукувати утворення АФК і вільних радикалів, зв'язувати селен та SH- групи.

На відміну від хрому, для якого доведена визначальна роль у канцерогенезі прямого та оксидативного ушкодження ДНК, у канцерогенезі, індукованому нікелем, домінуюче значення надається епігенетичним механізмам [23,25,29]. Це аргументується наявністю високої канцерогенної активності за відсутності або низької мутагенності сполук нікелю у більшості мутагенних тестів.

Експериментально доведено, що в основі шкідливих ефектів сполук нікелю, зокрема канцерогенного, початковим є порушення процесів метилювання ДНК та гетерохроматинових ділянок хроматину.

У декількох дослідженнях проілюстровано модифікацію гістонів *in vitro* на клітинах дріжджів і клітинах ссавців *in vitro* та *in vivo* під впливом сполук нікелю. У клітинах раку легенів людей, експонованих до розчинних солей нікелю, виявлено модифікацію різних гістонів трьох типів (втрата ацетилювання, зростання диметилювання та убіквітинування).

З'являється все більше доказів, що демонструють ДНК метилювання та деацетилювання гістонів як два основних типи ефектів у клітинах ссавців у відповідь на експозицію до сполук хрому. Ці ефекти спричиняють інактивацію низки генів супресорів пухлин та генів старіння, які можуть сприяти пухлинній трансформації, і спостерігаються у різних новоутвореннях людей.

При хронічному надходженні до організму з хромом сполуки нікелю проявляють синергічний ефект.

На нашу думку, одним із факторів, що сприяють цьому, може бути встановлена здатність сполук нікелю до активації сигнальних шляхів гіпоксії через взаємодію з транскрипційними факторами, що регулюють гени, пов'язані з розвитком гіпоксійних станів [23]. Ініціювання стану гіпоксії сполуками нікелю може забезпечити сприятливі умови для селекції клітин з ушкодженим енергетичним метаболізмом, зміненим контролем росту або стійких до апоптозу.

Наведені факти дозволяють припустити, що нікель може вносити певний вклад у сумарний ефект металів на ЩЗ через деякі, аналогічні для хрому, а також спільні для металів механізми, і сприяти зростанню ризику РЩЗ.

На відміну від сполук хрому та нікелю, кадмій і його сполуки однозначно вважаються небезпечними забруднювачами виробничого середовища і довкілля [4, 8-11]. Для них характерні висока біологічна активність і токсичність, здатність до кумуляції та індукції утворення вільних радикалів.

При інгаляційному надходженні сполуки кадмію до 50% затримуються у легенях, решта – у інших органах: проникають у кров, тканини головного мозку, печінку, накопичуються переважно у нирках. Локалізуючись на внутрішніх мембранах мітохондрій гепатоцитів, сполуки кадмію знижують їх енергозабезпечення та стимулюють процеси ПОЛ. При тривалому надходженні до організму у низьких дозах сполуки кадмію ушкоджують цілісність клітинних мембран, при високих дозах, крім того, ініціюють ПОЛ.

Сполуки кадмію є антагоністами есенціальних мікроелементів – селену та цинку, їм притаманна висока спорідненість до SH-груп. Шляхом взаємодії з білками, які пов'язані з процесами ексцизійної репарації ДНК, і заміщення в їхніх молекулах іонів цинку сполуки кадмію викликають інактивацію цих біокомпонентів, пригнічуючи таким чином репарацію ДНК [14], що сприяє зростанню кількості мутованих клітин.

Дію кадмію і його сполук пов'язують із розвитком раку передміхурової залози [2]. Припускається, що у механізмах його індукції основну роль відіграє андрогенна, антиандрогенна та естрогенна активність сполук кадмію. Зокрема, діючи подібно до естроге-

нів, кадмій здатний активувати рецептори естрогенів. Згідно з іншими повідомленнями, в реалізації цього захворювання відіграють роль епігенетичні механізми: кадмій, діючи на естрогенний рецептор, підсилює ріст ракових клітин через індукцію гіперметилування Ras – зв'язуючого домена, що містить протеїн 1 (Rass F1A), і промотора p16 [24].

Як відомо, більшу частоту раку ЩЗ серед жіночого контингенту пов'язують саме з дією естрогенів та естрогеноміметичних хімічних сполук [2]. Це пояснюють тим, що естрогенні рецептори беруть участь у клітинних процесах, причетних до посилення мітогенних, міграційних та інвазивних властивостей тиреоїдних клітин.

Експериментально доведено, що естрогени посилюють проліферацію тиреоцитів, знижуючи поглинання йоду через пригнічення експресії натрій-йод-симпортера, який здійснює транспорт йоду у тиреоцити. Крім того, вони впливають на функцію ЩЗ, підвищуючи концентрацію тироксинзв'язуючого глобуліну у крові, що призводить до зниження рівня вільного тироксину [30].

З урахуванням цих даних можна припустити можливість струмогенного впливу сполук кадмію на ЩЗ у зв'язку з властивою їм естрогеноміметичною активністю.

Оскільки дані про затримку кадмію у ЩЗ на теперішній час відсутні, можна думати, що сполуки кадмію здатні впливати на ЩЗ також через зазначені спільні для ВМ механізми.

За даними літератури, свинець та його сполуки, також відносяться до високотоксичних ксенобіотиків, яким властива політропна дія [4,7-10,12,14]. При вдиханні до 35-50% ці сполуки затримуються в легенях, решта – потрапляє у печінку та селезінку. Практично вся кількість їх, що надходить у кров, затримується в еритроцитах, а потім акумулюється у кістках (75-95%), деяка частка потрапляє і затримується у головному мозку.

При надходженні у кров сполуки чинять мембрано- і цитотоксичну дію на клітини крові. Експериментально доведено, що сполуки свинцю беруть участь у реакції Фентона, що супроводжується генерацією АФК.

Свинець має високу спорідненість до сульфгідрильних груп (SH-), є антагоністом селену.

Це підтверджено і в епідеміологічних дослідженнях, що свідчать про зниження концентрації глютаміону та активності ферментів АОС у робітників, професійно експонованих до свинцю.

Серед шкідливих ефектів свинцю слід відмітити його здатність інактивувати фактори транскрипції та репарації ДНК. В основі такого ефекту лежить заміна іонів цинку у цих білках іонами свинцю, наслідком чого є зміна експресії генів, пов'язаних з репарацією і транскрипцією ДНК, та наступним порушенням цих процесів.

Доведено, що сполуки свинцю підвищують також внутрішньоклітинну концентрацію іонів кальцію (Ca^{2+}), що активує кіназні шляхи з наступною активацією транскрипційних факторів, регулюючих експресію генів, пов'язаних з процесами проліферації клітин. В реалізації ефектів свинцю задіяні також інші епігенетичні механізми – метилювання ДНК [31].

Сполуки свинцю індукують низку біоэффектів, подібних до індукованих радіоактивним випромінюванням (ушкодження клітинних мембран, зниження рівня функціонально активних груп клітинних протеїнів, порушення метаболізму глютаміону, пригнічення репарації ДНК), тобто мають радіоміметичні властивості [7]. Встановлено схожу чутливість до їх дії гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та репродуктивної функції.

За поєданого впливу сполук свинцю і радіації на рівні малих та середніх доз встановлено лейкопенію, тромбопенію, а також підвищення рівнів гормонів (кортикотропін, кортизон), зниження функції статевих залоз одночасно із активацією діяльності наднирників, аденогіпофіза, функціональним напруженням гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

Сполуки свинцю можуть впливати також на стан щитоподібної залози, проявляючи струмогенний ефект [7,20,32]. Це підтверджує кореляція поширеності зоба, набутого гіпотиреозу з підвищеними рівнями забруднення навколишнього середовища свинцем поряд з іншими металами (міддю, молібде-

ном). Потрапляючи у тканину ЩЗ, зв'язується з білками та спричиняє розвиток аутоімунних реакцій в органі.

Враховуючи наведену наявну щодо свинцю інформацію, неможливо виключити його певний внесок у пригнічення функції ЩЗ у комбінації з іншими металами через порушення синтезу та метаболізму тиреогонів, а також шляхом індукції аутоімунних процесів у ЩЗ.

На закінчення слід зазначити, що узагальнення результатів проведеного нами аналітичного дослідження дозволяє визначити передбачувані шляхи впливу на ЩЗ та роль металів у формування онкозахворюваності населення, які можна гіпотетично уявити наступним чином.

При комбінованому надходженні метали (хром, кадмій, нікель, свинець) впливають на ЩЗ різноманітними шляхами та викликають каскад змін, які умовно можна категоризувати на два типи.

Перший тип – це зміни, що можуть відбуватися у тиреоцитах через залучення генетичних та епігенетичних механізмів і передують злоякісним пухлинам.

Генетичні механізми реалізуються шляхом прямих і непрямих (окисдативних) ушкоджень ДНК з наступним формуванням генетичної нестабільності та виникненням мутацій. Епігенетичні зміни через порушення процесів метилювання ДНК, модифікацію гістонів можуть зумовити інактивацию низки генів супресорів пухлин та генів старіння, порушення функції транскрипційних факторів, пов'язаних з генами регулювання процесів репарації генетичних ушкоджень ДНК, проліферації і апоптозу, та сприяють формуванню нестабільності генома і зростанню схильності клітин до мутацій. В результаті генетичних та епігенетичних змін відбувається пухлинна трансформація тиреоцитів з подальшим клональним добром цих клітин, що завершуються виникненням раку ЩЗ. Наведені зміни стосуються головним чином металів (хром, нікель), здатних затримуватися та накопичуватися безпосередньо у тканині ЩЗ.

Друга категорія ефектів може виникати за дії усіх вивчених ВМ і пов'язана з молекулярними та біохімічними змінами, що можуть зумовити порушення різних етапів

синтезу, транспорту, метаболізму гормонів та їх функціонування (взаємодія з рецепторами тиреоїдних гормонів), запуск аутоімунних захворювань (АІТ). Кінцевим результатом цих процесів є зниження функції ЩЗ (гіпотиреоз) з подальшим розвитком проліферативно-гіперпластичних процесів, гіперплазії ЩЗ, вузлового зоба, аденом тощо. Довготривала проліферація тиреоцитів сама по собі є певною детермінантою мутацій і разом з тим чутливим морфологічним субстратом для індукування генетичних, епігенетичних змін канцерогенними металами та подальшого добору клону трансформованих клітин. Поєднання наведених двох типів ефектів, які здатні викликати метали, може сприяти пришвидшенню та збільшенню ймовірності злоякісної трансформації тиреоцитів.

В цьому контексті привертають увагу нові дані про те, що мутації і проліферація – процеси скоординовані. Селективні мутації онкогенів породжують нові шляхи передавання сигналів, що сприяє проліферації клітин, в результаті – посилена проліферація ще більше прискорює швидкість мутації [33]. Зрозуміло, що такі зміни можуть вести до збільшення ризику виникнення РЩЗ.

При цьому, можливі два шляхи виникнення раку: через накопичування генетичних прямих та непрямих (окисативних) ушкоджень і залучення епігенетичних змін у тиреоцитах та через індукцію цих же змін у проліферуючих клітинах за наявності індукованих ними вузлових захворювань (зоб,

АІТ тощо). Реалізації онкогенного ефекту металів на ЩЗ може сприяти також імуносупресія, яка є спільною властивістю металів. Численні дослідження, кількість яких продовжує зростати, свідчать про супресивний вплив металів як на клітинну, так і гуморальну ланку імунітету [4,8,34,35].

Загальноновизнаною є роль імунної системи у канцерогенезі, розлади якої розглядаються як ендогенний фактор ризику раку. Пригнічення функції різних її компонентів та порушення взаємодії між ними сприяють збереженню, виживанню трансформованих клітин та формуванню злоякісних новоутворень.

Таким чином, встановлена нами більш висока онкозахворюваність ЩЗ серед населення у промислових регіонах, які характеризуються, як правило, забрудненням атмосферного повітря ВМ, (хромом, нікелем, кадмієм і свинцем), з урахуванням можливих механізмів їх дії на ЩЗ дозволяють думати, що виявлений різнобічний вплив цих канцерогенів може проявлятися зростанням частоти та пришвидшенням виникнення РЩЗ.

Разом з тим результати роботи свідчать про розрізненість та обмеженість даних щодо розуміння механізмів впливу металів на виникнення і розвиток злоякісних пухлин ЩЗ та актуальність досліджень в цьому напрямку з метою розробки заходів та методів профілактики та методів лікування цих захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гульчій М.В. До питання стосовно впливу канцерогеннебезпечних факторів довкілля на розвиток раку щитоподібної залози / М.В. Гульчій, С.М. Цимбалюк, І.О. Черниченко [та інш.] // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України. Збірка тез доповідей наук-практ. конференції (восьмі марзеєвські читання). 2012. – Вип.12. – Київ. – С. 217-218.
2. State of the Science of Endocrine Disrupting chemicals 2012. Режим доступу: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en>.
3. Басков А.Я. Методология научного исследования / А.Я. Басков, Н.В. Туленков. – К.: МАУП. 2004. – 215 с.
4. Environmental and occupational medicine / Ed. By W.N. Rom. – Philadelphia. – New-york, 1998. – 1437 p.
5. JARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to Humans Lyon: JARC, 2011. – V.100. Режим доступу: <http://monographs.iarc.fr/POFss/index.php>.
6. Сердюк А.М. Тяжелые металлы внешней среды и их влияния на репродуктивную функцию женщин /А.М. Сердюк, Э.Н. Белецкая, Н.М. Паранько [и др.]. – Д.: Арт-Пресс. 2004. – 148 с.

7. Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы как химические загрязнители производственной и окружающей среды / И.М. Трахтенберг // Довкілля та здоров'я. 1997. – №2. – С. 48-51.
8. Общая токсикология / под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: «Медицина», 2002. – 608 с.
9. Транхтенберг И.М. Тяжелые металлы во внешней среде: современные гигиенические и токсикологические аспекты / И.М. Транхтенберг, В.С. Колесников, В.П. Луковенко. – Минск: Наука и техника, 1994. – 285 с.
10. Трахтенберг І.М. Взаємодія мікроелементів: біологічний, медичний і соціальний аспекти / І.М. Трахтенберг, І.С. Чекман, В.О. Линник [та інш.]// Вісник НАН України. 2013. – №6. – С.11-20.
11. Дмитруха Н.М. До питання нефротоксичної дії кадмію / Н.М. Дмитруха //Український журнал з проблем медицини праці. 2010. – №2(22). – С. 36-41.
12. Петринич В.В. Характер токсичних ефектів у щурів з різною швидкістю ацетилювання за умов підгострого впливу марганцю хлориду і свинцю ацетату та профілактика за допомогою кверцетину. Дис.канд.мед.наук, – Київ. 2013. – 22 с.
13. Білецька Е.М. Селен у довкіллі: еколого-гігієнічні аспекти проблеми: / Е.М. Білецька, Н.М. Онул // Монографія. – Дніпропетровськ: Акцент ПП., 2013. – 292 с.
14. Ильичева С.А. К вопросу о возможных механизмах канцерогенного действия свинца / С.А. Ильичева, Д.Т. Заридзе // Вопросы онкологии. 2008. – Т.54, – №3. – С.268-271.
15. Агапова Л.С. Прогресс в изучении молекулярных основ онкогенеза и новые способы контроля опухолевого роста / Л.С. Агапова, Б.П. Копнин // Вестник Российской АМН. 2007. – №11. – С.3-9.
16. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены (скрининг и фармакологическая профилактика воздействий). – М., 1998. – 328 с.
17. Хрипач Л.В. Роль свободнорадикального окисления в повреждении генома факторами окружающей среды / Л.В. Хрипач, Ю.А. Ревазова, Ю.А. Рахманин // Вестник РАМН. 2004. – №3 – С.16-18.
18. Садогурська К.В. Хром і нанохром: властивості, перспективи застосування у медичній практиці / К.В. Садогурська, В.Г. Каплуненко, І.С. Чекман // Український медичний часопис. 2014. – №1. – С.14-16.
19. Тронько М.Д. Мікроелементи в ендокринології / М.Д. Тронько, О.В. Щербак // Вісник фармакології та фармації. 2002. – №10. – С.8-12.
20. 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.
21. Пасечко Н.В. Комплексна оцінка показників імунного статусу, прооксидантної та антиоксидантної системи у хворих на дифузний токсичний зоб за умов йододефіциту / Н.В. Пасечко, І.І. Свистун, Л.В. Швед // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2008. – №2 (23). – С14-17.
22. Гончарова О.А. Селен и щитовидная железа (обзор литературы и данные собственных исследований) / О.А. Гончарова // Эндокринология. 2014. – Т.19, –№2. – С. 149-155.
23. Salnikov K. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic and chromium / K. Salnikov, A. Zhitkovich// Chem. Res. Toxicol. 2008. – №21. – P. 28-44.
24. Zhang X. Epigenetics meets endocrinology/ X. Zhang, Shuk-Mei Ho// J.Mol. Endocrinol. 2011. – Feb.46(1). Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>.
25. Baccarelli A. Epigenetics and environmental chemicals / A. Baccarelli, V. Bollati // Curr. Opin. Pediatr. 2009, April. – 21(2). – P.243-251. Режим доступу: PMID: 3035853 [Pub Med – indeed for MEDLINE].

26. Bugalho M.J.M. Thyroid oncology / M.J.M. Bugalho, N. Wohllk, A.O. Hoff et al. // J. of Thyroid Research. 2011. – Articl. ID467570. Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/467570>.
27. Prazeres H. Chromosomal, epigenetic and microRNA-mediated inactivation of LRP1B, a modulator of the extracellular environment of thyroid cancer cells / H. Prazeres, G. Torres, F. Rodrigues et al. // Oncogene. 2011. – V.30 (11). – P. 132-136.
28. Pogribny I.P. Epigenetic events in tumorigenesis: putting pieces together / I.P. Pogribny // Exp. Oncol. 2010. – Vol.32 (3). – P. 132-136.
29. Lu H. Carcinogenic effect of nickel compounds / H. Lu, X. Shi, M. Costa, Ch. Huang // Molecular and Cellular Biochemistry. 2005. – №279. – P. 45-67.
30. Зотов А.С. Полинеоплазия: рак щитовидной железы и рак молочной железы – частота, причины, механизмы развития / А.С. Зотов // Проблемы эндокринологии. 2005. – Т.51 (6). – С. 50-53.
31. Wright R.O. Biomarkers of Lead Exposure and DNA Methylation within Retrotransposons / R.O. Wright // Environmental Health Perspectives. 2010. – V.118 (6). – P. 790-795.
32. Тарасюк О.О. Деякі аспекти етіології йоддефіцитних захворювань / О.О. Тарасюк, Т.В. Шишка, Л.М. Сидор і співавт. // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни. Матеріали науково-практичної конференції. – Львів, 2010. – С.128-139.
33. Иванов С.Д. Железо как канцерогенный экотоксикант / С.Д. Иванов // Токсикологический вестник. 2005. – №2(102). – С. 34-41.
34. Михайлова И.В. Некоторые показатели микроэлементного и антиоксидантного статусу крыс при хромовой интоксикации / И.В. Михайлова, Л.В. Чеснокова, Н.В. Шарапова и др. // Гигиена и санитария. 2014. – №3. – С. 71-74.
35. Застенская И.А. Изучение влияния полихлорированных бифенилов и тяжелых металлов на показатели иммунной системы в эксперименте / И.А. Застенская, Н.Н. Пивень, В.В. Кочубинская, А.В. Кочубинский // Токсикологический вестник. 2015. – №2. – С.40-45.

**К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ ВЛИЯНИЯ КАНЦЕРОГЕННЫХ
МЕТАЛЛОВ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Баленко Н.В., Цимбалюк С.Н., Черниченко И.А.,
Литвиченко О.Н., Гульчий Н.В., Остап О.М.*

Предыдущими исследованиями установлены более высокие уровни и темпы ежегодного прироста заболеваемости населения раком щитовидной железы в промышленных регионах Украины, что может быть связано с влиянием наряду с общепризнанными факторами (йоддефицит, радиационное облучение) других антропогенных химических загрязнителей окружающей среды, в том числе приоритетных канцерогенных металлов (хром, никель, кадмий, свинец).

Цель этой работы – выяснить возможные механизмы этого влияния металлов на формирование заболеваемости населения раком щитовидной железы.

Результаты проведенного анализа позволяют предположить, что исследуемые канцерогенные металлы при хроническом комбинированном поступлении в организм могут вызывать многочисленные эффекты, ведущие к снижению уровня тиреоидных гормонов с последующей активацией пролиферации тиреоцитов, развитием гиперплазии, зоба, а также вызывать прямые и косвенные повреждения ДНК и эпигенетические изменения, следствием которых является формирование генетической нестабильности, мутации. Длительное существование комплекса этих изменений на фоне нарушений функций иммунной системы, присутствующих у всех металлов, может способствовать росту риска и ускорению развития злокачественных опухолей щитовидной железы среди населения.

TO THE ISSUE OF POSSIBLE MECHANISMS INFLUENCING OF CARCINOGENIC METALS ON POPULATION THYROID ONCOLOGICAL MORBIDITY

N.V. Balenko, S.N. Tsimbalyuk, I.A. Chernichenko, O.N. Litvichenko, N.V. Hulchiy, O.M. Ostash

The more high levels and annual increasing of population thyroid cancer incidence we determined in industrial and agricultural regions in Ukraine previously.

This suggested the influence of together with acknowledged factors (iodine deficiency, ionizing radiation) other anthropogenic chemicals including carcinogenic metals (chrome, nickel, cadmium, lead).

The aim of work was to clarify the possible mechanisms of carcinogens influencing on thyroid cancer formation.

The results of the performed analysis allowed to suppose that metals under chronical combined enter on the organism can produce multiple diversity effects leading to the decreasing of thyroid hormones levels, stimulating thyrocyte proliferation, development hyperplasia of thyroid gland and goiter. Besides, metals can induce direct and indirect (oxidative) DNA damages and epigenetics changes in thyroid cells, that results to genetic instability and mutations appearance. Persistent induction of indicated changes and simultaneous availability of caused by carcinogen immune system disturbance may be help increasing risk and hastening of the population thyroid cancer development.

Куратор розділу – д. мед. наук, проф. Черниченко І.О.