

УДК 577.4: 615.9: 577.17. 049/616.441:001.5

ПЕРХЛОРАТИ ТА ЩИТОПОДІБНА ЗАЛОЗА: ВІДОМЕ ТА НЕВИРІШЕНІ ПРОБЛЕМИ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ РЕЗУЛЬТАТИ)

Андрусишина І.М., Голуб І.О.

Державна установа «Інститут медицини праці АМН України», м. Київ

Ключові слова: перхлорати, мікроелементи, щитоподібна залоза, ферменти.

Вступ

Серед хімічних речовин, що забруднюють оточуюче середовище струмогенні сполуки утворюють значну групу токсикантів, яка багато в чому визначає антропогенний вплив на екологічну структуру навколишнього середовища і на стан здоров'я людини. Головною причиною формування зобу щитоподібної залози (ЩЗ) традиційно вважають дефіцит йоду у довкіллі. В той же час зобну ендемію все частіше почали фіксувати і у йод наповнених регіонах, що свідчить про зростаюче значення інших екопатогенів, частина яких має зобогенний ефект [1-3].

Останніми роками експерти Міністерства з охорони навколишнього середовища у США (Environmental Protection Agency- EPA) ініціювали серйозні дослідження по вивченню забруднення природного середовища перхлоратами (ПХ) та їх впливу на здоров'я людини. Було показано, що вплив ПХ призводить до небезпечних для здоров'я людини наслідків – порушення функції ЩЗ, нервової кісткової та сполучної тканини, канцерогенної дії на організм при вживанні забрудненої ПХ питної води [4-5]. Завдяки розробці нових високочутливих методів аналізу ПХ (методів іонно-обмінної хроматографії та проточно-іжекційної мас-спектрометрії) у різних водних середовищах були визначені рівні вмісту ПХ. Так вміст ПХ у питній воді у США переглянуто і сьогодні становить 6 мкг/л (до речі в Україні та Росії діє ГДК встановлений ще з часів СРСР рівний 5 мкг/л). Експертами EPA встановлено офіційну «без-

печну дозу» вживання ПХ яка становить 0,0007 мг на 1 кг маси людини на 1 добу, що в перерахунку на вміст ПХ у питній воді при добовому надходженні складає 0,0245 мг/л [4-6].

Актуальною проблема забруднення є і для України, тому що на її території є бази ракетної зброї та військових відходів, у сільському господарстві впродовж багатьох років застосовуються дефоліанти, десіканти, добрива та пестициди, що містять хлорвмістні сполуки та ПХ, продовжує хлоруватись водопровідна вода і т.д [7-8].

Актуальність проблеми

Підвищений інтерес до проблеми забруднення оточуючого середовища перхлоратами (ПХ), що спостерігається останніми роками у світі обумовлений тим, що головним фізіологічним ефектом дії ПХ є порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ) при надходженні у організм з питною водою. Крім того експертами EPA встановлено, що їх вплив може призвести до небезпечних для здоров'я наслідків – канцерогенної дії на тканини ЩЗ, нервової, сполучної і кісткової тканин. Небезпечний цей ксебіотик своєю тератогенною дією [1-5].

Одне з головних джерел антропогенного забруднення ПХ – це виробництво перхлорату амонію, що є необхідним компонентом твердого ракетного палива та палива для балістичних ракет [1-6, 9-11]. ПХ застосовуються у виробництві вибухівки та піротехнічних засобів, а також у повітроплаванні. Крім того, ПХ застосовуються при обробці шкіри і фарбу-

ванні тканин, у виробництві гуми, фарб та емалей. Невелика кількість ПХ застосовується і у гальваніці [5-6, 8].

ПХ можуть входити до складу забруднюючих домішок у нітратних добривах, що застосовуються при вирощуванні сільськогосподарських культур. Відомі ПХ і як дефоліанти. У 1999 р. ЕРА опублікувало інформацію у журналі "Environmental Science and Technology", що звичайні садові добрива також можуть містити 0,15-0,84 % ПХ [1, 5].

Відома історія хіміотерапевтичного використання ПХ у ендокринологічній практиці. Тривалий час перхлорати натрію та калію застосовувалися у лікуванні гіпертиреозу, відомого як хвороба Грейвса (в Україні – з 1930 до 1980 р.). Пізніше через високий ризик розвитку апластичної анемії, агранулоцитозу та пошкодження нирок їхнє застосування як фармакологічного засобу було обмежено [6, 12, 13].

Одним з головних біологічних ефектів дії ПХ на ссавців та людину є порушення роботи ЩЗ. Добре відомо, що ПХ гальмують надходження йоду до ЩЗ, що призводить до зниження секреції гормонів тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3). Гормони ЩЗ беруть участь у багатьох життєвоважливих функціях організму. Контроль циркулюючих у плазмі крові та тканинах гормонів здійснюється гіпоталамусом (що виробляє тиреотропний рилізінг-гормон - ТРГ) і гіпофізом (що виробляє тиреотропний гормон - ТТГ) [14].

В результаті ретельних досліджень було встановлено особливості накопичення, розповсюдження, метаболізму та елімінації ПХ в організмі. Показано, що вони у ссавців і у людини подібні. ПХ добре поглинаються через дихальні шляхи, травний шлях і шкіру. При пероральній дії ПХ абсорбуються, головним чином, у кишковику. Пероральний шлях вважається основним шляхом надходження ПХ до організму людини [4-5].

Ефекти дії ПХ у токсикологічних дослідженнях на тваринах добре вивчені, є

поодинокі данні щодо професійної експозиції та експозиції населення, що проживає на забруднених територіях. Встановленими маркерами дії ПХ на людину вважають зміни секреції гормонів ЩЗ та рівня ТТГ, вміст альбуміну в сироватці крові [5]. Однак недостатньо вивчено ефекти хронічної дії ПХ. Поодинокі данні щодо молекулярних механізмів дії ПХ, хоча і відомо, що ПХ здатні блокувати роботу ряду металовмісних ферментів, як наприклад, тиреопероксидази, тирозинази, дейодинази, кальцитоніну [3, 8-10].

Екологічні дослідження ПХ

Було показано, що на територіях, забруднених ПХ, наземні та водні безхребетні та хребетні тварини можуть акумулювати ПХ, що призводить до скорочення темпів їх народжуваності і зростання рівня смертності. В комплексі з іншими ксенобіотиками це може порушувати баланс водної та наземної екосистем. Дослідження, проведені на представниках водних і наземних безхребетних, дрібній рибі та гризунах [4-5, 15-18], дозволили оцінити взаємозв'язок між дозою ПХ та ефектом. Для розуміння механізму дії ПХ дуже важливими є дані про акумуляцію цього ксенобіотика в екологічному ланцюзі. Вони не тільки дозволяють створити реальні моделі токсикокінетики і токсикодинаміки, але й охарактеризувати ризик його впливу на екосистему в цілому.

Відомо, що у риб ЩЗ бере участь у сезонних змінах організму, формуванні кісткової тканини. Так, у риб роду даніо (*Danio rerio*) перхлорат калію в концентрації 500 мг/л у воді гальмує формування плавника та диференціацію шкірного пігменту на ранніх стадіях розвитку риби [15]. У риб-товстолобиків (*Pimephales promelas*) виявлені ефекти дії ПХ (дози: 1, 10 і 100 мкг/л; тривалість дії: 28 днів) на ЩЗ риб, що проявляється у зміні формування тіла в різні вікові періоди [16]. Перхлорат калію впливає на процес перетворення личинки міноги (*Petromyzon marinus*) в дорослу особу [17]. Відомо, що у амфібій ЩЗ бере участь у процесі ме-

таморфозу пуголовка в дорослу жабу. Так, концентрація ПХ у воді 5 мкг/л гальмує розвиток кінцівок тіла жаби (*Xenopus laevis*) – порушується метаморфоз пуголовка в період тиреоїдзалежного розвитку. Доза ПХ 18 мкг/л призводить до того, що метаморфоз є неповним: лише деякі пуголовки втрачають хвіст і перетворюються на жабу [18].

Завдяки появі в останні роки нових високочутливих методів (зокрема, методу іонної хроматографії) стало можливим вивчити вміст ПХ у біологічному матеріалі. В ході дослідження у штаті Техас, вода та ґрунт якого сильно забруднені ПХ, були визначені рівні ПХ у рослинах (0,56-5,5 г/кг), в організмі водних безхребетних (810-2038 мкг/г), риб (2-7 мкг/г) і жаб (580 мкг/г), у печінці та нирках гризунів (2328 мкг/г) [19].

Токсичні ефекти дії ПХ та тварин

В результаті ретельних **токсикологічних досліджень**, що були проведені на експериментальних тваринах – мишах, щурах, кролях, морських свинках, доведена токсичність солей ПХ для ЩЗ та інших органів. Визначено, що ПХ є токсичний як для дорослих, так і для новонароджених тварин, причому характер прояву токсичної дії на ЩЗ залежить від статі, віку, виду тварин та тривалості дії ксенобіотика. Найчутливішими до дії ПХ є щури [4-5, 11, 15, 19-21]. Дослідження, проведені на щурах Sprague-Dawley, показали більшу чутливість ЩЗ у самок до дії ПХ, ніж у самців [19, 20].

Добре вивчені ефекти **підгострої дії різних концентрацій ПХ** у експериментальних тварин. Надходження перхлорату калію з питною водою протягом 4 днів у концентрації від 10 до 500 мг/л призводило до зростання рівня ТТГ у сироватці крові та зниження рівнів T_3 і T_4 у щурів Sprague-Dawley [22]. Доза ПХ 35 мг/кг сприяла зменшенню маси тіла, а доза 40 мг/кг – прояву гематологічних змін та порушенню функції печінки й нирок [5]. Введення перхлорату калію кроликам і щурам протягом 9 днів з водою в

концентрації 2 і 40 мг/кг на день спричиняло скорочення вмісту йоду в ЩЗ, що було більш вираженим у щурів [23]. Було також виявлено залежне від статі зростання рівня ТТГ і зниження рівня T_3 і T_4 у щурів, яким протягом 14 днів з питною водою давали перхлорат амонію в кількості 0,01, 1,0, 10,0 та 25 мг/кг на день. Перші прояви зміни рівнів ТТГ, T_3 і T_4 у самок спостерігалися при дозі 0,12 мг/кг на день, а у самців – при 0,44 мг/кг на день [24]. Показано, що миші також є чутливими до дії ПХ. Пероральна добова доза ПХ 0,07 мг/кг впродовж 14 днів призводить до порушень імунної системи мишей. Перші ознаки зниження рівнів йодтиронінів спостерігалися у молодих щурів при введенні дози ПХ 0,01 мг/кг протягом 14 днів, тому вважається, що ендокринні органи щурів є більш чутливими до дії ПХ. Однак зміни у серцево-судинній, гастроентерологічній, гепатобіліарній та екскреторній системах спостерігалися при введенні дози ПХ 8 мг/кг на день протягом такої ж тривалості впливу ксенобіотика [4-5].

Хронічна дія ПХ на експериментальних тварин є мало дослідженою. У такому контексті мало вивчені й ефекти дії малих доз ПХ. Ендокринні порушення спостерігались у щурів при пероральному надходженні ПХ в дозі 0,01 мг/кг протягом 1 року. Пероральне введення мишам ПХ в дозі 0,035 мг/кг протягом року призводило до мінімальних імунологічних ефектів. Введення ПХ в дозах 6 та 9 мг/кг протягом року спричиняло системні порушення кровотворної, екскреторної та гепатобіліарної систем у дорослих щурів. Пухлини різної локалізації спостерігались у щурів при тривалому (протягом 1-2 років) введенні дози ПХ 1000 мг/кг [4-6]. Розміри фолікулів ЩЗ та їхніх ядер зменшувалися у 12 % мишей вже після 5 міс впливу ПХ калію у дозі 10 мг/кг, що поступав з їжею. У старих мишей спостерігали зниження маси тіла. Маса тіла та маса ЩЗ у щурів Wistar зменшувалась при введенні дози перхлорату калію 10 мг/кг протягом 2 років. У них спостеріга-

ли зниження колоїду у фолікулах ЩЗ, а через 2 роки у 30 % щурів розвинувся рак ЩЗ [25].

Епідеміологічні дослідження

В ході спостереження [4], проведеного на 37 чоловіках-добровольцях, було визначено, що 89-99 % радіоактивного ПХ, введеного дворазово у терапевтичній дозі per os, виводиться нирками. При цьому незначна доля ПХ може утримуватися шкірою протягом тижня. Екскреція ПХ нирками є головним шляхом його виведення із організму. Період елімінації ПХ (t_{50}) становить 8-20 год [5, 9-10].

В дослідженнях, проведених на добровольцях та робітниках, зайнятих на виробництві ПХ, показано, що як короткочасна (протягом 14 днів), так і тривала дія ПХ (протягом 5-8 років) у концентраціях більших ніж терапевтичні призводить до збільшення рівня ТТГ та зниження T_3 і T_4 у сироватці крові [4-5]. Крім того, при хронічній дії ПХ виявлено випадки агранулоцитозу, апластичної анемії, а також порушення функції нирок. Рівні ПХ у сечі, які знайдено за допомогою методу іонообмінної хроматографії, становили 0,006-0,99 мг/л (для робітників зі стажем 5 років) та 0,0002-0,44 мг/л (при контакті з ПХ впродовж 8 років). Було показано [5, 21], що коли професійні робітники отримують ПХ в дозі 0,5 мг/кг за день, то рівні тиреоїдних гормонів у сироватці крові знижуються на 67 %.

Нестача тиреоїдних гормонів особливо небезпечна для організму, що розвивається. Виявлено, що вживання питної води, що містить ПХ, жінками протягом 1-го та 2-го триместру вагітності може спричинити у них серйозні проблеми зі здоров'ям [4-6, 26]. У цей період ЩЗ дитини повною мірою ще не функціо-

нує і необхідні для розвитку та формування мозку дитини гормони ЩЗ плід отримує від матері. У дітей, що розвиваються за умов дефіциту гормонів ЩЗ. Порушується розвиток і формування центральної нервової системи. Дослідниками NRC (Національний Дослідницький Центр) у США було показано, що вагітні жінки деяких регіонів Чілі отримують з питною водою дозу до 120 мкг/л ПХ, яка призводить до накопичення 0,20 мкг/л ПХ у сироватці крові, 1,04 мкг/л ПХ у молоці та зниження рівня T_4 на 38 %. Було доведено, що зниження тиреоїдних гормонів на 75% є достатнім для розвитку патологічних змін у ЩЗ матерів за загрози порушення розвитку немовлят [27].

Експериментальна частина (власні результати)

Проблема забруднення ПХ довкілля і наслідки їхнього впливу на навколишнє середовище та здоров'я населення України також є актуальною. В Україні проводяться поодинокі дослідження у цьому напрямку. Розроблено декілька методик по визначенню концентрацій ПХ у водних об'єктах [28].

В ході пілотних досліджень [29] було, що вміст ПХ у різних типах вод України - артезіанській та природній був у 1250 разів нижче ГДК, прийнятого в СРСР (станом на 1986 р), та в 4 рази вище за ГДК у США (станом на 2005 р). Картографічна оцінка вмісту ПХ у водопровідній воді показала переважне забруднення ПХ у східних регіонах України, що підтверджується даними про переважне антропогенне забруднення цих регіонів.

Таблиця 1

Вміст деяких біохімічних показників крові та печінки щурів за умов підгострої дії ПХ ($M \pm m$)

Показник	Контроль	KClO ₄	NaClO ₄	Mg(ClO ₄) ₂
Металотіонеїн печінки, нмоль/г	1,04 ± 0,05	2,64 ± 0,76	4,44 ± 1,65	1,14 ± 0,15
АТФ еритроцитів, мкмоль/л	130,77 ± 1,46	47,32 ± 4,03	38,25 ± 5,47	94,64 ± 1,34
Церулоплазмін сироватки крові, мкмоль/л	2,29 ± 0,10	1,65 ± 0,18	1,69 ± 0,20	1,18 ± 0,14
Zn-протопорфірін мкмоль/моль гема	69,0 ± 0,33	86,0 ± 1,09	69,0 ± 1,50	117,0 ± 3,36

В одній українській роботі [30], було показано, що довготривала дія ПХ призводить до фрагментації ДНК у динаміці формування йод дефіцитного зобу.

Різноманітність функцій ЩЗ обумовлюється ефективністю та досконалістю роботи «йодного насосу». Великі неорганічні іони – гойтрогени можуть виконувати роль інгібіторів транспорту йоду. Відповідно до ступеня свого впливу на ЩЗ, ПХ займають одну з перших позицій [4-7, 14, 31]. Ефекти дії ПХ на молекулярному рівні можуть виявляються в блокуванні роботи активних центрів ряду металовмісних ферментів [21, 32-34]. Встановлено, що дисбаланс деяких мікроелементів (МЕ-ванадію і заліза, селену, молібдену, міді, кальцію) може призводити до пригнічення роботи ферментів, які беруть участь у синтезі гормонів ЩЗ. Крім того, ПХ блокують роботу кальцитоніну (гормон ЩЗ, що не містить I⁻), який контролює вміст кальцію і фосфатів у крові та бере участь у формуванні кісткової тканини [4, 8-10].

Метою власних досліджень було порівняльне вивчення особливостей обміну деяких МЕ та металовмісних ферментів у сироватці крові та тканині ЩЗ за умов експериментального моделювання струмогенного ефекту дії перхлоратів калію, натрію та магнію. Дослідження виконані на білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar масою 150-220 г з урахуванням правил біоетики. Тривалість підгострого експерименту становила 14 днів. Тварини були розділені на 4 групи (перша дослідна група отримувала перорально фізіологічний розчин, а 2-4 групи - 1 % розчини калію, натрію та магнію перхлорату відповідно).

Визначення вмісту МаЕ та МЕ проводили за допомогою методу АЕС-ІЗП після відповідної кислотної підготовки [35]. Визна-

чення вмісту металотіонеїну проводили за методом запропонованим [36]. Вміст АТФ у еритроцитах та церулоплазміну (ЦП) сироватки крові проводили за допомогою методу спектрофотометрії за методикою [37, 38]. Флуориметричним методом визначали цинк-протопорфірин (ЦПП) у крові згідно методики [39]. Обробка даних проводилась методом варіаційної статистики [40].

Було вивчено зміни вмісту деяких ферментів у цільній крові, сироватці крові, еритроцитах та тканині печінки. Отримані результати подано у таблицях 1-3.

Нами було встановлено значне зростання синтезу металотіонеїну (МТ) у тканині печінки під час під гострого перорального введення калію перхлорату (у 2,54 рази) та натрію перхлорату (у 4,27 разів) (таблиця 1). Вважається, що зростання вмісту низькомолекулярного білку – МТ є відповіддю організму на токсичну дію ксенобіотиків (наприклад, кадмію та ртуті). Тож зростання у декілька разів вмісту МТ у тканині печінки свідчить про токсичну дію ПХ. Також було встановлено значне пригнічення активності АТФ еритроцитів крові у всіх дослідних групах (у 2,76, 3,42 та 1,38 рази відповідно). Менш виражена дія ПХ відмічалась у групі тварин, які отримували магній перхлорат. Макроерг АТФ, як відомо є важливим енергетичним субстратом, тому пригнічення процесів відновлення молекули АТФ свідчить про глибокі процеси порушення дихання еритроцитів під час короткотривалої дії ПХ. Виявлено також пригнічення синтезу ЦП у групах тварин, які отримували калій перхлорат та магній перхлорат, що свідчить про пригнічення синтезу ЦП печінкою. Серед відомих

Таблиця 2

Вміст мікроелементів у сироватці крові щурів за умов підострої дії действия ПХ (M ± m, мкмоль/л, n = 5)

Хімічний елемент	Контроль	KClO ₄	NaClO ₄	Mg(ClO ₄) ₂
Ca	3168,66 ± 38,82	5404,20 ± 192,2	4621,26 ± 161,8	5610,53 ± 453,7
Cu	41,54 ± 1,10	60,27 ± 4,20	48,01 ± 4,10	40,44 ± 7,50
Fe	23,28 ± 0,8	45,84 ± 3,80	58,19 ± 3,03	91,50 ± 6,30
Zn	12,39 ± 0,7	28,60 ± 2,40	23,10 ± 3,03	21,57 ± 3,70
Se	0,62 ± 0,11	1,27 ± 0,51	0,51 ± 0,06	0,41 ± 0,02

Вміст мікроелементів у ЩЗ експериментальних тварин за умов підгострого впливу ПХ ($M \pm m$, мкмоль/г, $n = 5$)

Хімічний елемент	Контроль	KClO ₄	NaClO ₄	Mg(ClO ₄) ₂
I	505,52 ± 57,0	342,0 ± 9,40	110,48 ± 43,40	105,83 ± 19,90
Cu	0,38 ± 0,02	0,19 ± 0,01	0,19 ± 0,01	0,94 ± 0,20
Fe	78,25 ± 0,70	143,24 ± 27,0	89,17 ± 6,60	159,71 ± 15,40
Zn	10,09 ± 1,90	27,84 ± 4,80	27,07 ± 2,60	32,27 ± 2,80
Se	1,65 ± 0,15	1,77 ± 0,22	1,65 ± 0,07	1,90 ± 0,20

Таблиця 3 подібними залозами [14, 33, 44]. Вміст міді зростав у групі тварин, які підпадали під вплив калію перхлорату. Як відомо за участю міді відбу-

різноманітних функцій ЦП є транспорт та регуляція обміну міді у крові та внутрішніх органах, феррооксидазна дія та мобілізація заліза сироватки, антиоксидантна дія та інш. Зв'язок між активністю ЩЗ та рівнем ЦП у крові знижувався [3, 14]. Зростав і вміст Zn-протопорфірину (ЦПП) крові при дії калію та магнію ПХ (1 1,25 та 1,69 відповідно), що підтверджує думку про формування ознак анемії у експериментальних тварин [4-6]. Так, відомим метаболічним порушенням при еритропоетичній порфірії внаслідок дії свинцю є зростання рівня цинк- протопорфірину, вільного протопорфірину [14].

Загалом отримані зміни вмісту металомістких ферментів свідчать про токсичну дію ПХ на організм експериментальних тварин. Враховуючи, що більшість ферментів, що вивчались у нашому експерименті були металовмісними, та той факт, що дисбаланс МЕ - селену, заліза, кобальту, йоду, марганцю, кальцію та інших може сприяти розвитку патології нейроендокринної системи та ЩЗ важливим було вивчити вміст деяких МЕ у сироватці крові та тканині ЩЗ. Зміни вмісту МЕ у сироватці крові подано у таблиці 2.

В класичних роботах показано що кров, як багатокomпонентна та багаторівнева структура з динамічною популяцією клітин більш чутлива до дисбалансу МЕ [3, 14, 43, 44]. Так виявлено збільшення вмісту кальцію у сироватці крові експериментальних тварин (у 1,71, 1,46 1,77 разів відповідно). Цей ефект обумовлений впливом солей ПХ на порушення роботи гормону кальцитоніну, що виробляють клітини ЩЗ та паратгормону - парацинто-

вається гідроксилювання тирозину, транспортним ферментом міді є ЦП. Збільшення міді у сироватці крові свідчить про порушення роботи ЩЗ. В той же час виявлений надлишок заліза у сироватці крові, особливо виразний для піддослідних тварин групи, що отримувала магній перхлорат слугує підтвердженням порушення гемопоєзу, подібні зміни описані для ЦПП. Вміст цинку зростав у сироватці крові під час перорального введення калію перхлорату та натрію перхлорату (відповідно у 2,31 та 1,86 разів). Слід відмітити, що зміни вмісту МТ були подібні і це пояснюється тим, що МТ може містити як мідь так і цинк. Відмічено зростання вмісту селену у випадку впливу калію перхлорату (у 2,05 разів). Відомо, що селен поряд з йодом приймає участь у метаболізмі тиреоїдних гормонів [3, 14, 32]. За його участю відбувається активація дейодиназ. Таким чином, отримані результати змін вмісту МЕ у сироватці крові піддослідних тварин свідчать про блокування роботи С-клітин які виробляють кальцитонін, порушенню роботи металовмісних ферментів, що беруть участь у синтезі гормонів ЩЗ.

Також важливим було вивчити зміни мікроелементного балансу у тканині ЩЗ. Результати вмісту МЕ представлено в таблиці 3. Найбільш виразними було пригнічення транспорту йоду у ЩЗ після пероральної дії солей ПХ (14,77, 4,58, 4,77 разів відповідно). Відбувалось блокування надходження міді до ЩЗ у 2 рази при дії калію або натрію перхлорату. В той же час вміст міді у тканині ЩЗ зростав у 2,5 разів у піддослідних тварин групи, яка зазнала впливу магнію перхлорату.

Відмічено накопичення заліза (у 1,83 -, та 2,04 рази) та цинку (у 2,76, 2,68 та 3,20 разів) у ЩЗ піддослідних тварин всіх груп. В той же час тканині ЩЗ не виявлено достовірних змін вмісту селену, окрім дії магнію перхлорату. Виявлені різнонаправлені зміни вмісту МЕ свідчать про різні механізми дії солей ПХ та ЩЗ. Відомим ефектом дії ПХ на йодний насос є інгібування транспорту йодиду та оксидативні порушення у самій ЩЗ [4-5]. Нещодавно був відкритий ще один механізм роботи транспорту йоду до клітин, а саме хлоридно-йодидний транспортер. Останній відбувається на апікальних мембранах не тільки у ЩЗ, але й у корі нирок, шкірі, слинних залозах та інших клітинах [34, 42].

Таким чином аналіз даних літератури та власні результати дозволяють зробити наступні **ВИСНОВКИ**:

1. Підвищений інтерес до проблеми забруднення навколишнього середовища перхлоратами пов'язаний з порушенням функції щитоподібної залози нервової та кровотворної систем, кісткової та сполучної тканини, тераогенною та канцерогенною дією.
2. Поряд з вже відомими біологічними маркерами експозиції ПХ – вмістом самого ПХ у біологічних середовищах та концентрацією йоду та тиреоїдних гормонів у сироватці крові у токсикологічному експерименті можуть використовуватися вивчення металовмісних білків у тканинах та зміни вмісту важливих для роботи ЩЗ МаЕ та МЕ-селену, заліза, кальцію, марганцю, цинку. Виявлено різнонаправлені зміни вмісту МЕ, які свідчать про різні механізми дії солей ПХ та ЩЗ.
3. Проблема забруднення ПХ довкілля і наслідки їхнього впливу на навколишнє середовище та здоров'я населення України залишаються практично невивченими. В той же час зобну ендемію все частіше почали фіксувати і у йоднаповнених регіонах України, що свідчить про зростаюче значення екопатогенів, частина яких має зобогений ефект.

Література

1. Абросимов А.Ю., Ильин А.А., Румянцев П.О. и др. Клинико-морфологическая характеристика фолликулярных опухолей щитовидной железы у лиц молодого возраста, проживающих на загрязненной радионуклидами территории // Пробл. эндокринолог.- 2000.- № 6.-С. 25-32.
2. Помелова В.Г., Калининкова С.Г. Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз в экологически неблагоприятных регионах // Пробл. эндокринолог. 2000.- № 6.-С. 18-26.
3. Корзун В.Н., Парац А.М., Матвієнко А.П., Дибенко Т.О. Проблеми і перспективи профілактики йододефіцитних захворювань у населення України // Ендокринологія 2006.- т.11, №2.- с.187-193.
4. Perchlorate environmental contamination: toxicological review and risk characterization based on emerging information. US EPA, ORD, Washington, DC, NCEA-1-0503, draft, 1998. 164 p.
5. Perchlorate environmental contamination: toxicological review and risk characterization based on emerging information. US EPA, ORD, Washington, DC, NCEA-1-0503, draft, 2006. 252 p.
6. Кундієв Ю.І., Тронько М.Д., Андрусина І.М. Перхлорати як чинник ризику для здоров'я людини (огляд літератури)//Ендокринологія 2006.- т.11, №2.- с.236-248.
7. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан Л.Р., Пылова Т.Н. Химические средства защиты растений: Справочник.- М.:Химия, 1980.- 288 с.
8. Справочник по пестицидам / под ред. Л.И.Медведя. К., 1980.- 379 с.
9. Urbansky E.T. Perchlorate Chemistry: Implications for analysis and remediation // Biochem. J. 1998.- 2, № 2.-P. 81-95.
10. Proposed Public Health Goal for Perchlorate. Office of Environmental Health Hazard Assessment.-2000. -3 p.

- http://www.oehha.ca.gov/public_info/facts/pdf/perchloratefacts.pdf
11. Perchlorate News: News about the treatment of Perchlorate contamination 5.01.2003. 2p. <http://www.perchloratenews.com>
 12. Бреславский А.С., Симон И.В. Экспериментальное исследование тиреостатической активности перхлората калия//Пробл.эндокриннол.-1955.-№3.-С.25-32.
 13. Литвинов Н.Н., Говорченко В.И., Ляпков Б.Г. Изменения щитовидной железы и аденогипофиза под влиянием перхлората калия//Архив патологии, 1968.-№4.-С.61-66.
 14. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека.-М.: Медицина, 1991.- 496 с.
 15. Brown D. The role of thyroid hormones in zebrafish and axolotl development / / Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1997.- V.94.- P. 13011-13016.
 16. Crane H.M., Pickford D.B, Hutchinson T.H. and Brown J.A. Effect of ammonium perchlorate on thyroid function in developing fathead minnows, *Pimephales promelas* // Environ.Health Perspec.- 2005.- V.113, № 4.-P. 396-401.
 17. Manzon R.C., Holmes J.A, Jonson J.H. Variable effects of goitrogens in including precocious metamorphosis in sea lampreys (*Petromyzon marinus*) // J. Exp. Zool.- 2001.- V.289.-P. 290-303.
 18. Goleman W.I., Urquidi L.J. Anderson T.A et al Environmentally relevant concentrations of ammonium perchlorate inhibit development and metamorphosis in *Xenopus laevis* // Environ.Toxicol.Chem. -2002.- №21.- P. 424-430.
 19. Smith N.P., Theodorakis Ch. W., Anderson T.A., Kendall R.J. Preliminary assessment of perchlorate in ecological receptors at longhorn army ammunition plant (LHAAP) // J. Occup. Environ. Med.- 2001.- № 4.-P. 409-422.
 20. Chow S.I.,Woolbury D.M. Kinetics of distribution of radioactive perchlorate in rat and guinea-pig thyroid glands / / J. Endocrinol. -1970.- № 7.-P. 207-218.
 21. Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland // Pharmacol Reviews. -1998.- 50, № 1.-P. 89-105.
 22. Girard M.F Two-generation reproduction study of ammonium perchlorate in rats// Toxicologist.- 1999.-48.-P.112.
 23. Greer M.A., Goodman G., Pleus R.C., Greer S.E. Health effects assessment for environmental perchlorate contamination of thyroidal radioiodine uptake in humans // Environ. Health Perspect. -2002.- V.110, № 9.-P. 927-937.
 24. Fisher J., Todd P., Mattie D. et al. Preliminary development of a physiological model for perchlorate in the adult rat: a framework for further studies // Drug. and Chem. Toxicol. - 2000.- V.23, № 1.-P. 243-258.
 25. Siglin J.C., Dodd D.E., Mattie D.R. A 90-day drinking water toxicity study in rats which ammonium perchlorate / Amended final report.Spencerville,OH.: Springborn Laboratories, Inc.:1998, study no. 3455.1
 26. Strawson J., et al Reference dose for perchlorate based on thyroid hormone change in pregnant women as the critical effect// Regul.Toxicol Pharmacol.- 2004.- № 39.-P. 44-65.
 27. Tellez R.T., Chacon P.M., Abarca C.R. et al Long-term environmental exposure to perchlorate through drinking water and thyroid function during pregnancy and the neonatal period//Thyroid.-2005.-15,N,9.-P.963-975.
 28. Зуй О.В., Кущевская Н.Ф., Гончарук В.В. Безэкстракционное определе-

- ние малых количеств перхлоратов в водах//Химия и технология воды, 2008,-т.30,№5.-с.509-520.
29. Андрусишина І.М. Гігієнічна оцінка вмісту перхлорату та іонів металів у воді різного використання деяких регіонів України //Довкілля та здоров'я 2007.-
 30. Мишуніна Т.М., Калініченко О.В., Пількевич Л.І., Тронько М.Д. Фрагментація ДНК щитоподібної залози щурів у динаміці формування йод дефіцитного зоба// Ендокринологія, 2006.-т.11,№1.-с.42-47.
 31. Аухатова С.Н., Ильбульдин Ю.Ф., Фенченко Н.Г. Состояние щитовидной железы под воздействием токсикантов/Современные вопросы ветеринарной медицины и биологии:- Сборник науч. работ Башкир. госу- дар. аграр. университета, Уфа, 2000.-с. 14-15.
 32. Golstein J., Corvilain B., Lamy F., Paquer D., Dumont J Effect of a seleniym deficient diet on thyroid function of normal and perchlorate treated rats//Acta endocrinologica.- 1988.-118.0P.495-502.
 33. Fell M., Best Ph Effect of perchlorate on calcium release in skinned fibres stimulated by ionic substitution and caffeine//Euripen journal of physiology.-1990.-415.-P.688-692.
 34. Fujimara H., Tatsuni K., Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na⁺/I⁻ symporter//Nature genetic.-1997.V.16.-P.124-125.
 35. Методические указания 4.1.1482-03 «Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой»- М.: Минздрав России, 2003.-16 с.
 36. Патент України на корисну модель № 60439 А UA, МПК Ф61В5/1456 Ф6В10/00б Спосіб визначення металотіонеїну в біологічних об'єктах/ Шафран Л.М., Тимофеева С.В., Шерер В.В., Пихтеєва О.Г., Большой Д.В., Одеський державний медичний університет - № 2002065242; Заявлений 25.06.2002: Опубл. 15.10.2003 Бюл. №10
 37. Введение в биомембранологию/Под ред А.А.Болдырева.-М Издв-о МГУ, 1990.-208с.
 38. Лабораторные методы исследования в клинике. Справ./Под ред.- Меньшикова.-М.:Медицина, 1987.- 365 с.
 39. Instruction manual of Zn-NEMATOFLUOROME TER Models 206D, 1996.-12с.
 40. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. -К., 2006.-558 с.
 41. Абросимов А.Ю., Ильин А.А., Румянцев П.О. и др. Клинико-морфологическая характеристика фолликулярных опухолей щитовидной железы у лиц молодого возраста, проживающих на загрязненной радионуклидами территории // Пробл. эндокринолог.- 2000.- № 6.-С. 25-32.
 42. Yu K., Narayanan L., Mattie D et al The pharmacokinetics of perchlorate and its effect on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in the male rat// Toxicol.Appl.Pharmacol., 2002-т.182, №2.-с.148-159.
 43. Андрусишина І.М., Голуб І.О., Лампека О.Г. Зміни балансу мікроелементів у щитоподібній залозі щурів самців та самок за умови гострого впливу перхлорату магнію/Науч.-прак.конф. "Збереження здоров'я населення урбанізованих територій:наукові і практичні аспекти впливу чиннів довкілля" 29-30 листопада, Дніпропетровськ, 2007-3с.
 44. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. -204 с.

Резюме

**ПЕРХЛОРАТИ И ЩИТОВИДНАЯ
ЖЕЛЕЗА: ИЗВЕСТНОЕ И НЕРЕШЕННЫЕ
ПРОБЛЕМЫ**

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ
ДААННЫЕ)

Андрусихина И.Н., Голуб И.А.

В работе обсуждается проблема антропогенного загрязнения окружающей среды перхлоратами (ПХ). Представлены результаты экологических, токсикологических, клинических и эпидемиологических исследований влияния ПХ на щитовидную железу (ЩЗ) человека и животных. Отмечается актуальность данной проблемы для Украины. На основании анализа литературы и результатов собственных исследований показано влияние ПХ на обмен МЕ в сыворотке крови и ЩЗ а также роль некоторых металлосодержащих ферментов в них.

Ключевые слова: перхлораты, микроэлементы, щитовидная железа, ферменты.

Summary

**PERCHLORATE AND THYROID GLAND:
KNOWN FACTS AND UNSOLVED
PROBLEMS**

(REVIEW OF LITERATURE AND OWN
RESULTS)

Andrusishina I.N., Golub I.A.

The review covers a problem of anthropogenic pollution of the environment by perchlorate (PC). The results of ecological, toxicological, clinical and epidemiological studies of the effect of PC on the thyroid gland (TG) in animals and human are presented. The topicality of the problem for Ukraine is emphasized. On the basis of literature data analysis and own studies the PC influence on metal ions exchange in blood serum and TG as well as the role of some metal enzymes in the exchange process was shown.

Keywords: perchlorates, oligoelementss, thyroid, enzymes.

*Впервые поступила в редакцию 16.06.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-092:54-4

**ОЦЕНКА ХАРАКТЕРА КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ
НЕКОТОРЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОПЫТАХ *IN VIVO* И *IN VITRO***

Соболь Ю.А.

Республиканский научно-практический центр гигиены, г. Минск

Ключевые слова: комбинированное действие, полимерные материалы

Проблема комбинированного действия химических веществ является одной из актуальных проблем профилактической токсикологии и еще с начала прошлого века привлекает к себе внимание исследователей (Н.С. Правдин, 1929 г.; Н.В. Лазарев, 1938 г.). Однако, несмотря на большое число исследований конкретных комбинаций, серьезных обобщающих работ [1-4], многие аспек-

ты этой проблемы остаются далеки от решения.

Качество воздушной среды помещений по составу в значительной степени также зависит от качества атмосферного воздуха, но немаловажное значение имеют внутренние источники, среди которых одними из самых мощных являются полимерные строительные материалы (PCM). Проведенные