

FEATURES OF THE MECHANISMS OF THE EFFECT OF MODERN PESTICIDES ON THE THYROID GLAND FUNCTIONING (LITERARY REVIEW)

Antonenko A.M., Vavrinevych O.P., Korshun M.M., Omelchuk S.T.

ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМІВ ДІЇ СУЧАСНИХ ПЕСТИЦИДІВ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В

елика кількість ксенобіотиків, що надходять до організму людини із навколишнього середовища, може перешкоджати нормальному функціонуванню щитоподібної залози і спричиняти розвиток таких патологій, як зоб, доброякісні чи злоякісні новоутворення тощо [1]. Хімічні речовини природного або антропогенного походження, присутні у воді, повітрі або їжі, можуть впливати на синтез, метаболізм або виведення гормонів щитоподібної залози. В окремих випадках можливе виникнення синергетичного ефекту через одночасну дію кількох хімічних речовин [2, 3].

Актуальність нашого дослідження підтверджує спільна доповідь ВООЗ та ООН 19 лютого 2013 року у Женеві, присвячена аналізу результатів вивчення негативного впливу

на здоров'я людей так званих ендокринних дизрапторів [4].

Метою нашої роботи було експертно-аналітичне дослідження механізмів дії пестицидів як хімічних факторів довкілля на функціонування щитоподібної залози.

Матеріали та методи. Для огляду нами обрано групи гербіцидів, фунгіцидів та інсектицидів, які можуть впливати на функціонування щитоподібної залози:

□ фунгіциди (8 сполук) – хімічний клас піразолкарбоксамідів, які за механізмом дії на цільовий шкочодочинний агент віднесено до інгібіторів сукцинатдегідрогенази (іСДГ), на організм людини – до індукторів мітросомальних ферментів (іМФ) [5, 6];

□ гербіциди (12 сполук) – речовини із хімічних класів бензоїлциклогександіонів або три-

¹АНТОНЕНКО А.М.,
¹ВАВРИНЕВИЧ О.П.,
²КОРШУН М.М.,
²ОМЕЛЬЧУК С.Т.

¹Національний медичний
університет
ім. О.О. Богомольця,
²Інститут гігієни та екології
Національного медичного
університету
ім. О.О. Богомольця,
м. Київ, Україна

Ключові слова:
щитоподібна залоза,
механізм дії, пестициди.

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ
СОВРЕМЕННЫХ ПЕСТИЦИДОВ НА
ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(обзор литературы)

¹Антоненко А.М., ¹Вавриневич О.П.,
²Коршун М.М., ²Омельчук С.Т.

¹Національний медичний університет
ім. А.А. Богомольця,

²Інститут гігієни та екології Національного
медичного університету
ім. А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Множество ксенобиотиков, поступающих в организм человека из окружающей среды, может нарушать нормальное функционирование щитовидной железы и способствовать развитию различных заболеваний.

Целью нашей работы было экспертно-аналитическое исследование механизмов действия пестицидов как химических факторов окружающей среды на функционирование щитовидной железы.

Материалы и методы. Для обзора мы выбрали группы гербицидов (трикетоны, бензоилпиразол, оксазол, бициклооктеноны), фунгициды (пиразолкарбоксамиды), инсектициды (производные тетрама и тетрамовой кислоты). В работе использовались методы эмпирического и теоретического исследования научной информации.

Результаты и обсуждение. Избранные для обзора пестициды влияют на щитовидную желе-

зу на периферийном уровне, нарушая метаболизм тиреоидных гормонов. Таким образом, фунгициды-пиразолкарбоксамиды, которые индуцируют монооксигеназную систему ферментов печени, приводят к усилению деградации тироксина, увеличению синтеза тиреотропного гормона гипофиза по механизму обратной связи, что, в свою очередь, приводит к гипертрофии щитовидной железы.

При угнетении гербицидами фермента 4-ГФПД главным ферментом, который катализирует превращение тирозина, становится тирозин-аминотрансфераза (ТАТ). Поскольку реакция с ТАТ является обратимой, концентрация тирозина в крови значительно увеличивается. Тирозинемия приводит к развитию поврежденной глаз и гипертрофии щитовидной железы. Исследованные инсектициды имеют политропное воздействие на щитовидную железу. Они сочетают в себе индукцию митросомальных ферментов со стимуляцией щитовидной железы, ингибирование 4-ГФПД с повреждением глаз, которое проявляется только у крыс.

Вывод. Анализ механизмов действия пестицидов на щитовидную железу позволил установить два основных пути развития ее гипертрофии – торможение преобразования гидроксипирувата и активация монооксигеназной системы в печени.

Ключевые слова: щитовидная железа,
механизм действия, пестициды.

© Антоненко А.М., Вавриневич О.П., Коршун М.М., Омельчук С.Т. СТАТТЯ, 2019.

FEATURES OF THE MECHANISMS OF THE EFFECT OF MODERN PESTICIDES ON THE THYROID GLAND FUNCTIONING (LITERARY REVIEW)

¹Antonenko A. M., ¹Vavrinevych O. P.,

²Korshun M. M., ²Omelchuk S. T.

¹Bohomolets O. O. National Medical University.

²Hygiene and Ecology Institute. National O. O. Bohomolets Medical University. Kyiv. Ukraine

A large number of xenobiotics, entering into a human body from the environment, may disrupt a normal functioning and contribute to the development of various diseases of thyroid gland. A large number of xenobiotics entering the human body from the environment can disrupt a normal functioning and contribute to the development of various thyroid diseases.

Objective: We performed an expert-analytical study of the mechanism of the effect of the pesticides (as chemical environmental factor) on the functioning of the thyroid gland.

Materials and methods: For the review we selected a group of herbicides (triketones, benzoylpyrazole, oxazole, bicyclooctenones), fungicides (pyrazole carboxamides), insecticides (derivatives of tetram and tetramic acid). The methods of empirical and theoretical research of the scientific information were used in the study.

Results and discussion: The pesticides, selected for the review, affect thyroid gland at the peripheral level, disrupting the metabolism of thyroid hormones. Thus, pyrazolcarboxamide fungicides,

inducing the monooxygenase system of the enzymes of liver, lead to an increase of degradation of thyroxin, an increase of synthesis of thyrotropic hormone of the pituitary body in the feedback mechanism, which, in turn, leads to the hypertrophy of thyroid gland.

At the inhibition of the 4-HPPD enzyme with the herbicides, tyrosine aminotransferase (TAT) becomes the main enzyme that catalyzes the tyrosine transformation. Since the reaction with TAT is a reverse one, the concentration of tyrosine in blood is significantly increased. Tyrosinaemia leads to the development of eye injuries and thyroid gland hypertrophy.

Investigated insecticides have a polytropic impact on the thyroid gland. They combine the induction of microsomal enzymes with a stimulation of the thyroid gland, 4-HPPD inhibition with eyes' injury which is manifested only in rats.

When extrapolating such results from the animals to a human, it is necessary to take into account the features of metabolic processes and the initial level of thyroid hormones in the organisms of the human and the experimental animals.

Conclusion: The analysis of the mechanisms of the effect of pesticides on the thyroid gland has established two main ways of its hypertrophy development – inhibition of hydroxypyruvate transformation and activation of the monooxygenase system in liver.

Keywords: thyroid gland, mechanism of the effect, pesticides.

кетонів, бензоїлпіразолів, оксазолів та біциклооктенонів, які за механізмом дії на бур'яни та організм теплокровних тварин і людини належать до інгібіторів 4-гідроксифенілпіруватдіоксигеназ (i4-ГФПД) [7-9];

□ інсектициди (3 сполуки) – хімічний клас похідних тетрамової і тетронової кислот, які за механізмом дії на комах є інгібіторами ацетил-СоА-карбоксілази (iАКК), на організм ссавців – поєднують у собі обидва вищенаведені механізми дії [10].

У роботі використано методи емпіричного та теоретичного дослідження наукової інформації, а саме: аналізу, синтезу, індукції, дедукції та систематизації. Джерелами інформації були дані Агенції з охорони навколишнього середовища США (EPA US), Європейської агенції з безпеки продуктів харчування (EFSA), Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародного союзу теоретичної та прикладної хімії (IUPAC), інтернет-сайти, наукові статті за темою роботи.

Результати і обговорення. Крім хімічних факторів навколишнього середовища, існують й інші фактори, що негативно

впливають на функціонування щитоподібної залози (рис. 1) [11-13]. Хоча їхній вплив має меншу питому вагу, ніж дія хімічних чинників, вони мають значне поширення у певних регіонах і можуть впливати на рівень захворюваності на окремі види патології щитоподібної залози [11, 12, 14].

Так, основними екзогенними факторами, що негативно впливають на щитоподібну залозу, є групи фізичних, хімічних та біологічних чинників (рис. 1) [11, 12]. До ендогенних належать різні генетичні відхилення, агенезія або гіпоплазія щитоподібної залози, аутоімунні порушення [11].

Пестициди (ДДТ, амітрол, сполуки класів карбаматів і дитіокарбаматів, у тому числі метаболіт манкоцебу етилентіосечовина) належать до одних з найбільш вивчених у плані негативного впливу на щитоподібну залозу хімічних речовин [13, 15]. Виявлено, що вплив фонових концентрацій досліджуваних сполук не має негативного впливу на щитоподібну залозу, тоді як вплив на більш високих рівнях, професійний або випадковий, може призвести до змін щитоподібної залози [13, 15].

Експериментальні дослідження показують, що значені хімічні речовини можуть порушувати функцію щитоподібної залози на різних рівнях: центральному, порушуючи утворення або вивільнення тиреотропного гормону (ТТГ) гіпофізу; рівні щитоподібної залози, діючи на синтез або секрецію тиреоїдних гормонів; периферичному, конкуруючи з гормонами щитоподібної залози під час утворення зв'язків з транспортними білками, або через втручання у катаболізм і виведення гормонів щитоподібної залози [16].

Через виражену структурну схожість з гормонами щитоподібної залози деякі полігалогеновані ароматичні вуглеводні (діоксини, поліхлорбіфеніли (ПХБ), хлорорганічні пестициди) зв'язуються з їхніми транспортними білками та рецепторами і можуть порушувати нормальну реалізацію функції тиреоїдних гормонів. Деякі аніони, такі як перхлорати, тіоціанати та нітрати, потрапляючи до клітини щитоподібної залози, пригнічують синтез тиреоїдних гормонів і конкурують з йодидом (іон йоду) [17-19].

У відповідь на зниження рівня тиреоїдних гормонів у плазмі крові для стимуляції активності щитоподібної залози гіпофізом виробляється ТТГ. Розлади функціонування щитоподібної залози викликають гіперсекрецію ТТГ, що призводить до гіперплазії щитоподібної залози [20].

Обрані нами для дослідження пестициди впливають на щитоподібну залозу на периферичному рівні, а саме: втручаються у метаболізм тиреоїдних гормонів (рис. 2).

Так, фунгіциди-піразолкарбоксаміди, індукуючи ферменти монооксигеназної системи печінки, призводять до посиленого розпаду тироксину, збільшення кількості тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ) за механізмом зворотного зв'язку, яке, у свою чергу, призводить до гіпертрофії щитоподібної залози [21, 22].

При пригніченні ферменту 4-ГФПД відповідними гербіцидами основним ферментом, що каталізує перетворення тиро-

зину, стає тирозинамінотрансфераза (ТАТ). Однак, якщо активність цього ферменту недостатня для підтримання такого рівня тирозину, який був би нижчим за токсичний, його субстрат 4-гідроксипіруват (4-ГФП) виводиться напямую з сечею [23, 24].

Враховуючи, що реакція за участі ТАТ зворотна, то 4-ГФП може перетворитися знову на тирозин, значно збільшуючи його концентрацію у крові. Виражена тирозинемія призводить до виникнення так званих критичних ефектів – пошкодження очей, а також набагато менш вираженої, ніж за дії піразолкарбоксамідів гіпертрофії щитоподібної залози [23-25].

Досліджувані інсектициди мають політропну дію на щитоподібну залозу. Вони поєднують індукцію мітосомальних ферментів зі стимуляцією і наступною гіпертрофією щитоподібної залози та пригнічення 4-ГФПД з пошкодженням очей, що проявляється лише у щурів. Слід відзначити, що прояви обох механізмів дії набагато менш виражені, ніж відповідні відхилення, виявлені за дії досліджуваних фунгіцидів та гербіцидів [26].

Існує достатня кількість досліджень на лабораторних тваринах, які демонструють різні види впливу пестицидів на щитоподібну залозу. Однак за екстраполяції результатів таких експериментів необхідно враховувати особливості обмінних

процесів та вихідний рівень тиреоїдних гормонів у людини і піддослідних тварин [27].

Розглядаючи питання екстраполяції на організм людини даних, що отримані у дослідах на лабораторних тваринах, необхідно зазначити, що існують кількісні відмінності фундаментальних механізмів функціонування та регуляції гіпоталамус-гіпофіз-тиреоїдного ланцюга у щурів, які якісно ідентичні людським. У щурів набагато менший резерв тиреоїдних гормонів, а період напівруйнування Т4 у людей набагато довший у зв'язку з його зв'язуванням з білками крові [21, 28, 29].

Також у літературі відсутні докази того, що речовини, які призводять до зниження рівня тиреоїдних гормонів у людини, здатні підвищувати кількість новоутворень. Більш того, єдиним відомим доведеним тиреоїдним канцерогеном є радіація у мутагенних дозах [21, 28, 29].

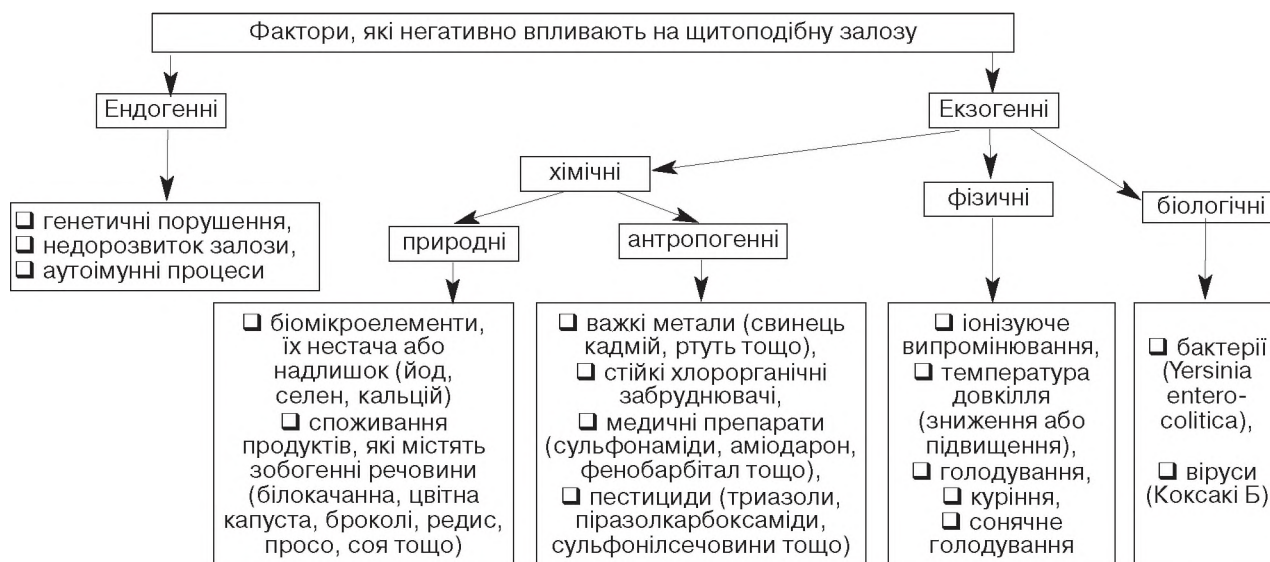
Висновки

1. На підставі проведеного експертно-аналітичного дослідження виділено та класифіковано основні фактори, які негативно впливають на щитоподібну залозу.

2. Аналіз механізмів дії пестицидів на щитоподібну залозу дозволив встановити два основних шляхи виникнення її гіпертрофії – пригнічення синтезу гомогентизату із гідроксипірувату та активація монооксигеназної системи у печінці.

Рисунок 1

Фактори, які негативно впливають на щитоподібну залозу



3. Отримані результати щодо груп гербіцидів (хімічний клас бензоїлциклогександіонів або трикетонів, бензоїлпіразолів, оксазолів, біциклооктенонів), фунгіцидів (піразолкарбоксамідів) та інсектицидів (похідних тетрамової і тетранової кислот), які впливають на функціонування щитоподібної залози, слід враховувати при обґрунтуванні необхідності їх застосування на територіях України, які мають додаткове променеве навантаження, або промислових регіонах, які зазнають додаткового хімічного забруднення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Leux C., Guinel P. Risk factors of thyroid tumors: Role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*. 2010. Vol. 58 (5). P. 359-367.

2. Truong T., Baron-Dubourdieu D., Rougier Y., Guenel P. Role of dietary iodine and cruciferous vegetables in thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Cancer Causes Control*. 2010. Vol. 21 (8). P. 1183-1192.

3. Sahin A., Iskender H., Terim Kapakin K.A., Altinkaynak K., Hayirli A., Gonultas A., Kaynar O. The Effect of Humic Acid Substances on the Thyroid Function and Structure in Lead Poisoning. *Brazilian Journal of Poultry Science*. 2016. Vol. 18 (4). P. 649-654.

4. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals. 2013. URL : <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>.

5. Mode of action of fungicides : FRAC classification on mode of action. 2014. URL : <http://www.frac.info>.

6. Антоненко А.М., Коршун М.М., Мілохов Д.С. Особливості механізму дії інгібіторів сукцинатдегідрогенази на організм теплокровних тварин та людини. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2015. № 4 (72). С. 23-29.

7. World of Herbicides Poster : HRAC Herbicide Resistance Action Committee. URL : <http://www.hracglobal.com>.

8. Антоненко А.М., Коршун М.М., Мілохов Д.С. Особливості механізму дії гербіцидів класу інгібіторів 4-гид-

роксифенілпіруватдіоксигенази на організм теплокровних тварин та людини. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2014. № 3/4 (66/67). С. 49-57.

9. Antonenko A.M., Blagaia A.V., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Korshun M.M., Milokhov D.S., Pelio I.M., Bodjar I. Mechanism of action of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitor herbicide on homoterm animals and humans. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*. 2015. Vol. 9 (2). P. 148-153.

10. Mode of Action Classification : Insecticide Resistance Action Committee. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048357514002272>.

11. Sarne D. Effects of the environment, chemicals and drugs on thyroid function. *Thyroid Disease Manager*. 2010. 54 p.

12. Van Do N., Milo L., Merriam G. Elevation in serum thyroglobulin during prolonged Antarctic residence: Effect of thyroxin supplement in the polar 3,5,3'-triiodothyronine syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology*. 2004. Vol. 89. P. 1529-1533.

13. Burger A.G. Environment and Thyroid Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. Vol. 89 (4). P. 1526-1528.

14. Zou Y., Ding G., Lou X., Zhu W., Mao G., Zhou J., Mo Z. Factors influencing thyroid volume in Chinese children. *European Journal of Clinical*

Nutrition. 2013. Vol. 67. P. 1138-1141.

15. Brucker-Davis F. Effects of Environmental Synthetic Chemicals on Thyroid Function. *Thyroid*. 2009. Vol. 8. № 9. URL : <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.1998.8.827>.

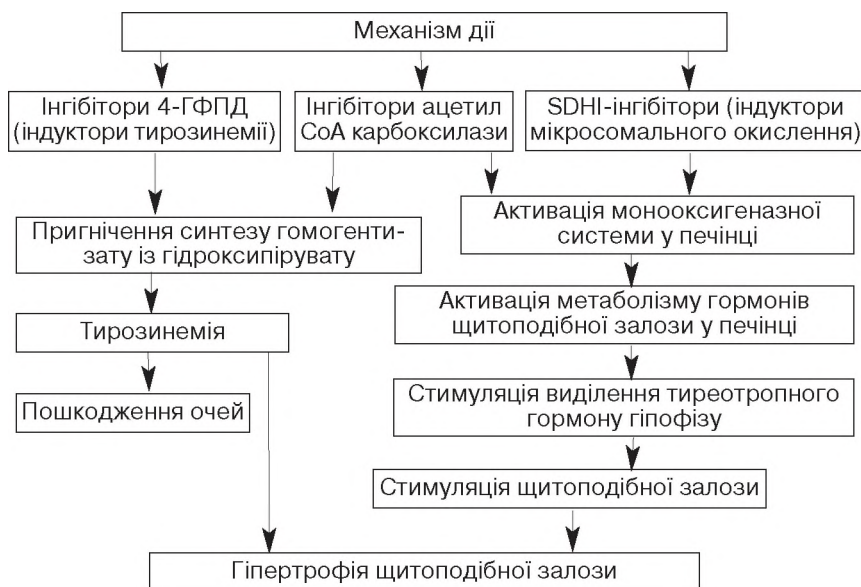
16. Boas M., Feldt-Rasmussen U., Skakkebaek N.E., Main K.M. Environmental chemicals and thyroid function. *European Journal of Endocrinology*. 2006. Vol. 154. P. 599-611.

17. Brauer V.F., Below H., Kramer A., Fuhrer D., Paschke R. The role of thiocyanate in the etiology of goiter in an industrial metropolitan area. *European Journal of Endocrinology*. 2006. Vol. 154. P. 229-235.

18. Braverman L.E., He X., Pino S., Cross M., Magnani B., Lamm S.H. The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005. Vol. 90. P. 700-706.

Рисунок 2

Основні механізми дії пестицидів на щитоподібну залозу



19. Below H., Zollner H., Volzke H., Kramer A. Evaluation of nitrate influence on thyroid volume of adults in a previously iodine-deficient area. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2008. Vol. 211. P. 186-191.

20. Navarro Silvera S.A., Miller A.B., Rohan T.E. Risk factors for thyroid cancer: a prospective cohort study. *International Journal of Cancer*. 2005. Vol. 116. P. 433-438.

21. Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B. *Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases*. *Endocrine Reviews*. 2002. Vol. 23 (1). P. 38-89.

22. Meek M.E., Bucher J.R., Cohen S.M. A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action. *Crit. Rev. Toxicol.* 2003. Vol. 33 (6). P. 591-654.

23. Hiroshi Matsumoto. Mode of action of pyrazole herbicides pyrazolate and pyrazoxyfen: HPPD inhibition by common metabolite. *New Discoveries in Agrochemicals*. 2004. Vol. 15. P. 161-171.

24. Ковальчук Н.Н., Бардов В.Г., Сасинович Л.М. Особенности токсикологической оценки опасности и экстраполяции на человека результатов экспериментальных исследований на животных веществ класса трикетонов. *Довкілля та здоров'я*. 2008. № 3 (46). С. 11-18.

25. Grossman K., Ehrhardt T. On the mechanism of action and selectivity of the corn herbicide topramezone: a new inhibitor of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Pest Management Science*. 2007. Vol. 65 (5). P. 429-439.

26. Bretschneider Th., Benet-Buchholz J., Fischer R., Nauen R. Spirodiclofen and Spiromesifen – Novel Acaricidal and Insecticidal Tetrone Acid Derivatives with a New Mode of Action. *CHIMIA International Journal for Chemistry*. 2003. Vol. 57 (11). P. 697-701

27. Miller M.D., Crofton K.M., Rice D.C., Zoeller R.Th. Thyroid-Disrupting Chemicals: Interpreting Upstream Biomarkers of Adverse Outcomes. *Environ Health*

Perspect. 2009. Vol. 117 (7). P. 1033-1041.

28. Lamminpaa A., Pukkala E., Teppo L. Cancer incidence among patients using antiepileptic drugs: A long-term follow-up of 28,000 patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002. Vol. 58. P. 137-141.

29. Knerr S., Schrenk D. Carcinogenicity of nondioxinlike compounds. *Crit. Rev. Toxicol.* 2006. Vol. 36. P. 663-694.

REFERENCES

1. Leux C. and Guйnel P. *Revue d'Epidйmiologie et de Santй Publique*. 2010; 58 (5): 359-367.

2. Truong T., Baron-Dubourdieu D., Rougier Y. and Guenel P. *Cancer Causes Control*. 2010; 21 (8): 1183-1192.

3. Sahin A., Iskender H., Terim Kapakin K.A., Altinkaynak K., Hayirli A., Gonultas A. and Kaynar O. *Brazilian Journal of Poultry Science*. 2016; 18 (4): 649-654.

4. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals. 2013. URL : <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>

5. Mode of Action of Fungicides : FRAC Classification on Mode of Action 2014. URL : <http://www.frac.info>.

6. Antonenko A.M., Korshun M.M. and Milokhov D.S. *Modern Problems of Toxicology, Food and Chemical Safety*. 2015; 4 (72): 23-29 (in Ukrainian).

7. World of Herbicides Poster : HRAC Herbicide Resistance Action Committee. URL : <http://www.hracglobal.com>.

8. Antonenko A.M., Korshun M.M. and Milokhov D.S. *Modern Problems of Toxicology, Food and Chemical Safety*. 2014; 3/4 (66/67): 49-57 (in Ukrainian).

9. Antonenko A.M., Blagaia A.V., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Korshun M.M., Milokhov D.S., Pelio I.M. and Bodjar I. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*. 2015; 9 (2): 148-153.

10. Mode of Action Classification [Electronic resource]: Insecticide Resistance Action Committee. URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048357514002272>.

11. Sarne D. *Thyroid Disease Manager*. 2010: 54 p.

12. Van Do N., Milo L. and Merriam G. *Journal of Clinical Endocrinology*. 2004; 89: 1529-1533.

13. Burger A.G. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 89 (4): 1526-1528.

14. Zou Y., Ding G., Lou X., Zhu W., Mao G., Zhou J. and Mo Z. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2013; 67: 1138-1141.

15. Brucker-Davis F. *Thyroid*. 2009. Vol. 8. № 9. URL : <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.1998.8.827>.

16. Boas M., Feldt-Rasmussen U., Skakkebaek N.E. and Main K.M. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 154: 599-611.

17. Brauer V.F., Below H., Kramer A., Fuhrer D. and Paschke R. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 154: 229-235.

18. Braverman L.E., He X., Pino S., Cross M., Magnani B. and Lamm S.H. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 700-706.

19. Below H., Zollner H., Volzke H. and Kramer A. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2008; 211: 186-191.

20. Navarro Silvera S.A., Miller A.B. and Rohan T.E. *International Journal of Cancer*. 2005; 116: 433-438.

21. Bianco A.C., Salvatore D. and Gereben B. *Endocrine Reviews*. 2002; 23 (1): 38-89.

22. Meek M.E., Bucher J.R. and Cohen S.M. *Crit. Rev. Toxicol.* 2003; 33 (6): 591-654.

23. Hiroshi Matsumoto. *New Discoveries in Agrochemicals*. 2004; 15: 161-171.

24. Kovalchuk N.N., Bardov V.H. and Sasynovych L.M. *Dovkillia ta zdorovia (Environment and Health)*. 2008; 3 (46): 11-18 (in Russian).

25. Grossman K. and Ehrhardt T. *Pest Management Science*. 2007; 65 (5): 429-439.

26. Bretschneider Th., Benet-Buchholz J., Fischer R. and Nauen R. *CHIMIA International Journal for Chemistry*. 2003; 57 (11): 697-701

27. Miller M.D., Crofton K.M., Rice D.C. and Zoeller R.Th. *Environ Health Perspect*. 2009; 117 (7): 1033-1041.

28. Lamminpaa A., Pukkala E. and Teppo L. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 58: 137-141.

29. Knerr S. and Schrenk D. *Crit. Rev. Toxicol.* 2006; 36: 663-694.

Надійшла до редакції 12.01.2019