

## ДИОКСИНЫ: ВЫСОКАЯ ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

<sup>1</sup>Кафедра кожных болезней и косметологии ФУВ ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, 117997, Москва; <sup>2</sup>НИИ медицины труда РАМН, 105275, Москва, Россия

\*Васенова Виктория Юрьевна. E-mail: vassenova@mail.ru

♦ Представлен обзор литературы, раскрывающий серьезную опасность распространения диоксиновых соединений для организма человека. При попадании на кожу возникает серьезная патология в форме хлоракне, с вовлечением в патологический процесс гепатобилиарной системы. Отмечаются угнетение гуморального иммунитета, повышение активности провоспалительных цитокинов, нарастает развитие эмбриотоксических и мутагенных эффектов, обуславливающих формирование злокачественных новообразований.

Ключевые слова: диоксины, гуморальный иммунитет

*V.Yu. Vasenova, Yu.S. Butov, N.I. Izmerova, G.D. Selysskiy*

### DIOXINS: A HIGH ECOLOGICAL DANGER

The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia

♦ The article presents the literature review concerning a serious danger of propagation of dioxin compounds for human organism. In case of their ingress on skin a serious pathology occurs in form of chloracne involving into pathologic process the hepatobiliary system. The humoral immunity suppression is marked. The increment of activity of anti-inflammatory cytokines is noted. The development of embryo-toxic and mutagenic effects is increased. All these processes condition the formation of malignant neoplasms.

Key words: dioxins, humoral immunity

В последнюю четверть XX века к обширному перечню экологических бед, таких как радиоактивное заражение, разрушение озонового слоя планеты, парниковый эффект, угрожающие цивилизации, добавилось еще и отравление высокотоксичными диоксинами, которые являются универсальным клеточным ядом, вызывающим тяжелые заболевания подчас с летальным исходом.

Диоксины обладают чрезвычайной устойчивостью к биологическому и химическому разложению, сохраняются в окружающей среде десятки лет, беспрепятственно загрязняют почву, проникая в растения, планктон и разнообразные биосубстраты, являясь фундаментальным фактором техногенного заражения природы. [1—8, 21, 36].

Диоксины представляют собой полихлорированные, полибромированные, тетра-, пента-, гекса-, окта- замещенные комплексы, в состав которых входят сложные галогенизированные, ароматические вещества и дибензофураны, имеющие кристаллическое строение с температурой плавления 320—325°C с латерально расположенными атомами хлора по периферии кристаллической решетки, что придает им высокую стойкость к окислению и способность растворяться в органических соединениях [4].

Проблема диоксиновой опасности, угрожающей цивилизации, впервые привлекла внимание широкой общественности в период военных действий американской армии во Вьетнаме, где использовались хлоргербициды в качестве дефолиантов для уничтожения растительности. Эта война, названная Ranch hands, явилась полигоном для испытания гербицидов в составе agent+orange, agent+green, agent+purple [10]. В связи с этим диоксиновая проблема обсуждалась на международных симпозиумах, включая и Вашингтонский (1971), где используемые вещества определены как суперэкоксиканты общепланетарного масштаба [2, 24].

Под влиянием диоксинов развиваются тяжелые поражения кожи, важнейших органов и систем человека с угнетением гуморального иммунитета, проявляясь пониженным уровнем антител и активности репродуктивной

функции на фоне повышенного содержания провоспалительных интерлейкинов. Выявлены эмбриотоксический, генотоксический, мутагенный, тератогенный эффекты, влияние на экспрессию генов на уровне ДНК, хромосомные aberrации, повышение перекисного окисления липидов. Обнаружено поражение печени, поджелудочной железы, повышение содержания триглицеридов и тироксина, высокая экспрессия цитохрома, β-эстрадиола гидроксильированного — маркера канцерогенеза [13, 15, 26, 30, 32, 34].

Наиболее характерным проявлением диоксиновой интоксикации является вовлечение в патологический процесс кожных покровов в виде тяжелых хлоракне, связанных с избирательным действием хлоридов на сально-железистый аппарат [5]. Локализация хлоракне в отличие от вульгарных угрей наблюдается преимущественно в подмышечных областях, вокруг глаз, в области половых органов. Инфильтративно-абсцедирующие элементы имеют более интенсивный темно-красный цвет. Одним из дополнительных клинических симптомов является наличие черных комедонов, сально-железистых кист с метаплазией, сопровождающихся некрозом эпидермиса. В элементах ткани и сыворотке крови обнаруживается диоксин. Развитие хлоракне сопровождается проникновением в очаги поражения вторичной бактериальной инфекции и поражением печени. Хлоракне могут быть ранним перманентным биомаркером поражений, связанным с поступлением диоксинов в кровь, которые с успехом определяются с помощью масс-спектрометрии. Это должно учитываться для своевременной ранней диагностики и проведения профилактических процедур при отравлении диоксинами [8, 12, 35, 40].

Вторым грозным осложнением является развитие эксудативной эритемы, токсидермии с формированием мейбومیитов и гипертрихоза. Под влиянием диоксинов развивается дегенерация соединительной ткани в виде эластоза, характеризующаяся поражением эластических волокон с гранулярной дистрофией. Диоксины обладают свойствами порфириногенов, провоцирующих развитие

поздней кожной порфирии. Она характеризуется нарушением порфиринового обмена и проявляется буллезными высыпаниями с положительным симптомом Никольского на фоне эритемы с многократным увеличением уровня уропорфиринов. Характерны гиперпигментация кожи, слизистых оболочек, гирсутизм, гиперкератоз [6, 16, 38]. При этом нередко наблюдаются стоматологические, офтальмологические расстройства, артралгии, снижение подвижности сперматозоидов, эндометриоз.

Угнетение клеточного и гуморального иммунитета сопровождается развитием злокачественных новообразований, таких как рак молочной и щитовидной желез, реже — саркомы мягких тканей, злокачественные лимфомы, эндометриоз [18, 25, 31].

Отравление диоксинами беременных приводит к развитию тяжелых врожденных аномалий и пороков развития плода, включая тяжелые сердечно-сосудистые расстройства и абдоминальные симптомы.

Высокотоксичные, чрезвычайно опасные диоксиновые соединения при авариях, выбросах, утечках сырья на заводах химических удобрений, нефтехимических и полимерных предприятиях, в агрокомплексах могут приводить к загрязнению окружающей среды [6, 33].

Серьезные экологические и санитарные проблемы возникли в последние годы в странах Африки в связи с многолетним использованием там большого количества хлорорганических пестицидов (ДДТ, линдан, гертохлор др.) в качестве инсектофунгицидов [21—24, 28]. Однако имеются и другие источники диоксинов. Они могут содержаться в полимерных отходах, изделиях из поливинилхлорида, не подвергающихся природному биологическому разрушению и загрязняющих природную среду. Установлено, что неполное сгорание или тление выбросов хлорсодержащих веществ может стать причиной выделения диоксинов [12, 27, 39].

Тяжелые последствия кумулятивного воздействия диоксинов возникают у грудных детей от вскармливания кормящими матерями, работавшими на химических предприятиях, связанных с хлорорганическими соединениями. Самое страшное, что, попадая в организм женщины, они могут повлиять на ее будущего ребенка. Диоксиновые поражения становятся важнейшей проблемой в сфере охраны материнства и детства [25].

Приоритетами обеспечения безопасности являются регламентирование оптимальных диоксиновых технологий; жесткий контроль; мониторинг процессов, связанных с диоксинами; внедрение специального диоксинового регистра; выявление диоксиновой патологии методами масс-спектрометрии, иммуноферментного анализа; ранняя диагностика вспышек специфических хлоракне; внедрение технологии утилизации (сжигания) опасных полимерных отходов, содержащих диоксины, выбросов хлорорганических пестицидов; координация профилактических мер заинтересованных служб и ведомств. Проблема безопасности диоксинов всесторонне отражена в Стокгольмской конвенции (май 2001 г.), программе ООН — United Nations Environment Program (UNEP), в специальной директиве Российской Федерации [1, 4, 7, 11, 19—21, 40].

Таким образом, диоксины вызывают тяжелые поражения важнейших органов и систем организма, среди которых одно из ведущих мест занимают заболевания кожи: специфические хлоракне, токсидермии, поздняя кожная порфирия, пигментации кожи и слизистых оболочек, злокачественные новообразования. Им сопутствуют снижение адекватного иммунитета, уровня антител, повышение продукции интерлейкинов, нарушения эндокринной и репродуктивной систем с типичными долгосрочными последствиями, что характеризует их как специфический токсический диоксиновый синдром. Для выявления диоксиновых поражений используются методы масс-

спектрометрии, ИФА. Обеспечение диоксиновой экологической безопасности достигается внедрением рациональной технологии производства высокотоксичных органических хлорсоединений, а также ранней диагностикой вспышек хлоракне.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Высоцкий В.И.* Диоксин и родственные соединения. Новосибирск: Наука; 2000.
2. *Кротоусова М.И.* Обезвреживание диоксинов. М.; 2002.
3. *Протасов В.Ф.* Экология, здоровье и охрана окружающей среды. М.: Финансы и статистика; 2001.
4. *Прохоров А.М.*, ред. Диоксины. Российский энциклопедический словарь. М.: БРЭ; 2000: 41.
5. *Федоров Л.А.* Диоксины как экологическая опасность. Ретроспективы и перспективы. М.: Наука; 2000.
6. *Хорошилова Л.С.* Экологическое состояние в Кузбассе и его влияние на демографию и заболеваемость населения. Кемерово: Кузбассвузиздат; 2005.
7. *Цыплов Т.Б.* Хлорированные диоксины. Новосибирск: Наука; 2001.
8. *Bonamonte D.* et al. Contact dermatitis from organophosphorus pesticides. *Contact Dermatitis*. 2001; 41: 179—80.
9. *Bowers O.J.* et al. Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 75 (4): 749—52.
10. *Burns J.S.* et al. Predictors of serum dioxins among peripubertal Russian boys. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117 (10): 1593—9.
11. *Burton J.E.* et al. Serum dioxin, chloracne and acne in veterans of Operation Ranch Hand. *Arch. Environ. Health.* 1998; 53 (3): 199—204.
12. *Chyang C.S.* et al. An investigation on pollutant emissions from co-firing of RDF and coal. *Waste Manag.* — 2010; 30 (7): 1334—40.
13. *Coenraads P.J.* et al. Blood lipid concentrations of dioxins and causing chloracne. *Br. J. Dermatol.* 1999; 141 (4): 694—7.
14. *Davies R.* et al. Essential role of the AH receptor in dysfunction of heme from tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Chem. Res. Toxicol.* 2008; 21 (2): 330—40.
15. *Downey D.C.* Porphyrin and chemicals. *Med. Hypothes.* 1999; 53 (2): — P.166—71.
16. *Fahlig F.* et al. Genetic effect of dioxins. Cairo: National Institute of Health; 2001.
17. *Han E.H.* et al. Effect of biochanin A on the aryl hydrocarbon receptor in human breast carcinoma cells. *Arch. Pharm. Res.* 2006; 29 (7): 570—6.
18. *Harden I.* Epimeologic studies soft tissue sarcoma and malignant lymphoids and their relation to phenoxy/acid or chlorophenol exposure. University Umea Sweden; 2001.
19. *Jansson B.* et al. Chlorinated dioxins and related compounds. Pergamon; 2000.
20. *Jimenes B.* et al. Organohalogen compounds. Tampere Finnish Institute; 2000.
21. *Kanagawa Y.* et al. Association of clinical findings in Yusho patients with serum concentrations of polychlorinated biphenyls, more than 30 years. *Environ. Health.* 2008; 7: 47.
22. *Keller J.M.* et al. Genetic differences in sensitivity caused by the tetra-rogen tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol. Pathol.* 2008; 36 (7): 1006—13.
23. *Keitchum N.S., Michalek J.E.* Postservice mortality of Air Force veterans occupationally exposed to herbicides during the Vietnam War. *Mil. Med.* 2005; 170 (5): 406—13.
24. *Kietz S.* et al. Estrogen activity in estrogen receptor-positive human breast cancer cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009; 1160: 367—73.
25. *La Kind J.S.* et al. Chemical concentrations during lactation and milk/serum portioning. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117 (10): 1625—31.
26. *La Merrill M.* et al. Mouse breast cancer syndrome caused by dioxin fat. *Am. J. Endocrinol. Metab.* 2009; 296 (1): 203—10.
27. *Masuda Y.* Toxic effects of PCB/PCDF to human observed in Yusho. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 2009; 100 (5): 141—55.
28. *Mansour S.A.* Persistent organic pollutants in Africa. *Hum. Exp. Toxicol.* 2009; 28 (9): 531—66.
29. *Mendoza A.T.* Erythema multiforme from glyphosan/ Contact Dermatitis. 2008; 59: 54—5.
30. *Oenga G.N.* et al. TCDD and PCBs inhibit breast cancer cell proliferation in vitro. *Toxicol. In Vitro.* 2004; 18 (6): 811—9.
31. *Patrick L.* Thyroid disruption: mechanism and implications in human health. *Altern. Med. Rev.* 2009; 4 (4): 326—46.

32. *Pesatori A.C.* et al. Cancer incidence in the population exposed to dioxin. *Environ. Health.* 2009; 15 (8): 39.
33. *Podechard N.* et al. NPC1 repression contributes to lipid accumulation in human macrophages. *Cardiovasc. Res.* 2009; 82 (2): 361—70.
34. *Robinson S.W.* et al. Non-ahr gene susceptibility for porphyria and liver injury induced by the interaction of dioxin. *Mol. Pharmacol.* 2002; 61 (3): 674—81.
35. *Rong Z.* et al. Pilot study of the polychlorinated dibenzo-p-dioxins level in agricultural soil. *Environ. Monit. Assess.* 2001; 25: 14—20.
36. *Smith A.G.* et al. Uroporphiria and hepatic injury following exposure to TCDD. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2001; 173 (2): 89—98.
37. *Van Duursen M.B.* et al. Effects of several dioxin-like compounds on estrogen metabolism in the malignant and nonmorigenic human mammary epithelial cell lines. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003; 190 (3): 241—50.
38. *Yang J.M.* et al. Development of TEFs for PCB congeners by using an alternative biomarker — thyroid hormone levels. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2010; 56 (2): 225—36.
39. *Ye-Jen-Yon.* Necerativa contact dermatitis from Lindan. *Contact Dermatitis.* 2005; 52: 118—20.
40. *Zahid M.* et al. Estrogen adduct formation and neoplastic transformation in cells. *Cancer Prev. Res.* 2008; 1 (2):135—45.

#### REFERENCES

1. *Vysotskij V.I.* Dioxine and related connections. Novosibirsk: Nauka; 2000.
2. *Krotousova M.I.* Neutralization of dioxine M.; 2002.
3. *Protasov V.F.* Ecology, health and environmental protection. M.: Finansy i statistika; 2001.
4. *Prokhorov A.M.*, red. Dioxine. Rossijskij jenciklopedicheskij slovar'. M.: BRJe; 2000.
5. *Fedorov L.A.* Dioxine as ecological danger. Retrospectives and prospects. M.: Nauka; 2000.
6. *Horoshilova L.S.* Ecological condition in Kuzbass and its influence on a demography and incidence of the population. Kemerovo: Kuzbassvuzizdat, 2005.
7. *Tsyplov T.B.* The chlorinated dioxine. Novosibirsk: Nauka; 2001.
8. *Bonamonte D.* et al. Contact dermatitis from organophosphorus pesticides. *Contact Dermatitis.* 2001; 41: 179—80.
9. *Bowers O.J.* et al. Tetrachlorodebenzo-p-dioxin (TCDD). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 75 (4): 749—52.
10. *Burns J.S.* et al. Predictors of serum dioxins among peripubertal Russian boys. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117 (10): 1593—9.
11. *Burton J.E.* et al. Serum dioxin, chloracne and acne in veterans of Operation Ranch Hand. *Arch. Environ. Health.* 1998; 53 (3): 199—204.
12. *Chyang C.S.* et al. An investigation on pollutant emissions from co-firing of RDF and coal. *Waste Manag.* – 2010; 30 (7): 1334—40.
13. *Coenraads P.J.* et al. Blood lipid concentrations of dioxins and causing chloracne. *Br. J. Dermatol.* 1999; 141 (4):694—7.
14. *Davies R.* et al. Essential role of the AH receptor in dysfunction of heme from tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Chem. Res. Toxicol.* 2008; 21 (2): 330—40.
15. *Downey D.C.* Porphyria and chemicals. *Med. Hypothes.* 1999; 53 (2): 166—71.
16. *Fahlig F.* et al. Genetic effect of dioxins. Cairo: National Institute of Health; 2001.
17. *Han E.H.* et al. Effect of biochanin A on the aryl hydrocarbon receptor in human breast carcinoma cells. *Arch. Pharm. Res.* 2006; 29 (7): 570—6.
18. *Harden I.* Epimeologic studies soft tissue sarcoma and malignant limphoids and their relation to phenoxy/acid or chlorphenol exposure. University Umea Sweden; 2001.
19. *Jansson B.* et al. Chlorinated dioxins and related compounds. Pergamon; 2000.
20. *Jimenes B.* et al. Organohalogen compounds. Tampere Finnish Institute; 2000.
21. *Kanagawa Y.* et al. Association of clinical findings in Yusho patients with serum concentrations of polychlorinated biphenyls, more than 30 years. *Environ. Health.* 2008; 7: 47.
22. *Keller J.M.* et al. Genetic differences in sensitivity caused by the teratogen tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol. Pathol.* 2008; 36 (7): 1006—13.
23. *Ketchum N.S., Michalek J.E.* Postservice mortality of Air Force veterans occupationally exposed to herbicides during the Vietnam War. *Mil. Med.* 2005; 170 (5): 406—13.
24. *Kietz S.* et al. Estrogen activity in estrogen receptor-positive human breast cancer cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009; 1160: 367—73.
25. *La Kind J.S.* et al. Chemical concentrations during lactation and milk/serum portioning. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117 (10): 1625—31.
26. *La Merrill M.* et al. Mouse breast cancer syndrome caused by dioxin fat. *Am. J. Endocrinol. Metab.* 2009; 296 (1): 203—10.
27. *Masuda Y.* Toxic effects of PCB/PCDF to human observed in Yusho. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 2009; 100 (5): 141—55.
28. *Mansour S.A.* Persistent organic pollutants in Africa. *Hum. Exp. Toxicol.* 2009; 28 (9): 531—66.
29. *Menduza A.T.* Erythema multiforme from glyphosan. *Contact Dermatitis.* 2008; 59: 54—5.
30. *Oenga G.N.* et al. TCDD and PCBs inhibit breast cancer cell proliferation *in vitro*. *Toxicol. In Vitro.* 2004; 18 (6): 811—9.
31. *Patrick L.* Thyroid disruption: mechanism and implications in human health. *Altern. Med. Rev.* 2009; 4 (4): 326—46.
32. *Pesatori A.C.* et al. Cancer incidence in the population exposed to dioxin. *Environ. Health.* 2009; 15 (8): 39.
33. *Podechard N.* et al. NPC1 repression contributes to lipid accumulation in human macrophages. *Cardiovasc. Res.* 2009; 82 (2): 361—70.
34. *Robinson S.W.* et al. Non-ahr gene susceptibility for porphyria and liver injury induced by the interaction of dioxin. *Mol. Pharmacol.* 2002; 61 (3): 674—81.
35. *Rong Z.* et al. Pilot study of the polychlorinated dibenzo-p-dioxins level in agricultural soil. *Environ. Monit. Assess.* 2001; 25: 14—20.
36. *Smith A.G.* et al. Uroporphiria and hepatic injury following exposure to TCDD. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2001; 173 (2): 89—98.
37. *Van Duursen M.B.* et al. Effects of several dioxin-like compounds on estrogen metabolism in the malignant and nonmorigenic human mammary epithelial cell lines. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003; 190 (3): 241—50.
38. *Yang J.M.* et al. Development of TEFs for PCB congeners by using an alternative biomarker — thyroid hormone levels. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2010; 56 (2): 225—36.
39. *Ye-Jen-Yon.* Necerativa contact dermatitis from Lindan. *Contact Dermatitis.* 2005; 52: 118—20.
40. *Zahid M.* et al. Estrogen adduct formation and neoplastic transformation in cells. *Cancer Prev. Res.* 2008; 1 (2):135—45.

Поступила 19.02.13