

УДК [615.9 : 547.56 : 614.3.083.75]  
<https://doi.org/10.17816/MAJ19117-28>

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА МЕХАНИЗМ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДИОКСИНОВ И ИХ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ

Г.А. Софронов<sup>1,2</sup>, В.Р. Рембовский<sup>3</sup>, А.С. Радилов<sup>3</sup>, Л.А. Могилenkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГУП НИИ «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Ленинградская область

Для цитирования: Софронов Г.А., Рембовский В.Р., Радилов А.С., Могилenkova Л.А. Современные взгляды на механизм токсического действия диоксинов и их санитарно-гигиеническое нормирование // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 17–28. <https://doi.org/10.17816/MAJ19117-28>

Поступила: 06.12.2018

Одобрена: 15.01.2019

Принята: 28.02.2019

**Цель исследования** — оценка генетических и эпигенетических факторов предрасположенности к диоксиновой болезни для обоснования механизма ее развития и проведения биомониторинга.

**Материал и методы.** Проведен поиск полиморфизмов генов и эпигеномных модификаций ДНК человека, обуславливающих снижение защитных механизмов при контакте с диоксинами.

**Результаты.** На чувствительность к диоксинам могут влиять полиморфизмы генов-мишеней, эпигенетические модификации, особенности негеномного трансгенерационного наследования. Изменение экспрессии генов может происходить вследствие прямого взаимодействия диоксинов с рецептором AhR и по механизму каскадной регуляции через цепочку взаимодействующих генов. Лиц, контактирующих с диоксинами, помимо общепринятых методов, следует обследовать с использованием генетических показателей индивидуальной предрасположенности к их действию (полиморфизмы генов *AhR*, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *GST*, *UGT*, хромосомные аберрации). Необходимы апробация методов обнаружения мутаций генов *MTHFR*, цитокинов, онкогенов, показателей эпигенетических нарушений, продолжение поиска новых маркеров экспозиции (метаболитов, аддуктов диоксинов в биосубстратах), чувствительности (гено- и фенотипа), а также тестов на обнаружение труднодиагностируемых донозологических изменений и ранних проявлений отдаленных последствий влияния диоксинов на организм человека, особенно низкоуровневого воздействия.

**Заключение.** Диоксины оказывают модифицирующее влияние на фено- и генотип пораженных ими людей и потомство. Целесообразен поиск, разработка и внедрение методов молекулярной диагностики (в том числе генетических, эпигенетических) для выявления их действия на здоровье людей, гигиенического нормирования.

**Ключевые слова:** диоксины; окружающая среда; здоровье; индивидуальная чувствительность; гены полиморфизма; эпигенетические факторы.

## MODERN VIEWS ON THE MECHANISM OF THE TOXIC ACTION OF DIOXINS AND THEIR HYGIENIC RATIONING

G.A. Sofronov<sup>1,2</sup>, V.R. Rembovskiy<sup>3</sup>, A.S. Radilov<sup>3</sup>, L.A. Mogilenkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology FMBA Russia, Leningrad Region, Russia

For citation: Sofronov GA, Rembovskiy VR, Radilov AS, Mogilenkova LA. Modern views on the mechanism of the toxic action of dioxins and their hygienic rationing. *Medical Academic Journal*. 2019;19(1):17-28. <https://doi.org/10.17816/MAJ19117-28>

Received: December 6, 2018

Revised: January 15, 2019

Accepted: February 28, 2019

**Objective:** to assess the genetic and epigenetic predisposing factors for dioxin disease in order to substantiate the mechanism of its development and biomonitoring.

**Material and methods.** Search was made for polymorphisms of human genes and human epigenome causing reduction of human defense mechanisms in contact with dioxins.

**Results.** The sensitivity to dioxins may be influenced by target gene polymorphisms, epigenetic modifications, features of non-genomic transgenerational inheritance. Changes in gene expression can occur due to the direct interaction of dioxins with the AhR receptor and the mechanism of cascade regulation through the chain of interacting

### Список сокращений

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ТХДД — тетрахлордibenзодииоксин; ДСД — допустимая суточная доза; ДСП — допустимое суточное потребление.

genes. Along with conventional methods, examination of persons in contact with them, it is advisable to use genetic indicators of individual predisposition to their action (polymorphisms of *AhR*, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *GST*, and *UGT* genes, chromosomal aberrations).

Testing methods for detecting mutations in *MTHFR* genes, cytokines, oncogenes, epigenetic markers of damage, proceeding with search for new markers of exposure (metabolites, dioxins adducts in biological substrates) and sensitivity (geno- and phenotype), as well as detecting difficultly diagnosed prenosological changes and early manifestations of long-term effects of dioxins on the human body, especially low-level exposure, are required.

**Conclusion.** Dioxins have a modifying effect on the pheno- and genotype of affected people and future generations. It is advisable to search for, develop, and implement molecular diagnostic methods (including genetic and epigenetic) to identify their effects on human health.

**Keywords:** dioxins; environment; health; individual sensitivity; gene polymorphisms; epigenetic factors.

## Введение

Начиная со второй половины XX в. реальная угроза жизни и вред здоровью людей связаны с широким распространением стойких органических загрязнителей окружающей среды — обширной группы высокотоксичных полигалогенированных ароматических соединений, к которым относятся полихлордифенилы, полихлордибензо-парадиоксины, полихлордибензодифуры, полихлордифенилы, имеющие общее название диоксины, не совсем обусловленные элементами структуры [1–8]. Они образуются в результате производства пестицидов, гербицидов, деятельности мусоросжигающих заводов, функционирования объектов деревообрабатывающей, химической, нефтехимической промышленности, хлорирования воды в бассейнах и др. Особенно опасны аварийные ситуации, связанные с пожарами. В более 90 % случаев влияние диоксинов на людей происходит через пищевые продукты (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)).

В последние годы накапливаются новые сведения о роли диоксинов [9–16]. В связи с вышесказанным представляется перспективным индивидуальный биомониторинг диоксинов, что и определило цель настоящей работы.

## Материал и методы

Обобщены экспериментальные сведения и результаты клинико-эпидемиологических исследований воздействия диоксинов на экспрессию генов, регулирующих процессы биотрансформации, антиокислительной, иммунной и других систем. Проведен поиск полиморфизмов генов и эпигенома человека, обуславливающих снижение защитных механизмов человека при контакте с диоксинами.

## Результаты

Суперэкоотоксиканты диоксины могут выступать источником экологического бедствия (Индокитай, Севезо (Италия) и др.) [2, 4, 5]. Они быстро поглощаются растениями, сорби-

руются почвой и различными материалами, не разлагаются в окружающей среде в течение десятков лет. Особую опасность для человека и окружающей среды представляют тетра-, пента-, гекса-, гепта- и октозамещенные диоксины. Наибольшей биологической активностью обладает 2,3,7,8-тетрахлордибензодиоксин (ТХДД), который относится к безусловным канцерогенам для человека (1-я группа по классификации Международного агентства по изучению рака (МАИР)).

Диоксины — гормоноподобные токсиканты, универсальные клеточные (политропные) яды, поражающие все органы и системы организма [1, 3–6, 8, 9, 15, 17–30]. Они медленно выводятся из организма [9]: период полувыведения — 10 и более лет. Латентный период интоксикации длится от нескольких недель до нескольких лет. Диоксины оказывают общетоксическое действие, обладают цитотоксическим эффектом, нарушают деятельность эндокринной системы (половых гормонов, гормонов щитовидной, поджелудочной желез, гипоталамо-гипофизарной регуляции и др.); препятствуют развитию плода (врожденные аномалии), провоцируют болезни кожи (хлоракне), крови (анемия) и кроветворной системы (цитопения), увеличивают биологический возраст, повышают восприимчивость организма к инфекциям (в том числе к диоксинчувствительным вирусам), вызывают отдаленные эффекты, связанные с иммунодепрессивными, мутагенными, тератогенными, эмбриотоксическими и канцерогенными свойствами.

Общая токсичность диоксинов обусловлена их прямым действием. Тяжелые клинические проявления или летальные случаи от острого воздействия диоксинов не описаны, опасность представляют отсроченные эффекты [1]. Отмечено хроническое действие малых доз [2, 5, 17, 28], которое характеризуется выраженным сверхкумулятивным эффектом [5]. В отдаленном периоде наблюдаются сосудистые поражения центральной нервной системы и сердца, хронический гастрит, язвенная

болезнь, кожные заболевания, повышенная свертываемость крови, липидемия, ферментемия, аутосенсбилизация, отсутствие фагоцитарной активности лейкоцитов, лимфоцитоз, моноцитоз, ретикулоцитоз, признаки раннего старения. Канцерогенный эффект диоксинов преимущественно обусловлен их влиянием на экспрессию репрессированных в обычном состоянии генов (рецепторы факторов роста, онкогены и др.), эндокринную систему [9, 14, 29, 30].

Особенно подвержены поражающему действию диоксинов дети и женщины [18]. Отмечены выраженные межвидовые, межлинейные и индивидуальные различия чувствительности к диоксидам [3–5, 26, 28]. LD<sub>50 per os</sub> для ТХДД составляет: крысы н/л — 10–60 мг/кг и линии Han Wistar rats — > 10 000 мг/кг, мыши н/л — 150–200 мг/кг и мыши DBA/2 — 600–2500 мг/кг, морские свинки — 1–2 мг/кг, хомяки — 1100–5000 мг/кг, обезьяны — 70 мг/кг, макаки резус — 14–34 мг/кг. Считается, что токсичность ТХДД для человека сопоставима с таковой для приматов [5].

Диоксины у разных видов теплокровных животных вызывают различные эффекты; наиболее общие проявления — это гепатомегалия, атрофия тимуса, снижение веса тела. Большинство диоксинов представляют собой коканцерогены, повышают чувствительность организма к радиации, алергенам, полиароматическим углеводородам, некоторым малотоксичным соединениям и т. д.

С учетом чрезвычайной токсичности диоксинов, особенно их онкогенной опасности при низкоуровневом воздействии, генетически обусловленного модифицирующего влияния индивидуальных особенностей организма человека на развитие патологии необходим персонализированный подход к выявлению «диоксиновой болезни» на основе методов молекулярной биологии.

При диагностике важно принимать во внимание, что начальные проявления и отдаленные эффекты диоксинов схожи с многофакторными — полигенными заболеваниями.

Основной механизм токсичности диоксинов связан со стимуляцией образования гемосодержащих белков (глобины, цитохромы С, каталаза, пероксидаза), в первую очередь с мощной индукцией микросомальных ферментов вследствие активного взаимодействия диоксинов с цитозольными (арилгидрокарбонowymi) рецепторами ароматических углеводородов (AhR) [4, 5, 13, 16, 17]. AhR существует в цитоплазме в виде комплекса, состоящего из четырех субъединиц: самого рецептора, двух молекул белка теплового шока 90 (Hsp90)

и X-активированного белка [31]. Hsp90 взаимодействует с лиганд-связывающими PAS-В- и bHLH-доменами AhR. Он поддерживает AhR в латентном, не связывающем ДНК состоянии, но в конформации, облегчающей связывание с лигандом. Образование активных форм кислорода при действии диоксина активирует транскрипционный фактор теплового шока HSF1, индуцирующий Hsp90.

AhR регулирует транскрипцию генов, содержащих сайты, чувствительные к диоксину элементы (DRE), а также к другим ксенобиотикам (XRE, AHRE) [16, 32]. В клеточном ядре белки, связанные с комплексом AhR-лиганд(диоксин), образуют гетеродимер с белком ядерной транслокации (ARNT). Этот комплекс (диоксин – AhR – ARNT), связываясь в генах-мишенях с элементами реагирования на диоксин, активирует экспрессию генов, регулирующих процессы первой (*CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, POR, ADH7, ALDH3A1*) и второй фазы (*UGT1A1, UGT1A6A, GSTA2*) биотрансформации, окислительного стресса (*NQO1, NRF2 – NFE2L2*, кодирующего *Nrf2*, и др.), клеточного цикла (*CDKN1A, CDKN1B, BTG2, AREG, p21, p27* и др.), дифференцировки (*EGR1, FOXO1, Hes-1* и др.), апоптоза (*BAX, TNF*), внутриклеточного транспорта (*MICAL2, ARL6IP5* и др.), метаболизма (*GANC, NMT2, FST*), иммунного ответа и провоспалительной сигнализации (*IL-2, 6, 8, 9, TNFSF13B*), опухолеобразования (*c-jun, junD*) и т. д.

При индукции окислительного стресса диоксинами наблюдается активация редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE, которая регулирует уровень внутриклеточных антиоксидантов при апоптоз-индуцирующих, канцерогенных и стрессовых воздействиях; координирует активность транскрипционных факторов кислородного и липидного гомеостаза, воспалительного и иммунного ответа, экспрессию генов антиоксидантных и глутатионзависимых ферментов, защищающих клетки от электрофильных агентов [32–35]. Транскрипционный фактор Nrf2, кодируемый геном *NFE2L2*, находится под контролем репрессорного белка Keap1, чувствительного к изменениям внутриклеточного гомеостаза. Keap1 освобождает Nrf2, который перемещается в ядро, где и происходит Nrf2-ARE-транскрипционная активация при участии эпигенетических механизмов (гиперметилирование островков CpG промотора генов *NFE2L2, Keap1*, усиление трансляции микроРНК *NRF2*). Nrf2 регулирует экспрессию более 500 генов, содержащих в своих промоторах антиоксидант-респонсивный элемент ARE. В частности, Nrf2 активирует транскрипцию генов иммунного ответа *TNF-α, IL-2, IL-6,*

*IL-8*, *GM-CSF*, *iNOS*, участвующих в регуляции внутриклеточного редокс-баланса, активности других редокс-чувствительных факторов транскрипции, а также метаболических процессов с участием фосфатаз и киназ. Изменения клеточного метаболизма сопровождаются образованием свободных радикалов, биоактивацией предшественников мутагенов и канцерогенов, нейротоксических ядов, развитием атеросклероза, угнетением Т- и В-клеточного иммунитета. Кратковременная активация диоксином (сменяющаяся снижением экспрессии) гена *IL12B*, кодирующего провоспалительный цитокин IL-12 p40, связана с комплексом AhR/ARNT [36].

Активация диоксином рецепторов липофильных сигнальных веществ вызывает модификацию обмена стероидов (андрогенов, эстрогенов, анаболических стероидов, кортикостероидов, желчных кислот), порфиринов (простетические группы гемопroteинов, цитохромы, витамин B<sub>12</sub> и т. д.), каротиноидов (витамины группы А), сопровождающуюся выраженным нарушением обмена веществ.

Из диоксинов наиболее сильным активатором ферментов биотрансформации является ТХДД, который участвует в активации генов *AhR*, *CYP1A1*, *CYP1A2* и *CYP1B1* [23, 35]. ТХДД, благодаря высокой специфичности к *AhR*, вызывает эффект в наномолярных концентрациях [37]. При отравлении ТХДД в тканях (преимущественно в печени) отмечены синтез *de novo* глутатионтрансфераз, арилгидроксилаз, индукция гидроксилазы ароматических углеводов и других ферментов метаболизма ксенобиотиков, а также эндогенных веществ [23].

Полиморфизмы генов семейства цитохромов P450 влияют на индивидуальную ферментативную активность [29, 35, 38–41]. Так, аллели 154А гена *CYP1A2* и 432V гена *CYP1B1* индуцируют синтез ферментов первой фазы биотрансформации, онкогенов, повышают токсичность диоксинов, вызывают развитие рака, служат причиной недоношенности беременности, заболеваний сердечно-сосудистой и другой патологии. Замена гуанина или цитозина на аденин делает доступным для активации диоксином (при участии *p53*) промотор гена *BAX*, участвующего в повышении проницаемости митохондриальных мембран.

Механизм интоксикации диоксинами также обусловлен взаимодействием фактора AhR с субъединицами (RELA и RELB, c-Rel) ядерного провоспалительного фактора транскрипции (NF-κB) без участия ARNT [16, 30]. NF-κB присутствует в цитоплазме, где связан с ингибитором — одним из белков семей-

ства I-κB. Комбинации субъединиц NF-κB участвуют в регуляции разных генов, индуцируемых в ответ на разные стимулы: контролируют экспрессию генов, кодирующих провоспалительные цитокины (IFN-α, β, IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α), хемокины (MCP-1, MIP-1, RANTES), рецепторы иммунокомпетентных клеток, реактанты острой фазы воспаления, молекулы клеточной адгезии, факторы роста, пролиферации, метастазирования опухолевых клеток, репликации вирусов, факторы транскрипции, регуляторы клеточного цикла и апоптоза.

Экспрессию гена одного и того же цитокина в большинстве случаев регулирует несколько транскрипционных факторов, что создает возможность для увеличения реактивности ответной реакции организма [42].

Комплекс AhR/RELA может связываться с элементами NF-κB и DRE, что позволяет регулировать транскрипцию генов сигнальных путей AhR и NF-κB. В результате складываются условия для быстрой реакции при воздействии диоксинов и других ксенобиотиков. AhR/RELB активирует транскрипцию генов контроля иммунитета (*BAFF*), воспалительного процесса (*IL-8*, *CCL1*, *IFR3*) и хемокинов (*BLC*). RelA и AhR кооперативно активируют промотор протоонкогена c-Myc. Супрессия функции AhR под действием цитокинов связана с активацией NF-κB-зависимого пути сигнальной трансдукции. Активация NF-κB повышает экспрессию ингибиторов апоптоза (с-IAP1, с-IAP2 и XIAP), факторов, связанных с рецептором к TNF (TRAF1 и TRAF2). Ингибирование NF-κB-сигнального пути при активации HSF1, вызывающего индукцию белков теплового шока, является адаптивным противовоспалительным ответом [43].

Генными мутациями ДНК и белков, синтезирующих липопротеины и их рецепторы, можно объяснить клинические проявления действия диоксинов уже на ранних стадиях, характеризующиеся нарушениями липидного обмена, в первую очередь гиперхолестеринемией, а в последующем — выраженными симптомами атеросклероза, сопровождающимися сосудистой коронарной и церебральной недостаточностью [1, 4, 17]. Наблюдаемые нарушения сохраняются даже после прекращения контакта с этими супертоксикантами и исчезновения специфического признака — хлоракне.

Диоксины могут способствовать развитию эпигенетически обусловленных заболеваний из поколения в поколение, вызванных изменением экспрессии генов [13–15]. Нарушения процессов метилирования ДНК, экспрессии микроРНК, модификации гистонов, изменения структуры хромосом и другие эпигеном-



ные трансформации [14] вызывают снижение концентрации в организме антимуагенных и антиканцерогенных агентов, простагландинов, некоторых гормонов.

При индивидуальной оценке действия диоксинов на репродуктивную функцию, развитие врожденных пороков (расщепление твердого неба, гидронефроз, гипоспадия и др.) важно изучение полиморфизма гена *AhR*, особенно *AhR-null* [19, 41].

Установлена связь полиморфизма гена *CYP1A1* и делеции генов *GSTM1*, *GSTT1* с нарушением репродуктивной функции у взрослых, морфогенеза у детей [9]. Недостаточная активность *GSTP1*, связанная с наличием аллеля *Vail05* гена *GSTP1*, способствует активации генов цитохромов P450 на первой фазе биотрансформации [41], созданию условий для возникновения окислительного стресса и проявления его последствий (разнообразных онкологических заболеваний, идиопатического бесплодия у мужчин и др.). Полиморфизмы генов *EPHX1*, *PON2*, *MDR1*, *NAT2* могут также оказывать негативное влияние на сперматогенез у мужчин. Отдаленные клинические последствия действия диоксинов определяются аутосомно-доминантным характером мутационных аллелей генов, регулирующих обмен липидов [4], например, *PPAR $\alpha$* , который, как и система *Keap1/Nrf2*, подавляет экспрессию провоспалительных генов [44].

Носительство минорной аллели гена *MTHFR* снижает активность фермента — метилентетрагидрофолатредуктазы, вызывая накопление гомоцистеина и прогрессирование разнообразной патологии, вызванной диоксинами [45].

Усиление токсического действия ТХДД, связанное со снижением антиоксидантной защиты, может наблюдаться при недостатке каротиноидов, нарушении образования флавиновых коферментов — при снижении уровня рибофлавина, имеющего структурное сходство с ТХДД [5]. Недостаток глутатиона — антиоксиданта, кофактора *GST*, — может усугублять при токсической и других нагрузках нарушения в организме иммунной защиты, метаболизма, энергообмена, репродуктивной функции, апоптоза, репарации ДНК и т. д. Содержание глутатиона определяется генами, участвующими в его метаболизме, в частности недостаточной функцией (делецией) *GSTM1* — одного из генов, необходимых для выработки и метаболизма глутатиона.

Диоксины токсичны при любых концентрациях. В малых дозах они вызывают мутагенный эффект, отличаются кумулятивными свойствами, ингибируют различные ферментные системы организма. Источниками по-

ступления диоксинов в организм являются продукты питания (до 95 %), воздух (3,5 %), почва (1,3 %), вода (0,001 %). Признано недопустимым присутствие диоксинов в продуктах питания, воздухе и питьевой воде. Однако достичь этого практически невозможно. При решении вопроса нормирования безопасного уровня диоксинов для человека следует отметить, что пороговые дозы и нормы — это большая условность.

Для контроля и охраны окружающей среды и здоровья человека в большинстве развитых стран, в том числе и в России, установлены нормы допустимого поступления диоксинов в организм человека, а также гигиенические нормативы их содержания в различных средах (воздухе, воде, почве и т. д.), пищевых продуктах (табл. 1–3). Ключевой показатель — допустимая суточная доза (ДСД) поступления в организм, из которой рассчитываются другие нормативы. В разных странах она отличается на порядки. Эту дозу для диоксинов измеряют в пикограммах на килограмм веса в день. Умножая величину ДСД на массу тела человека, определяют допустимое суточное потребление в составе рациона (мг/сут).

Для расчета ДСД диоксинов пользуются различными критериями. В Европе и России в качестве основного критерия токсичности диоксинов принимают его канцерогенность, в США — иммунотоксичность (снижение функций иммунной системы). По данным ВОЗ (1998), ДСД диоксинов для человека составляет 1–4 пг/г массы тела в пересчете на 2,3,7,8-ТХДЦ, в России — 10 нг/кг (10 пг/г). Российские нормативы содержания диоксинов в объектах окружающей среды (обоснованы по санитарно-токсикологическим показателям, лимитирующий показатель вредности — канцерогенный эффект) представлены в табл. 1. Термины гигиенических нормативов диоксинов близки к зарубежным аналогам.

Наиболее опасными пищевыми продуктами с точки зрения высокого содержания в них диоксинов являются липидсодержащие продукты животного происхождения: мясо, молочные продукты, рыба, яйца (высокое содержание жира). Так, в коровьем молоке их содержание в 40–200 раз выше, чем в других тканях животного. Другими источниками диоксинов могут быть различные корнеплоды (картофель, морковь и др.), так как диоксины преимущественно кумулируются в корневых системах растений (в надземных частях около 10 %).

Суммарное суточное поступление диоксинов в организм человека с продуктами питания в Германии составляет 79 пг, в Японии — 63 пг, в Канаде — 92 пг, в США — 119 пг.

Таблица 1 / Table 1

**Санитарно-гигиенические нормативы полихлорированных дибензо-*p*-диоксинов в объектах окружающей среды**  
**Sanitary and hygienic standards of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins in environmental objects**

Наименование объекта	Нормативы	Допустимые уровни	Регламентирующий документ
Воздух рабочей зоны	ПДК	0,1 нг/м <sup>3</sup>	Европейская норма
Атмосферный воздух	ПДК	0,5 пг/м <sup>3</sup>	ГН 2.1.6.014-94
Выбросы в атмосферу	ПДВ*	0,1 нг/м <sup>3</sup>	Европейская норма (разработан в ФРГ)
Питьевая вода, грунтовые и поверхностные воды, места водозабора	ПДК	1 пг/л**	ГН 2.1.5.2280-07
Почва: населенных мест сельскохозяйственных угодий промышленной площадки	ОДК	50,0 нг/кг 5,0 нг/кг 1000,0 нг/кг	ГН 2.1.7.3298-15

**Примечание.** ПДК — предельно допустимая концентрация; ПДВ — предельно допустимый выброс; ОДК — ориентировочная допустимая концентрация; \* учет выбросов диоксинов от источников, а также контроль их содержания в продуктах хлорных производств в России не ведется; \*\* допустимая суточная доза — 20 пг/л (Постановление Министерства здравоохранения СССР «О гигиеническом нормировании диоксинов в воде и продуктах питания» от 5.05.91 № 142-9/105).

Таблица 2 / Table 2

**Допустимые уровни содержания диоксинов в основных пищевых продуктах**  
**Permissible levels of dioxins in basic food**

Наименование продукта	Допустимые уровни, мг/кг, не более	WHO <sub>PCDD/F</sub> -TEQ*, пг/г липидов
Мясо и мясопродукты, консервы, жир-сырец: свинина говядина, баранина субпродукты	0,000001 0,000003 0,000006	1,0 3,0 6,0
Мясо и мясопродукты из птицы	0,000002	2,0
Яйца и яичные продукты	0,000003	3,0
Молоко и молочные продукты	0,000003	3,0
Рыба, консервы рыбные	0,000004	4,0**
Рыбий жир (в пересчете на липиды)	0,000002	2,0
Растительное масло	0,00000075	0,75

**Примечание.** \* Коэффициент эквивалентной токсичности WHO<sub>PCDD/F</sub>-TEQ, \*\* пг/г сырого веса.

В основных пищевых продуктах рекомендован допустимый уровень диоксинов — от 0,75 до 4 нг/кг (в пересчете на жир). В ряде продуктов их содержание не допускается (в пределах обнаружения существующих методов). Допустимые уровни содержания диоксинов в основных пищевых продуктах в России (СанПиН 2.3.2.2401-08) и ВОЗ представлены в табл. 2. Гигиенические нормативы диоксинов в пищевых продуктах гармонизированы с зарубежными значениями (ВОЗ).

В табл. 3 представлены основные допустимые нормы диоксинов, принятые в США и Европе [46]. Сравнение этих нормативов с российскими (см. табл. 1, 2) показывает необходимость продолжения гармонизации гигиенического регламентирования диоксинов в объектах среды обитания человека в соответствии с зарубежными нормативами.

Кроме того, система определения токсических эффектов диоксинов, необходимых для установления гигиенических нормативов,

**Допустимые концентрации или уровни диоксинов в природных объектах и пищевых продуктах в зарубежных странах**

**Permissible concentrations or levels of dioxins in natural objects and food products in foreign countries**

Объект	Единица измерения	США	Германия	Италия	Нидерланды
Воздух атмосферный рабочей зоны	пг/м <sup>3</sup>	0,02 0,13	— —	0,04 0,12	0,024 —
Вода питьевая	пг/дм <sup>3</sup>	0,013	0,01	0,05	—
Почва сельскохозяйственных угодий	нг/кг	0,1	1,0	5,0	4,0
Отходящие газы МСЗ	нг/м <sup>3</sup>	—	0,1	—	0,1
Молоко	нг/кг	—	1,4	—	0,1

Примечание. МСЗ — мусоросжигающий завод.

в настоящее время не включает оценку особенностей их влияния на систему биотрансформации, когда химические соединения могут превращаться в более токсичные с точки зрения канцерогенности и мутагенности. В частности, дегалогенирование диоксинов системой CYP1A1 приводит к продукции токсичных фенольных соединений [47]. Ведущий эффект диоксинов заключается в экспрессии гена *AhR*, обуславливающей активацию множества генов, которые регулируют процессы биотрансформации, окислительного стресса, иммунного ответа, воспаления, эндогенного метаболизма стероидов и других соединений, что может вызвать токсический эффект, особенно выраженный у чувствительных к ним лиц.

Исходя из того что проявления опасности диоксинов зависят от индивидуальной чувствительности, пола, возраста, этнических характеристик, необходима разработка новых подходов к их гигиеническому регламентированию с использованием предлагаемой нами методологии персонализированной токсикологии [13]. Необходимо учитывать, что диоксины, наряду с прямым действием, усиливают патогенетическое действие других веществ и факторов.

Таким образом, масштабность распространения диоксинов в окружающей среде, многообразие влияния на системы жизнеобеспечения и функционирования генофонда населения в сочетании с недооценкой индивидуальной чувствительности к ним обуславливают сложность проблемы обеспечения безопасности и сохранения здоровья граждан. Ее решение требует совершенствования системы оценки токсичности диоксинов на молекулярном, клеточном, организменном, популяционном уровнях и создания на ее основе эффективной

методической базы научных прогнозов и методологии их группового регламентирования в отношении объектов среды обитания людей и пищевых продуктов.

**Заключение**

Диоксины оказывают модифицирующее влияние на фено- и генотип пораженных ими людей и потомство. Их воздействие проявляется стойким нарушением регуляторных механизмов гомеостаза и адаптации, развитием патологии нервной, репродуктивной, сердечно-сосудистой систем, аутоиммунных, онкологических, гормонально зависимых заболеваний.

На предрасположенность к действию диоксинов могут влиять полиморфизмы генов-мишеней, эпигенетические модификации, особенности негеномного трансгенерационного наследования. Под влиянием диоксинов изменение экспрессии генов может происходить как вследствие прямого взаимодействия рецепторного комплекса *AhR* с *DRE*, так и по механизму каскадной регуляции через цепочку взаимодействующих генов, в том числе генов транскрипционных факторов (*NF-κB1*, *NF-κB2*, *c-JUN*, *IRF1*, *IRF4*, *IFN-γ*, *TNF-α*, *IL-1B*, *6*, *8*, *12*, и др.). Повышенная экспрессия генов *AhR*, *CYP1A1*, *CYP1A2r* и *CYP1B1r* относится к признанным маркерам риска воздействия диоксинов на гем-зависимые структуры, наряду с делециями, *GST* вызывает активацию процессов пролиферации и дифференцировки клеток, включая В-лимфоциты, образование активных форм кислорода, обуславливающих разнообразную патологию.

Благодаря современным исследованиям токсичности диоксинов открываются перспективы для дальнейшего углубленного изучения механизмов их эффектов (оценка экспрессионного профиля генов, кодирующих ферменты биотрансформации, метаболизма, антиокислительной системы, онкобелки и т. д., проведение транскриптомного и метаболомного анализа), улучшения индивидуализированной профилактики, диагностики и генотип-специфической терапии клинических проявлений интоксикации и предотвращения отдаленных последствий.

Однако до сих пор вызывает трудности выявление модификаций эпигенома у людей под воздействием диоксинов, так как в начале контакта с ними эпигенетические изменения незначительны, но при длительном воздействии они усиливаются. Накопление соответствующих мРНК в клетках и стимулирование в биологических мишенях *CYP1A1* и других гемопротеинов особенно опасно для развивающихся организмов.

Установление порогового уровня в группах населения (этнос, популяция, возраст, пол, индивидуум) эпигенетических изменений и их комбинаций, участвующих в запуске патологического процесса при действии диоксинов, важно для обоснования «нормы» эпигенетического кода в этих группах, необходимого для своевременной профилактики и терапии нарушений, вызванных экспрессией генов, которые могут восстанавливаться.

Внедрение методов молекулярной диагностики с использованием компьютерных технологий обработки данных будет способствовать выявлению ранних и отдаленных проявлений у лиц, подвергающихся действию диоксинов (генетических, эпигенетических, гормональных, иммунных, репродуктивных изменений, канцерогенеза, преждевременного старения и др.). В связи с этим необходим поиск новых методов определения маркеров воздействия диоксинов (содержание их и аддуктов с альбумином в биосубстратах), наследственной предрасположенности и эффектов (включая омиксные маркеры), которые отражают молекулярные механизмы донозологических и клинических проявлений, особенно отдаленных последствий низкоуровневого воздействия.

В рамках федеральной целевой программы «Защита окружающей среды и населения Российской Федерации от диоксинов и диоксиноподобных токсикантов» целесообразно проведение исследований по следующим направлениям:

— изучение механизма и последствий действия субтоксичных доз диоксинов на процессы,

запускаемые ферментными системами экзогенного и эндогенного метаболизма;

- разработка методологии определения биомаркеров экспозиции, чувствительности/резистентности и эффектов для установления индивидуальных (групповых) нормативов с применением методов биомониторинга, биотестирования, клеточных культур (лимфоцитов), технологий персонифицированной медицины с учетом генотипа и эпигенома основных групп населения (популяция, этнос и т. д.);
- формирование банка биоматериалов персонала химических объектов и населения, подвергающихся возможности воздействия диоксинов, с целью усовершенствования индивидуальной диагностики и накопления фактов проявления эффектов в течение жизни, воздействия на потомство, тактики лечения пострадавших;
- разработка высокочувствительных и специфических методов определения содержания диоксинов в объектах окружающей среды и в биосредах;
- совершенствование гигиенического нормирования диоксинов с учетом индивидуальной восприимчивости к ним.

Лицам с наличием маркеров предрасположенности к специфическим для диоксинов нарушениям органов (систем) целесообразно рекомендовать работу без профессиональной нагрузки этими суперэкоксикантами.

## Литература

1. Федоров Л.А. Диоксины как экологическая опасность: ретроспектива и перспективы. — М., 1993. — 266 с. [Fedorov LA. Dioksiny kak ekologicheskaya opasnost': retrospektiva i perspektivy. Moscow; 1993. 266 p. (In Russ.)]
2. Диоксины — супертоксианты XXI века. Медико-биологические проблемы. Информационный выпуск № 4 / Под ред. Ю.М. Арского. — М.: ВИНТИ, 1998. — 111 с. [Dioksiny — supertoksikanty XXI veka. Mediko-biologicheskie problemy. Informatsionnyy vypusk No. 4. Ed. by Y.M. Arskiy. Moscow: VINITI; 1998. 111 p. (In Russ.)]
3. Киселев А.В., Худoley В.В. Отравленные города. — М.: Greenpeace, 1997. [Kiselev AV, Khudoley VV. Otravlenyye goroda. Moscow: Greenpeace; 1997. (In Russ.)]
4. crowngold.narod.ru [интернет]. Милош В.В. Диоксины и их потенциальная опасность в экосистеме «человек — окружающая среда» [доступ от 24.04.2019]. Доступно по ссылке: crowngold.narod.ru/articles/dioxini.htm. [crowngold.narod.ru [Internet]. Milosh VV. Dioksiny i ikh potentsial'naya opasnost' v ekosisteme "chelovek — okruzhayushchaya sreda" [cited 2019 Apr 24]. Available from: crowngold.narod.ru/articles/dioxini.htm. (In Russ.)]



5. Рембовский В.Р., Кречетов С.П., Геращенко В.М. Патобиохимический механизм токсического действия 2,3,7,8 тетрахлордibenзо-п-диоксина (ТХДД) // Доклады Академии военных наук. Серия «Прикладные проблемы уничтожения запасов химического оружия и военной экологии». – 2000. – № 6. – С. 149–162. [Rembovskiy VR, Krechetov SP, Gerashchenko VM. Patobiokhimicheskiy mekhanizm toksicheskogo deystviya 2,3,7,8 tetrakhlordibenzo-p-dioksina (TkhDD). *Doklady Akademii voennykh nauk. Seriya "Prikladnye problemy unichtozheniya zapasov khimicheskogo oruzhiya i voennoy ekologii"*. 2000;(6):149-162. (In Russ.)]
6. Ревич Б.А., Шелепчиков А.А. Здоровье населения и загрязнение окружающей среды стойкими органическими загрязнителями // Гигиена и санитария. – 2008. – № 4. – С. 26–32. [Revich BA, Shelepchikov AA. Zdorov'e naseleniya i zagryaznenie okruzhayushchey sredy stoykimi organicheskimi zagryaznitelyami. *Gig Sanit*. 2008;(4):26-32. (In Russ.)]
7. Сергеев О.В., Ревич Б.А., Зейлерт В.Ю., Хаузер Р. 10-летний опыт эпидемиологических исследований в Чапаяевске, население которого испытывает диоксиновое воздействие в течение 40 лет // Материалы 2-й Всероссийской конференции по проблемам диоксинов. – Уфа, 2004. – С. 263–265. [Sergeev OV, Revich BA, Zeilert VYu, Hauser R. 10 years of experience in epidemiological studies in Chapayevsk, whose population has been exposed to dioxin exposure for 40 years // *Proceedings of the 2<sup>nd</sup> All-Russian Conference on dioxin problems*. Ufa, 2004: 263-265. (In Russ.)]
8. Голиков С.Н., Румак В.С., Сафронов Г.А., Умнова Н.В. Отдаленные эколого-генетические последствия воздействия диоксинсодержащих экотоксикантов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1998. – № 1. – С. 42–50. [Golikov SN, Rumak VS, Safronov GA, Umnova NV. Otdalennyye ekologo-geneticheskiye posledstviya vozdeystviya dioksinosoderzhashchikh ekotoksikantov. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 1998;(1):42-50. (In Russ.)]
9. Румак В.С., Умнова Н.В., Софронов Г.А., и др. Молекулярные и клеточные аспекты токсичности диоксинов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69. – № 3–4. – С. 77–84. [Rumak VS, Umnova NV, Sofronov GA, et al. Molecular and cellular aspects of dioxin toxicity. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2014;69(3-4):77-84. (In Russ.)]
10. McLachlan MS. Bioaccumulation of hydrophobic chemicals in agricultural food chains. *Environ Sci Technol*. 1996;30(1):252-259. <https://doi.org/10.1021/es9502738>.
11. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с. [Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko TE, Aseev MV. Genom cheloveka i geny "predrasplozhennosti". *Vvedenie v prediktivnyuyu meditsinu*. Saint Petersburg: Intermedika; 2000. 272 p. (In Russ.)]
12. Черняк Ю.И., Шелепчиков А.А., Грассман Д.А. Модификация диоксин-сигнального пути у высокоэкспонированных пожарных // *Acta biomedica scientifica*. – 2007. – № 2. – С. 65–71. [Chernyak YI, Shelepchikov AA, Grassman DA. Modification of the dioxin signaling pathway in highly exposed firefighters. *Acta biomedica scientifica*. 2007;(2):65-71. (In Russ.)]
13. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм. – СПб.: Изд-во Политехнического университета, 2017. – 383 с. [Rembovskiy VR, Mogilenkova LA. Protsessy detoksikatsii pri vozdeystvii khimicheskikh veshchestv na organizm. Saint Petersburg: Izdatelstvo Politekhnicheskogo universiteta; 2017. 383 p. (In Russ.)]
14. Паткин Е.Л., Софронов Г.А. Эпигенетика популяций, экотоксикогенетика и болезни человека // Экологическая генетика. – 2012. – Т. 10. – № 4. – С. 14–28. [Patkin EL, Sofronov GA. Population epigenetics, ecotoxicology and human diseases. *Ekol Genet*. 2012;10(4):14-28. (In Russ.)]
15. Шалгинских Н.А., Карпеченко Н.Ю., Оглоблина А.М., и др. Эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов в химическом канцерогенезе // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – № 3. – С. 46–64. [Shalginskikh NA, Karpechenko NY, Ogloblina AM, et al. Epigenetic regulation of gene expression in chemical carcinogenesis. *Problems of biological, medical, and pharmaceutical chemistry*. 2014;(3):46-64. (In Russ.)]
16. Шапошников М.В., Плюшина Е.Н., Плюсин С.Н., и др. Анализ экспрессии генов как метод детектирования малых доз ионизирующих излучений, формальдегида и диоксинов // Теоретическая и прикладная экология. – 2013. – № 2. – С. 25–33. [Shaposhnikov MV, Plyusina EN, Plyusin SN, et al. Analysis of gene expression as a method of detecting ionizing radiation, formaldehyde and dioxins low doses. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*. 2013;(2):25-33. (In Russ.)]
17. Башарова Г.Р., Карамова Л.М. Диоксины и здоровье // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 4. – С. 58–63. [Basharova GR, Karamova LM. Dioxins and health. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2015;(4):58-63. (In Russ.)]
18. Епифанцев А.В. Диоксины и здоровье населения // Современные проблемы токсикологии. – 2006. – № 1. – С. 14–26. [Epifantsev AV. Dioksiny i zdorov'e naseleniya. *Modern problems of toxicology*. 2006;(1):14-26. (In Russ.)]
19. Никитин А.И. Гормоноподобные загрязнители биосферы и их влияние на репродуктивную функцию человека // Экология человека. – 2006. – № 2. – С. 17–23. [Nikitin AI. Hormone-like xenobiotics and their role in pathology of human reproductive function. *Ecology, human*. 2006;(1):14-26. (In Russ.)]
20. Черняк Ю.И., Грассман Д.А., Шелепчиков А.А. Маркеры воздействия и эффекта диоксинов у пожарных, участвовавших в ликвидации пожара на АО «Иркутсккабель» //

- Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – № 12. – С. 41–46. [Chernyak YI, Grassman DA, Shelepchikov AA. Markers of impact and effects of dioxines in firemen who participated in fire extinguishing at “Irkutskcabel” plant. *Med Tr Prom Ekol.* 2005;(12):41-46. (In Russ.)]
21. Цырлов И.Б. Хлорированные диоксины: биологические и медицинские аспекты. Аналитический обзор. – Новосибирск, 1990. – 203 с. [Tsyrllov IB. Khlorirovannyye dioksiny: biologicheskie i meditsinskie aspekty. Analiticheskiy obzor. Novosibirsk; 1990. 203 p. (In Russ.)]
  22. Румак В.С., Умнова Н.В., Софронов Г.А., Павлов Д.С. Молекулярная токсикология диоксинов. – СПб.: Наука, 2013. – 63 с. [Rumak VS, Umnova NV, Sofronov GA, Pavlov DS. Molekulyarnaya toksikologiya dioksinov. Saint Petersburg: Nauka; 2013. 63 p. (In Russ.)]
  23. Галимов Ш.Н., Абдуллина А.З., Кидрасова Р.С., Галимова Э.Ф. Содержание диоксинов и состояние системы глутатиона в эякуляте при мужском бесплодии // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. – № 5. – С. 658–661. [Galimov SN, Abdullina AZ, Kidrasova RS, Galimova EF. Level of dioxins and glutathione system status in semen of male patients with infertility. *Kazan Med Zh.* 2013;94(5):658-661. (In Russ.)]
  24. Галимов Ш.Н., Валеева Х.Г., Камиллов Ф.Х., и др. Репродуктивное здоровье мужчины как индикатор экологического неблагополучия // Лечение бесплодия: нерешенные проблемы. Сборник научных трудов VII конференции Российской ассоциации репродукции человека. – Саратов, 2001. – С. 15–16. [Galimov SN, Valeeva HG, Kamilov FK, et al. Reproaktivnoye zdorov'ye muzhchiny kak indikator ekologicheskogo neblagopoluchiya. In: Lechenie besplodiya: nereshennyye problemy. Sbornik nauchnykh trudov VII konferentsii Rossiyskoy assotsiatsii reproduktivnoy cheloveka. Saratov; 2001. P. 15-16. (In Russ.)]
  25. Колесов В.Г., Бодиенкова Г.М., Бенеманский В.В., и др. Диагностика и медицинская реабилитация в отдаленном периоде профессиональной нейротоксикации у пожарных: Пособие для врачей. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2004. – 36 с. [Kolesov VG, Bodienkova GM, Benemanskiy VV, et al. Diagnostika i meditsinskaya reabilitatsiya v otdalennom periode professional'noy neyrointoksikatsii u pozharnykh. Posobie dlya vrachey. Irkutsk: RIO IGIUVa; 2004. 36 p. (In Russ.)]
  26. Карамова Л.М., Башарова Г.Р. Диоксины и онкопатология // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 11. – С. 63–65. [Karamova LM, Basharova GR. Dioksiny i onkopatologiya. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2008;(11):63-65. (In Russ.)]
  27. Будников Г.К. Диоксины и родственные соединения как экотоксиканты // Соросовский образовательный журнал. – 1997. – Т. 3. – № 26. – С. 38–44. [Budnikov GK. Dioksiny i rodstvennyye soedineniya kak ekotoksikanty. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal.* 1997;3(26):38-44. (In Russ.)]
  28. Софронов Г.А., Румак В.С., Умнова Н.В., и др. Возможные риски хронического воздействия малых доз диоксинов для здоровья населения: к методологии выявления токсических эффектов // Медицинский академический журнал. – 2016. – № 3. – С. 7–18. [Sofronov GA, Rumak VS, Umnova NV, et al. Chronicle exposure to low concentrations of dioxins and possible risks for human health: some aspects of toxic effects revealing. *Med Acad J.* 2016;(3):7-18. (In Russ.)]
  29. Smart J, Daly AK. Variation in induced CYP1A1 levels: relationship to CYP1A1, Ah receptor and GSTM1 polymorphisms. *Pharmacogenetics.* 2000;10(1):11-24.
  30. Vogel CF, Sciuillo E, Matsumura F. Involvement of RelB in aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of chemokines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;363(3):722-726. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.09.032>.
  31. Whitlock JP, Jr. Induction of cytochrome P4501A1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999;39:103-125. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.39.1.103>.
  32. Boutros PC, Moffat ID, Franc MA, et al. Dioxin-responsive AHRE-II gene battery: identification by phylogenetic footprinting. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;321(3):707-715. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.06.177>.
  33. Bobilev I, Novik V, Levi I, et al. The Nrf2 transcription factor is a positive regulator of myeloid differentiation of acute myeloid leukemia cells. *Cancer Biol Ther.* 2011;11(3):317-329. <https://doi.org/10.4161/cbt.11.3.14098>.
  34. Зенков Н.К., Колпаков А.Р., Меньщикова Е.Б. Редокс-чувствительная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень при сердечно-сосудистой патологии // Сибирский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 35. – № 5. – С. 5–25. [Zenkov NK, Kolpakov AR, Men'shchikova EB. Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive system as a pharmacological target in cardiovascular diseases. *Siberian scientific medical journal.* 2015;35(5):5-25. (In Russ.)]
  35. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci.* 1999;20(8):342-349. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(99\)01363-2](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(99)01363-2).
  36. Ощепков Д.Ю., Кашина Е.В., Антонцева Е.В., и др. Динамика экспрессии цитокина IL-12 в макрофагах человека после их обработки диоксином // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2014. – Т. 18. – № 2. – С. 354–362. [Oshchepkov DY, Kashina EV, Antontseva EV, et al. Dynamics of il12 cytokine expression in human macrophages after treatment with dioxin. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektcii.* 2014;18(2):354-362. (In Russ.)]
  37. Nebert DW, Puga A, Vasiliov V. Role of the Ah receptor and the dioxin-inducible [Ah] Y gene battery in toxicity, cancer, and signal transduction. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;685:624-640. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb35928.x>.
  38. Булгакова И.В. Вовлеченность полиморфизма генов сигнального каскада арилкарбонowego рецептора и биотрансформации ксенобиотиков в развитии гипертонической болезни и ее осложнений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Белгород, 2014. [Bulgakova IV. Vovlechenost' polimorfizma genov signal'nogo kaskada arilkarbono-

- vogo retseptora i biotransformatsii ksenobiotikov v razvitiu gipertonicheskoj bolezni i ee oslozhnennyj. [dissertation] Belgorod; 2014. (In Russ.)]
39. Дмитриева А.И., Серебрякова В.А., Кузнецова И.А., и др. Особенности распределения полиморфных вариантов генов *Bax G248A* и *Bcl-2 C938A* у больных раком легкого с разными клиническими характеристиками опухолевого процесса // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2015. — Т. 26. — № 2. — С. 45–48. [Dmitrieva AI, Serebryakova VA, Kuznetsova IA, et al. Distribution peculiarities of polymorphic variants of *baxg248a* and *bcl-2 c938a* genes among patients with lung cancer and different clinical features of the tumor process. *Herald of N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS*. 2015;26(2):45-48. (In Russ.)]
  40. Коломиец А.Ф. Полихлорполициклические ксенобиотики // Успехи химии. — 1991. — Т. 60. — № 3. — С. 536–544. [Kolomiets AF. Polikhlorpolitsiklicheskie ksenobiotiki. *Usp Khim*. 1991;60(3):536-544. (In Russ.)]
  41. Ярош С.Л. Роль генов ферментов биотрансформации ксенобiotиков в формировании предрасположенности к мужскому бесплодию: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. [Yarosh SL. Rol' genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov v formirovanii predrasplozhennosti k muzhskomu besplodiyu. [dissertation] Moscow; 2010. (In Russ.)]
  42. Furman DP, Oshchepkova EA, Oshchepkov DY, et al. Promoters of the genes encoding the transcription factors regulating the cytokine gene expression in macrophages contain putative binding sites for aryl hydrocarbon receptor. *Comput Biol Chem*. 2009;33(6):465-468. <https://doi.org/10.1016/j.combiolchem.2009.10.004>.
  43. Yoo CG, Lee S, Lee CT, et al. Anti-Inflammatory effect of heat shock protein induction is related to stabilization of I B through preventing I B kinase activation in respiratory epithelial cells. *J Immunol*. 2000;164(10):5416-5423. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.10.5416>.
  44. Омельчук С.Т., Великая Н.В., Залесский В.Н. Механизмы детоксикации ксенобiotиков: поддержка баланса детоксикации компонентами продуктов питания растительного происхождения // Проблемы харчування. — 2015. — № 1. — С. 23–37. [Omel'chuk ST, Velikaya NV, Zalesskiy VN. Mekhanizmy detoksikatsii ksenobiotikov: podderzhka balansu detoksikatsii komponentami produktov pitaniya rastitel'nogo proiskhozhdeniya. *Problemi kharchuvannya*. 2015;(1):23-37. (In Russ.)]
  45. Ших Е.В., Махова А.А. Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего метафолин // Трудный пациент. — 2013. — Т. 11. — № 8-9. — С. 26–31. [Shikh EV, Makhova AA. Benefits of folate status correction using metafolin-contained vitamin-mineral complex. *Trudnyu patsient*. 2013;11(8-9):26-31. (In Russ.)]
  46. Астафьева Л.С. Предельно допустимые концентрации диоксинов в природных объектах и пищевых продуктах. — М.: Экологическая химия, 2006. [Astaf'eva LS. Predel'no dopustimye kontsentratsii dioksinov v prirodnykh ob'ektakh i pishchevykh produktakh. Moscow: Ekologicheskaya khimiya; 2006. (In Russ.)]
  47. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*. 1996;6(1):1-42.

### Сведения об авторах / Information about the authors

**Генрих Александрович Софронов** — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий лабораторией лекарственной и экологической токсикологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург. E-mail: gasofronov@mail.ru.

**Владимир Романович Рембовский** — д-р мед. наук, профессор, научный руководитель ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Ленинградская область. E-mail: niigpech@rihophe.ru.

**Андрей Станиславович Радилев** — д-р мед. наук, профессор, и.о. директора ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Ленинградская область. E-mail: radilov@rihophe.ru.

**Genrikh A. Sofronov** — MD, PhD, Professor Academician of the Russian Academy of Science, Head for Science Institute of Experimental Medicine, Head of Laboratory Medicamental and Ecological Toxicology S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gasofronov@mail.ru.

**Vladimir R. Rembovskiy** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Director, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology Federal State Unitary Enterprise under Federal Medical Biological Agency, Leningrad Region, Russia. E-mail: niigpech@rihophe.ru.

**Andrey S. Radilov** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Acting Director, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology Federal State Unitary Enterprise under Federal Medical Biological Agency, Leningrad Region, Russia. E-mail: radilov@rihophe.ru.

*Любовь Абрамовна Могилenkova* — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник научно-организационного отдела ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, Ленинградская область. E-mail: gpech@fmbamail.ru; matveeva@fmbamail.ru.

*Lyubov A. Mogilenkova* — Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology Federal State Unitary Enterprise under Federal Medical Biological Agency, Leningrad Region, Russia. E-mail: gpech@fmbamail.ru; matveeva@fmbamail.ru.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

*Любовь Абрамовна Могилenkova / Lyubov A. Mogilenkova*  
E-mail: matveeva@rihophe.ru