

В.С. Румак<sup>1</sup>, Н.В. Умнова<sup>1</sup>, Г.А. Софронов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> НИИ экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Молекулярные и клеточные аспекты токсичности диоксинов

**Цель исследования:** методами молекулярной токсикологии исследовать проявления интоксикации у населения загрязненных диоксинами территорий Вьетнама, оценить изменения со стороны специфических биомаркеров и эколого-генетических эффектов относительно вызываемой этими веществами патологии, выявить возможные причины variability индивидуальной чувствительности к их токсическому действию. **Материалы и методы:** сравнивали биомедицинские показатели индивидуумов из загрязненных ( $n = 8142$ ) и не загрязненных ( $n = 4421$ ) диоксинами регионов. Концентрации диоксинов определяли хромато-масс-спектрометром высокого разрешения (84 пробы). Молекулярные и генетические эффекты отражали показатели состояния цитохром P-450-зависимых монооксигеназ (94 мужчины), данные цитогенетических исследований (331 450 клеток, 368 человек). Variability чувствительности к токсическому действию диоксинов характеризовали связи показателей полиморфизма генов CYP1A1, GSTM1, GSTT1 ( $n = 195$ ) и нарушений морфогенеза у детей ( $n = 1734$ ). **Результаты:** установлено поглощение организмом диоксинов из окружающей среды, появление у экспонированных индивидуумов эффектов их прямого индуцирующего действия на активность цитохрома P-450, возникновение системных изменений стабильности генетических и ядерных структур, скорости смены клеточных поколений. Выявлены связи показателей, характеризующих особенности морфогенеза экспонированных детей, и полиморфизм генов системы метаболической активации / детоксикации ксенобиотиков.

**Выводы:** идентификация отравлений, вызываемых хронической экспозицией населения диоксинами, позволила описать многообразие проявлений интоксикации на доклиническом и клиническом уровне, расшифровать ключевые звенья патогенеза обнаруженных расстройств. Дальнейшие исследования призваны создать задел для разработки метода предупреждения возникновения и формирования диоксиновой патологии путем выявления доклинических симптомов интоксикации.

**Ключевые слова:** диоксины, интоксикация, механизмы токсичности.

(Вестник РАМН. 2014; 3–4: 77–84)

77

### Введение

Полихлорированные дибензо-*p*-диоксины (ПХДД) и полихлорированные дибензофураны (ПХДФ) представляют собой полициклические ароматические соединения, образованные двумя бензольными кольцами, соединенными двумя атомами кислорода в случае ПХДД и одним атомом кислорода и одной углерод-углеродной связью в случае ПХДФ, а также атомами водорода,

которые могут быть заменены атомами хлора, число которых доходит до восьми. Наиболее токсичное для животных и человека вещество в семействе диоксинов — это 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксин (ТХДД). ТХДД и некоторые его аналоги в настоящее время относят к группе суперэкоотоксикантов [1].

Рассмотренные нами ранее [2] механизмы токсичности диоксинов включают молекулярные взаимодействия с особым клеточным белком — рецептором арилуглево-

V.S. Roumak<sup>1</sup>, N.V. Umnova<sup>1</sup>, G.A. Sofronov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation

## Molecular and Cellular Aspects of Dioxin Toxicity

**Background:** Using methods of molecular toxicology to study dioxin intoxication consequences the contribution was accessed of pathologic alterations induced and manifested by specific biomarkers and ecogenetic effects among Vietnamese population living on contaminated territories. The causes of variability in individual sensitivity to toxic activity were also evaluated. **Materials and methods:** Individual biomedical indices were compared between those living in contaminated with dioxins ( $n = 8142$ ) and control ( $n = 4421$ ) regions. Dioxin concentrations were measured by high resolution chromato-mass spectrometry (84 samples). The characteristics of cytochrome P-450 system state (94 persons) and cytogenetic parameters (368 persons, 331 450 cells) reflected the molecular and genetic effects. Variable sensitivity to dioxins was demonstrated by associations of genetic polymorphism (CYP1A1, GSTM1, GSTT1,  $n = 195$ ) and congenital morphogenetic variants among children ( $n = 1734$ ). **Results:** Numerous consequences were demonstrated among the exposed individuals: noticeable absorption of dioxins from environmental objects; direct effects of P-450 system's induction; systemic alterations in nucleus and genetic stability; changes in cellular generation's rate. The associations were revealed of genetic polymorphism in xenobiotic biotransformation / detoxification system and the peculiarities of development and morphogenesis among exposed children. **Conclusion:** Characteristics of population chronicle intoxication with dioxins permitted to describe its numerous preclinical and clinical manifestations, to show the key elements in pathogenesis of revealed alterations. Future investigations are to create the groundwork for developing a method for prevention of dioxin pathology induction and realization based on revealing preclinical signs and effects of intoxication.

**Key words:** dioxins, intoxication, toxicity mechanisms.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 3–4: 77–84)

дородов (AhR, или диоксиновым рецептором), другими специфическими рецепторами генома, связанные с ними клеточные повреждения и, наконец, формирование системной патологии.

Упомянутые звенья токсического процесса остаются предметом интенсивного изучения. Одна из задач связана с выяснением роли генетической предрасположенности к возникновению нарушений здоровья у людей вследствие острого либо хронического поражения диоксинами [3, 4].

**Цель исследования:** изучить начальные проявления интоксикации у клинически здорового населения загрязненных диоксинами территорий Вьетнама, оценить их вклад в патогенез диоксиновой патологии.

### Материалы и методы

#### Материал для исследования

Данные получены во Вьетнаме, где в результате применения в 1962–1971 гг. армией США Оранжевого агента (ОА, около 91 тыс. тонн), содержащего ТХДД (по различным оценкам, от 366 до 700 кг), сформировалась наиболее опасная форма экологических катастроф — экоцид [5, 6]. Выполненные Н.А. Клоевым и соавт. [7] расчеты ожидаемых уровней загрязнения территорий экоцида за период применения ОА свидетельствуют о возможности присутствия в поверхностных слоях почвы на момент окончания войны ТХДД в концентрациях ≈50 нг/г, а дозовой нагрузки на человека — ≈4 мкг/кг в сут.

По результатам эпидемиологических обследований были сформированы группы риска экспозиции ОА и/или диоксинами (группы риска; табл. 1). Группу ветеранов представляли мужчины ( $n = 3874$ ) в возрасте 20–60 лет (далее — ветераны), имевшие в годы войны прямые контакты с ОА и на момент обследования более 10 лет непрерывно проживающие на территориях экоцида. В группу жителей территорий экоцида (далее — ЖТЭ) вошли мужчины ( $n = 2321$ ) и женщины ( $n = 1947$ ) в возрасте 20–60 лет, на момент обследования более 10 лет непрерывно проживающие на территориях экоцида. Дети ЖТЭ в возрасте до 12 лет представляли отдельную группу (дети ЖТЭ,  $n = 1096$ ). Контрольные группы формировали из мужчин, женщин и детей, проживавших на не загрязненных ОА и/или диоксинами территориях и хорошо сопоставимых с представителями исследуемых групп риска по показателям пола, возраста, профессии и условиям жизни (1763, 854 и 717 человек, соответственно).

Эффекты отдаленных медико-биологических последствий интоксикации изучали в выборках из групп риска — подгруппах (см. табл. 1). В них входили клинически здоровые индивидуумы, наилучшим образом сопоставимые между собой по показателям возраста, возможных контактов с пестицидами, отношению к курению, алкоголю и условиям жизни. В подгруппах оценивали нижеперечисленные показатели.

- Состояние системы цитохром Р-450 — мужчины из группы ветеранов [8].
- Данные цитогенетического и цитоморфологического анализа:

78

Таблица 1. Объемы выборок (число обследованных) и анализируемые параметры

Объекты изучения / группы и подгруппы риска	Ветераны	ЖТЭ		Контроль		Дети ЖТЭ	Дети, контроль
	М	М	Ж	М	Ж	М + Ж	М + Ж
Эпидемиологические исследования							
Группы риска, $n$	3874	2321	1947	1763	854	1096	717
Возраст, лет	20–60	20–60	20–60	20–60	20–60	3–12	3–12
I. Изучение состояния системы цитохром Р-450							
Подгруппа, $n$	62	-	-	32	-	-	-
Возраст, лет	35–50	-	-	35–50	-	-	-
II.1. Цитогенетический анализ лимфоцитов							
Подгруппа, $n$	16	17	-	10	-	-	-
Возраст, лет	35–50	35–50	-	35–50	-	-	-
Клетки, $n$	2400	2550	-	1500	-	-	-
II.2. Цитогенетический и цитоморфологический анализ букальных эпителиоцитов							
Подгруппа, $n$	-	45	50	43	98	51	38
Возраст, лет	-	20–60	30–60	20–60	30–60	10–12	10–12
Клетки, $n$	-	45 000	50 000	43 000	98 000	51 000	38 000
II.3. Цитоморфологический анализ эпителиоцитов уrogenитального пути							
Подгруппа, $n$	-	-	57	-	54	-	-
Возраст, лет	-	-	20–45	-	20–45	-	-
Клетки, $n$	-	-	5700	-	5400	-	-
III. Медико-генетические исследования особенностей морфогенеза детей							
Подгруппа, $n$	-	-	-	-	-	1045	689
Возраст, лет	-	-	-	-	-	3–11	3–11
IV. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов <i>CYP1A1</i> , <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i>							
Подгруппа, $n$	-	78	93	-	-	145	50
Возраст, лет	-	30–45	25–45	-	-	3–11	3–11

Примечание. ЖТЭ — жители территории экоцида.

- лимфоцитов — мужчины из группы ветеранов и ЖТЭ [9];
- буккальных эпителиоцитов — мужчины, женщины и дети ЖТЭ [4, 9];
- эпителиоцитов уrogenитального пути — женщины ЖТЭ [2, 4, 10].
- Особенности морфогенеза детей ЖТЭ (на примере врожденных морфогенетических вариантов развития, ВМГВ) [10, 11].
- Характеристики полиморфизма генов системы метаболической активации / детоксикации ксенобиотиков (*CYP1A1*, *GSTM1*, *GSTT1*) — мужчины, женщины и дети ЖТЭ [4, 10].

Особенности изменений цитогенетических показателей у ЖТЭ под влиянием сопутствующих диоксином факторов, включая химикаты сельскохозяйственного назначения (пестициды) и курение, изучали в отдельных сериях на выборках клинически здоровых мужчин и женщин из группы ЖТЭ и контроля.

**Методы исследования**

В рамках программы исследований изучены молекулярные и клеточные проявления отдаленных медико-биологических последствий интоксикации у населения территорий экоцида в провинциях Биньзюнг и Куангчи в сопоставлении с соответствующими показателями у населения не загрязненных ОА территорий (провинция Куангбинь; рис. 1). Списки химических загрязнителей формировали по картографическим сведениям применения ОА во Вьетнаме (согласно аналогу компьютерной геоинформационной системы США HERBS Tare). Об уровнях загрязненности ПХДД / ПХДФ почв, тканей животных и человека судили по результатам хромато-масс-спектрометрического анализа высоко разрешенного, выполненного Е.С. Бродским и соавт. в ИПЭЭ РАН.

**Статистическая обработка данных**

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами непараметрического анализа с использованием критериев Фишера и  $\chi^2$ -квадрат из нескольких версий пакетов программ STATISTICA и Excel. Достоверность изменений оценивали при значимости  $p < 0,05$  и менее, что представлено в каждом конкретном случае, рисунке или таблице.

**Результаты и обсуждение**

Концентрации диоксинов в пробах почвы, тканей животных и человека представлены в табл. 2. Загрязненность проб



**Рис. 1.** Карта Вьетнама с местами проведения обследования населения — провинции Куангбинь (контроль), Куангчи и Биньзюнг (территории экоцида, обработанные оранжевым агентом и другими хлорфеноксигербицидами).

из контрольных территорий можно оценить как фоновую. Высокий уровень общего диоксинового загрязнения обнаружен в тканях животных и человека из районов экоцида. В ряду кровь–грудное молоко–плацента вклад ТХДД в значения I-TEQ (International Toxicity Equivalent, международный эквивалент токсичности) составлял  $\approx 5,5; 22$  и  $40\%$ , соответственно.

**I. Характеристика состояния системы цитохрома P-450** в обследованных подгруппах представлена на рис. 2. Оценивая совокупность полученных и известных из литературы данных, можно рассматривать их как отражение прямого индуцирующего эффекта диоксинов, присутствующих в организме ветеранов, на активность системы цитохрома P-450.

Рис. 2 (вставка А) — в выборках ветеранов и их контрольной подгруппы средние значения показателей базальной (ББПГ) активности бензпиренгидроксилазы

**Таблица 2.** Концентрации 2,3,7,8-тетрахлордibenзодииокси́на (ТХДД) и других конгенов полихлордibenзодииокси́нов / полихлордibenзофуранов (ПХДД / ПХДФ) в пробах из обследованных районов Вьетнама [2, 7, 10]

Пробы		Сроки отбора	Контрольные территории	Территории экоцида
Почвы (1–15 см), нг I-TEQ/кг		1995	3,5 (1,5–8,1), n=6	189,9 (1,1–927,7), n=8
Почвы (1–15 см), ТХДД нг/кг		2003–2008	0,18 (0,07–0,17), n=6	2,6 (0,7–10,4); n=9
Ткани животных, нг I-TEQ/кг		1995	0,004 (0,003–0,007); n=12	5,6 (0,52–14,8); n=6
		2003–2008	0,007 (0,005–0,15); n=10	0,3 (0,1–0,64); n=6
Ткани человека, уровень ТХДД	Грудное молоко, нг/л	1995	0,1 (объединенная, 3 женщины)	0,3 (объединенная, 6 женщин)
	Кровь, пг/г липидов	2003–2008	3,7 (объединенная, 10 мужчин)	8,9 (объединенная, 10 мужчин)
	Плацента, пг/г липидов	2003–2008	0,3 (0,1–0,5), n=4	1,4 (1,1–1,9); n=4
	Грудное молоко, пг/г липидов	2003–2008	0,2 (0,1–0,4), n=6	1,3 (1,0–1,7), n=3

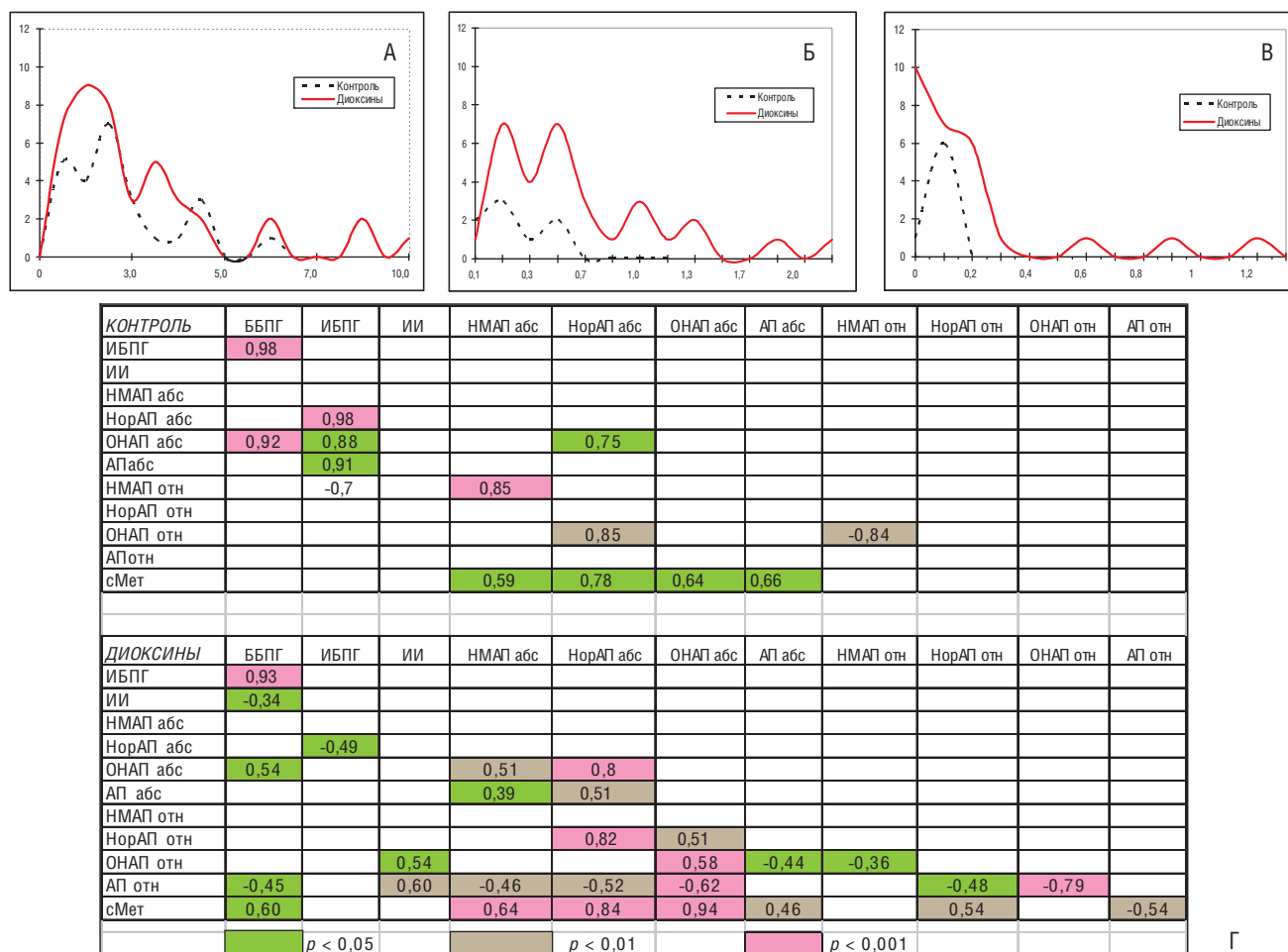


Рис. 2. Встречаемость индивидуумов с определенными значениями показателей состояния системы цитохрома Р-450 и их корреляции (сокращения в тексте).

Примечание. А — индекс индуцибельности бензпиренгидроксилазы (БПГ) в лимфоцитах; Б и В — относительные значения выхода метаболитов антипирин (АП); Б — 4-гидроксиантипирин (ОНАП); В — норантипирин (НорАП); Г — значимые корреляции показателей активности БПГ в лимфоцитах и метаболитов антипирин в печени.

(БПГ) и индуцированной (ИБПГ) активности этого фермента были неразличимы, однако средние значения индекса индуцибельности БПГ (ИИ\*) имели отчетливую тенденцию к увеличению: 3,4 у ветеранов против 2,9 в контроле. Это можно объяснить особенностями распределения показателей ИИ — появлением среди экспонированного населения индивидуумов с необычайно высокими (6,0–10,0) его значениями.

Рис. 2 (вставки Б и В) — относительные значения\*\* показателей выхода с мочой 4-гидроксиантипирин (ОНАП) и N-диметилантипирин (НорАП) в выборке ветеранов были очень высокими. В контроле не обнаружено индивидуумов с подобными значениями этих показателей.

Рис. 2 (вставка Г) — у контрольных индивидуумов ИИ не имел достоверных связей ни с одним из других показателей БПГ лимфоцитов или метаболитов анти-

пирин (АП). У представителей группы ветеранов ИИ оказался связанным с относительными значениями АП и приростом ОНАП. Активность ББПГ у индивидуумов из выборки ветеранов была достоверно связана со снижением относительного выхода неметаболизированного АП, а также с суммарным приростом всех продуктов его метаболизма (3-гидроксиметилантипирин + 4-гидроксиантипирин + N-диметилантипирин).

В экспериментах, выполненных А.А. Пантелеевым [12–14] с использованием кожи человека и чувствительных к диоксидам мышей, получены свидетельства активного участия диоксинового рецептора в структурных повреждениях кожи и наибольшей чувствительности к токсическому действию диоксинов популяции кератиноцитов проксимальной части волосяного фолликула.

**II. Цитогенетический и цитоморфологический анализ клеток** разного типа в обследованных подгруппах сви-

\* Отношение индуцированной бенз(а)антраценом БПГ к базальной активности фермента в культуре лимфоцитов.

\*\* Процент выхода метаболита рассчитывали от суммы выхода всех метаболитов (относительные значения) и процента выхода каждого метаболита от введенной дозы АП (абсолютные значения).

детельствует (табл. 3, рис. 3) об устойчивых системных изменениях стабильности генетических и ядерных структур, скорости смены клеточных поколений у жителей территории экоцида.

Табл. 3 (вставка 3.1) — последствия экспозиции мужчин ЖТЭ и ветеранов проявились ростом индивидуального пула лимфоцитов с высоким числом сестринских хроматидных обменов (СХО), повышением частоты встречаемости индивидуумов, несущих такие клетки. Более высокой оказалась частота носителей клеток с абберациями хромосом (25 против 10% в контроле), чаще встречались клетки с полиплоидным (4n) набором хромосом и их эндоредупликацией.

Табл. 3 (вставка 3.2) — суммарные показатели пролиферации и повреждений буккальных эпителиоцитов оказались повышенными среди обследованных женщин и детей ЖТЭ. Среди них же была выше встречаемость индивидуумов, несущих такие клетки.

Табл. 3 (вставка 3.3) — у женщин из группы ЖТЭ наблюдали высокую интенсивность гибели эпителиоцитов урогенитального пути даже вне инфекционного процесса.

Рис. 3 — на выраженность наблюдаемых изменений цитогенетических и цитоморфологических показателей активно влияли особенности сценария экспозиции ОА и/или диоксидами (рис. 3, вставки А и Б), сопутствующие диоксидам загрязняющие вещества, возраст и пол обследованного населения (рис. 3, вставки Б и Г). Так, доля лимфоцитов с высоким числом СХО (свыше 11%) составила около 60% среди мужчин ЖТЭ (см. рис. 3, вставка А), при этом практически в 100% случаев уровень внешнесредовых обменов в их клетках превысил 1,28 СХО

на клетку. У ветеранов эти показатели оказались несколько ниже. У экспонированных диоксидами женщин часто регистрировали повышенные уровни аномальных ядер и двуядерных буккальных эпителиоцитов (см. рис. 3, вставка В). Встречаемость микроядерных клеток становилась значимой при возрастных изменениях и нагрузке сопутствующими факторами (см. рис. 3, вставка Г).

III, IV. Связи показателей медико-генетических особенностей морфогенеза детей и полиморфизма генов системы метаболической активации / детоксикации ксенобиотиков (*CYP1A1*, *GSTM1*, *GSTT1*) анализировали в подгруппах на семейных выборках (рис. 4).

Рис. 4 (вставка А) — тенденция большей чувствительности к эмбриотоксичным воздействиям диоксинов (на примере врожденных морфогенетических вариантов) продемонстрирована для носителей исходной формы гена *CYP1A1* [11].

Рис. 4 (вставка Б) — среди ЖТЭ отмечен высокий процент детей с вариантом *CYP1A1*, определяющим высокую активность фермента фазы I биотрансформации ксенобиотиков в сочетании с нулевыми генотипами по *GSTM1* и *GSTT1* [10]. Высокая встречаемость среди обследованных во Вьетнаме носителей делеций в генах *GST* (до 60%) может быть важным фактором, вовлеченным в активную экспрессию под влиянием диоксинов множества генов и их ответные реакции на полифакторные средовые воздействия с участием эпигенетических и других механизмов, а также в последующие патогенетические события и формирование различных форм соматической патологии. Именно такие механизмы могут определять рост у ЖТЭ показателей дестабилизации и рекомбинационной активности хромосом ( $p < 0,001$  [9]), изменения баланса

Таблица 3. Изменения цитогенетических и цитоморфологических показателей относительно контроля в выборках мужчин, женщин и детей

3.1				
Выборки	Лимфоциты <i>in vitro</i>			
	Клетки с абберациями хромосом	Клетки с эндоредупликацией хромосом и полиплоидией	Доля генетических СХО	Доля внешнесредовых СХО (вСХО)
Ветераны	↑ в группе	↑ в группе	( $p=0,55$ )	↑ ( $p<0,01$ )
ЖТЭ, мужчины	↑ в группе	↑ в группе	( $p=0,55$ )	↑↑ $p<0,001$

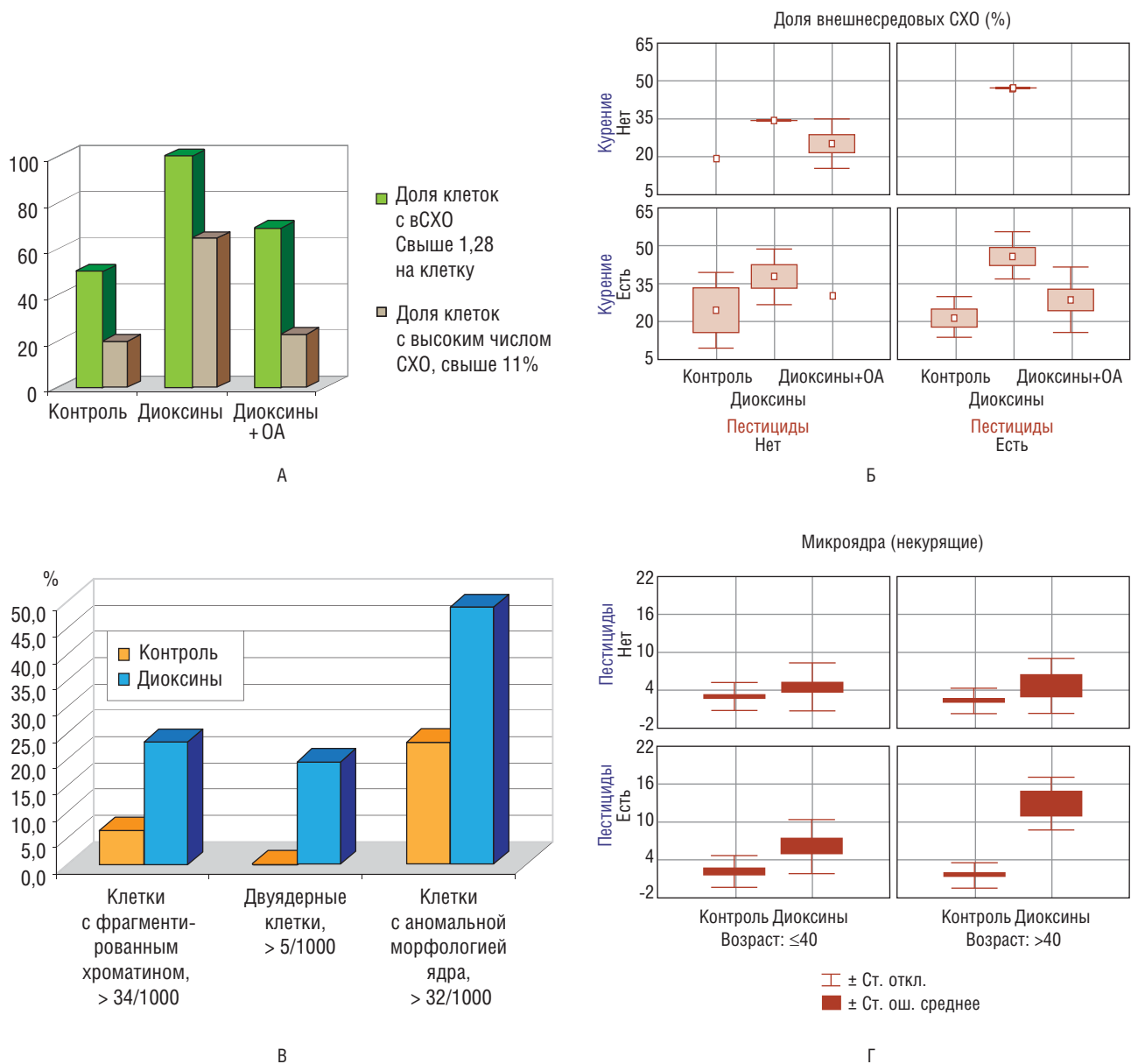
  

3.2				
Выборки	Эпителиоциты буккальные			
	Микроядра	Сумма цитогенетических показателей	Сумма показателей пролиферации	Доля клеток с признаками апоптоза
ЖТЭ, мужчины	( $p>0,05$ )	↑ доля мужчин, несущих поврежденные клетки ( $p<0,05$ )	( $p>0,55$ )	( $p>0,05$ )
ЖТЭ, женщины	↑ ( $p<0,05$ )	↑ ( $p<0,01$ )	↑ ( $p<0,55$ )	↑ ( $p<0,05$ )
ЖТЭ, дети	( $p=0,06$ ), ↑ доля детей, несущих такие клетки	↑ ( $p<0,001$ ); ↑ доля детей, несущих такие клетки	↑ ( $p<0,001$ ); ↑ доля детей, несущих такие клетки	↑↓

3.3			
Выборки	Эпителиоциты буккальные		
	Микроядра	Сумма показателей пролиферации	Доля клеток с признаками апоптоза
ЖТЭ, женщины	( $p>0,05$ )	( $p>0,05$ )	↑ только кариопикноз ( $p<0,01$ )

Примечание. СХО — сестринские хроматидные обмены; показатели пролиферации — двуядерные клетки, центральная ядерная перетяжка и т.д.; показатели апоптоза — кариопикноз, кариорексис, кариолизис, конденсация хроматина и т.д.; ↑ — повышение показателя; ↓ — снижение показателя;  $p$  — уровень значимости.



**Рис. 3.** Изменения цитогенетических показателей у жителей территории экоцида и их модификация под влиянием сопутствующих факторов.

*Примечание.* А — прирост доли лимфоцитов с повышенным уровнем СХО (сестринские хроматидные обмены) и внешнесредовых СХО (вСХО) в культуре цельной крови мужчин; Б — цитоморфологические изменения буккальных эпителиоцитов; В — модификация показателей вСХО в лимфоцитах мужчин в зависимости от курения и контактов с пестицидами; Г — модификация показателей встречаемости микроядерных буккальных эпителиоцитов у женщин в зависимости от возраста и контактов с пестицидами.

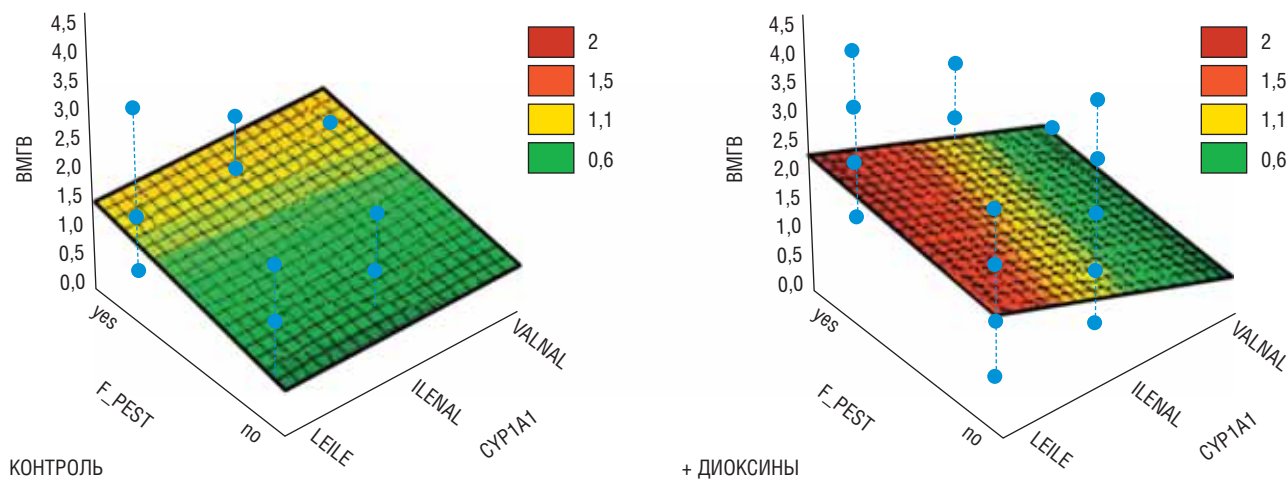
процессов пролиферации и апоптоза [15], увеличение частоты встречаемости клинических признаков диоксиновой патологии, таких как малые аномалии развития, нарушения репродуктивной функции и т.д. [2, 4, 10].

### Заключение

Хроническое воздействие следовых уровней диоксинов на население приводило к поглощению этих веществ из окружающей среды. Начальные эффекты диоксиновой интоксикации проявлялись изменениями экспрессии генов и/или регуляции активности белков, показателей активности и жизнеобеспечения клеток. Связанные

с неблагоприятными (в первую очередь химическими) факторами среды патологические состояния зачастую напоминают мультифакторные заболевания [16]. В полной мере это относится к нарушениям здоровья у экспонированного диоксинами населения Вьетнама [2]. Анализ реакций клеточных и субклеточных структур в организме человека на равные по дозовой экспозиции воздействия диоксинами свидетельствует, что их разнообразие определяется вариабельностью индивидуальной чувствительности, обусловленной спецификой генотипа, пола и возраста. Полученные результаты можно рассматривать в качестве задела, необходимого для разработки комплексного метода выявления у человека начальных проявлений интоксикации диоксинами.

А. Зависимость уровня ВМГВ (0,6 → 2,0) от генотипа по CYP1A1, экспозиции диоксинами и контактов родителей с пестицидами (F\_PEST)



Б. Встречаемость сочетаний генов биотрансформации ксенобиотиков

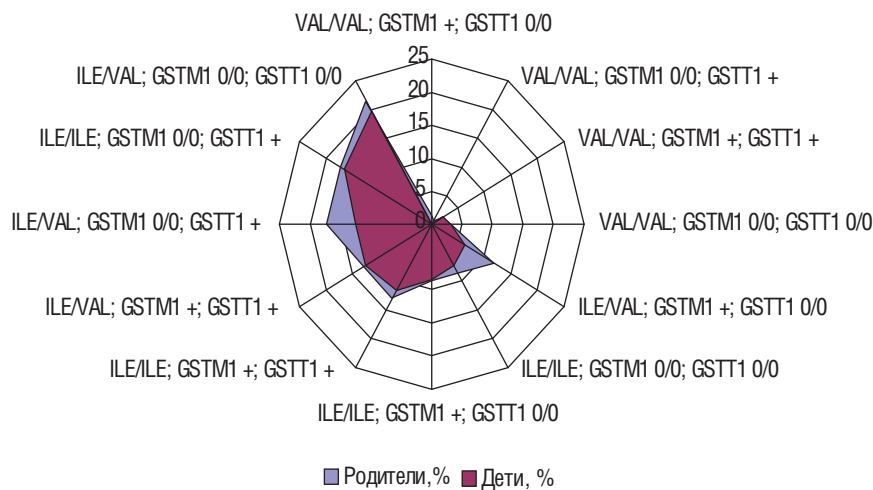


Рис. 4. Полиморфизм системы биотрансформации / детоксикации ксенобиотиков у детей и их родителей на территории провинции Биньзюнг и частота встречаемости врожденных морфогенетических вариантов развития (ВМГВ на 1 ребенка) у детей [10].

Примечание. CYP1A1 — ген цитохрома P-450 1A1 и варианты генотипа: ILE/ILE — гомозиготный исходный (дикий) тип; ILE/VAL — гетерозиготный, мутация замены A → G, ILE462VAL (rs1048943); VAL/VAL — гомозиготный мутантный. GSTM1 — ген глутатионтрансферазы M1 и его варианты: 0 — делеция; + — наличие гена. GSTT1 — ген глутатионтрансферазы T1 и его варианты: 0 — делеция; + — наличие гена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кунцевич А.Д. Систематизация и оценка степени риска суперэкоотоксикантов. *Усп. химии*. 1991; 60 (3): 530–535.
2. Позняков С.П., Румак В.С., Софронов Г.А., Умнова Н.В. Диоксины и здоровье человека. Научные основы выявления диоксиновой патологии. Под ред. Д.С. Павлова, Н.П. Бочкова, Г.А. Софронова. СПб.: Наука. 2006. 274 с.
3. Баранов В.С. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. *Н.–Л.* 2009. 528 с.
4. Софронов Г.А., Бочков Н.П., Умнова Н.В., Румак В.С., Жученко Н.А., Лазаренко Д.Ю., Хоанг Ань Туэт. Эколого-генетические проявления диоксиновой патологии. *Мед. академич. журн.* 2006; 6 (1): 163–173.
5. Herbicides in war: the long-term ecological and human consequences. Westing A.H. (ed.). *Taylor & Francis*. 1984. 147 p.
6. Отдаленные биологические последствия войны в южном Вьетнаме. Под ред. В.Е. Соколова, С.А. Шиловой. М. 1996. 239 с.
7. Диоксины во Вьетнаме (методологические вопросы анализа, уровни загрязненности, распространение и детоксикация). Под ред. Д.С. Павлова, Г.А. Софронова. М.: ВИНТИ. Инф. вып. № 7. 2003. 191 с.
8. Осташевский В.А., Герасимов К.Е., Цырлов И.Б., Румак В.С. Исследование ферментов монооксигеназного окисления в лимфоцитах и печени людей, подвергавшихся воздействию хлорфеноксигербицидов. *Извест. РАН. Сер. биол.* 1994; 1: 56–63.
9. Умнова Н.В., Румак В.С., Хоанг Ань Туэт, Софронов Г.А. Эколого-генетические проявления отдаленных медицинских последствий применения военных фитотоксикантов во Вьетнаме. Диоксины — суперэкоотоксиканты XXI века. М.: ВИНТИ. Инф. вып. № 8. 2003. С. 85–100.
10. Окружающая среда и здоровье человека в загрязненных диоксинами регионах Вьетнама. Под ред. В.С. Румака. М.: Тов. научных изданий КМК. 2011. 271 с.

11. Жученко Н.А., Умнова Н.В., Румак В.С., Ревазова Ю.А., Сидорова И.Е., Хрипач Л.В., Лазаренко Д.Ю., Софронов Г.А. Врожденные морфогенетические варианты и генетический полиморфизм системы детоксикации ксенобиотиков у детей из загрязненных диоксинами районов в южном Вьетнаме. *Вестник РАМН*. 2006; 7: 3–10.
12. Пантелеев А.А., Румак В.С., Степанова Л.В., Позняков С.П., Бочаров Б.В. Клинические и ультраструктурные характеристики эпидермиса человека на фоне экспозиции диоксинсодержащих дефолиантов. Сб. раб. «Тропцентр-91». М.: Юнифир. 1992. С. 300–304.
13. Пантелеев А.А., Румак В.С., Соколов В.Е. Характер экспрессии диоксинсвязывающего Ah-рецептора в кератиноцитах нормальной кожи и при псориазе. «Тропцентр-98». Сб. раб. к 10-летию тропического центра. Книга 2. Часть III. Медицинская экотоксикология и экологическая химия диоксинсодержащих экотоксикантов. М. 1997. С. 165–171.
14. Panteleyev A.A., Thiel R., Wanner R., Zhang J., Roumak V.S., Paus R., Neubert D., Henz B.M., Rosenbach T. 2,3,7,8-TCCD affects keratin 1 and keratin 17 gene expression and differentially induces keratinization in hairless mouse skin. *J. Investigat. Dermatol.* 1997; 108 (3): 330–335.
15. Сычёва Л.П., Можаяева Т.Е., Умнова Н.В. Жученко Н.А., Ву Хонг Зиеп, Хоанг Ань Туэт. Цитогенетические и другие кариологические показатели в эксфолиативных буккальных клетках вьетнамских детей из района применения диоксинсодержащих гербицидов. *Вестник РАМН*. 2008; 1: 19–23.
16. Nebert D.W., Zhang G., Vesell E.S. Genetic risk prediction: individualized variability in susceptibility to toxicants. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2013; 53: 355–375.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Румак Владимир Степанович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий центром безопасности биосистем Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова

Адрес: 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, тел.: (495) 633-09-22, e-mail: admin@sevin.ru

**Умнова Наталия Владимировна**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник центра безопасности биосистем Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова

Адрес: 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33, тел.: (495) 633-09-22, e-mail: admin@sevin.ru

**Софронов Генрих Александрович**, академик РАН, директор НИИ экспериментальной медицины

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: (812) 234-68-68, e-mail: iem@iemrams.ru