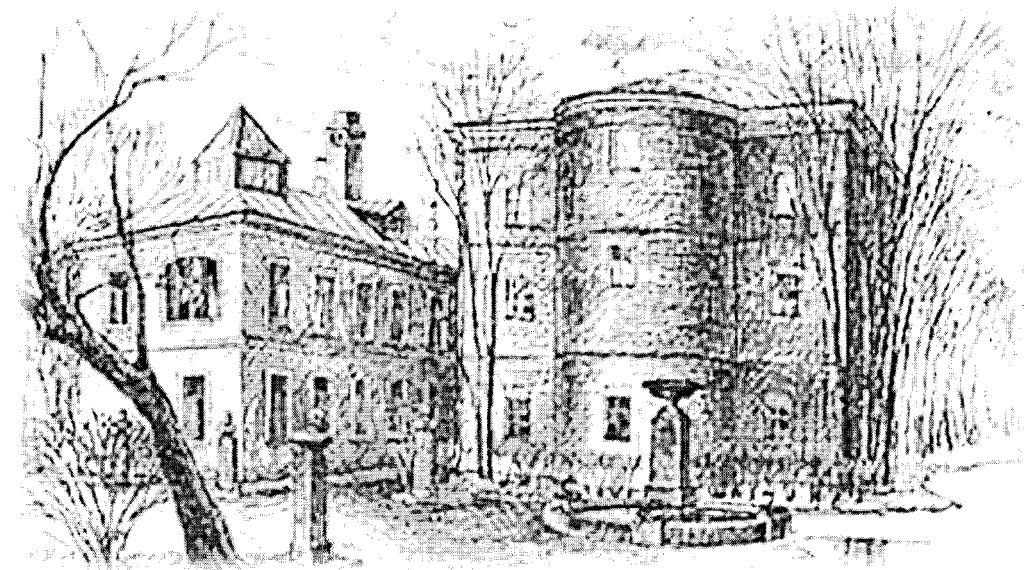


Г. А. СОФРОНОВ

ЭКОСИСТЕМНЫЕ
ЯДЫ
И ЗДОРОВЬЕ
ЧЕЛОВЕКА



Санкт-Петербург
«НАУКА»

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ



Г. А. СОФРОНОВ

ЭКОСИСТЕМНЫЕ
ЯДЫ
И ЗДОРОВЬЕ
ЧЕЛОВЕКА

*Актвая речъ
на заседании Ученого совета ИЭМ РАМН
21 декабря 2006 года*



Санкт-Петербург
«НАУКА»
2006

В современной экологической физиологии исключительно актуальны исследования жизнедеятельности организма человека в условиях химического прессинга антропогенной окружающей среды. Еще в 1960 г. академик АМН СССР Д. А. Бирюков — основатель отечественной экологической физиологии — подчеркивал: «Следует указать на большую перспективность „химической экологии”». За прошедшие неполные 50 лет проблема химической безопасности человека приобрела планетарные масштабы, поскольку химические загрязнения достигли уровня угрозы выживанию человека и состоянию живой природы.

Предвидение Д. А. Бирюкова оказалось удивительно точным: уже в 1969 г. Международный научный комитет по проблемам окружающей среды выделил самостоятельное научное направление — «экологическую токсикологию», призванную изучать токсические эффекты химических веществ на живые организмы, преимущественно на популяции организмов и биоценозы, входящие в состав экосистем. Экологическая токсикология познает источники поступления вредных веществ в окружающую среду, их распространение в этой среде, действие на живые организмы. Человек, несомненно, является

наивысшей ступенью в ряду биологических мишеней. Концептуальную и методологическую базу при изучении реакций организма человека на вредные химические факторы окружающей среды в рамках новой научной дисциплины составила именно экологическая физиология. Поэтому вполне закономерным выглядит включение в программы научно-исследовательских работ Отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины РАМН исследований медико-биологических последствий воздействия на человека, так называемых приоритетных химических загрязнителей окружающей среды.

ПРИОРИТЕТНЫЕ ЗАГРЯЗНЯЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Международная Программа по химической безопасности сформулировала критерии отнесения химических веществ в группу приоритетных загрязнителей:

- широкое распространение вещества в окружающей человека микросредах и уровни его воздействия, способные вызвать неблагоприятные изменения в состоянии здоровья населения;
- устойчивость токсического вещества к воздействию факторов окружающей среды, его накопление в организме, включение в пищевые цепи или в природные процессы циркуляции веществ;
- частота и тяжесть неблагоприятных эффектов, наблюдаемых в состоянии здоровья населения при воздействии токсического агента, при этом особенно важны необратимые или длительно протека-

ющие изменения в организме, приводящие к генетическим дефектам, или другие нарушения развития у потомства;

- постоянный характер действия;
- изменение (трансформация) химического вещества в окружающей среде или организме человека, приводящее к образованию продуктов, имеющих большую, чем исходное вещество, токсичность для человека;
- большая величина популяции населения, подверженного действию химического вещества (вся популяция, профессиональные контингенты или подгруппы, имеющие повышенную чувствительность к воздействию данного токсиканта).

В список приоритетных загрязняющих веществ включено около 180 химических соединений (ЕРА, 1980). Особую опасность в этом списке представляют так называемые стойкие органические загрязнители. Они высокотоксичны, устойчивы к разрушению в окружающей среде, предрасположены к биологической аккумуляции и трансграничному переносу на большие расстояния и к осаждению, способны вызывать значительные негативные последствия для здоровья человека и/или окружающей среды вблизи или вдали от их источников (ООН, Протокол по стойким органическим загрязнителям..., 1998). Эксперты ООН определили 12 наиболее агрессивных стойких органических загрязнителей: полихлорированные диоксины и фураны, которые в литературе объединяются общим названием «диоксины», полихлорированные бифенилы и 8 пестицидов (алдрин, гептахлор, диэлдрин, дихлордифенилтрихлорметан — ДДТ, мирекс, токсафен, хлордан, эндрин). Исключительно опасными для

окружающей среды и людей признаны диоксины, названные поэтому «суперэкоотоксикантами».

Химически инертные и устойчивые к биологической трансформации диоксины не являются целевыми продуктами и поступают в окружающую среду из многих источников, в том числе продуктов и отходов химической, целлюлозно-бумажной и металлургической промышленности, из продуктов сжигания промышленных отходов, бытового мусора, бензинового и дизельного топлива.

Эти ксенобиотики отличают широкое и, зачастую, глобальное перемещение в природной среде, накопление в ее различных биотических и абиотических компонентах и миграция по пищевым цепям с эффектом биологического умножения. В организм человека диоксины могут поступать всеми известными путями и передаваться плоду и ребенку через плаценту и с молоком матери. Они отличаются крайне высокой персистентностью и способностью к биоаккумуляции. Так, период полураспада наиболее токсичного 2,3,7,8-тетрахлордibenозо-*p*-диоксина (ТХДД) в абиотических компонентах окружающей среды достигает нескольких десятилетий, а период полувыведения из организма человека составляет от 5.8 до 32.5 лет. Таким образом, диоксины на многие годы становятся неотъемлемыми составляющими окружающей среды и биологических систем, реализующими свою высокую политропную активность на протяжении всего жизненного цикла экспонированных особей, индивидуумов и их потомства.

В настоящем сообщении имело смысл кратко рассмотреть современные представления о механизмах токсического действия диоксинов, поскольку

их повреждающие эффекты на здоровье человека стали предметом многолетних исследований нашего коллектива.

ХемобиокINETИКА диоксинов. Как уже отмечалось, в организм человека и животных диоксины могут поступать различными путями: через желудочно-кишечный тракт, легкие и кожу и передаваться плоду и потомству через плаценту и с молоком матери. Наиболее полно проходит интестинальная абсорбция этих соединений с последующим включением в хиломикроны и транспортом в лимфатической системе. Интестинальная абсорбция диоксинов максимальна при поступлении с легко метаболизируемыми жирами и белково-липидными комплексами. Так, взрослые люди и дети с обычными продуктами питания и грудным молоком усваивают свыше 85 % этих соединений. Достаточно медленная кинетика кожной абсорбции диоксинов описывается уравнением I порядка и характеризуется константой 0.005—0.009 ч⁻¹. Она также зависит от липофильности наносимых форм диоксинов и от природы их носителя. Основная часть диоксинов достаточно долго остается в роговом слое кожи в месте нанесения и может быть удалена интенсивной отмывкой даже через сутки после экспозиции. Очень высока эффективность усвоения диоксинов в легких не только из паров и аэрозолей, но и из частиц пыли.

Высокая липофильность определяет преимущественное запасание диоксинов в обогащенных липидами клетках и тканях. Распределение и метаболизм различных форм диоксинов в организме зависят от вида ткани, времени, вводимой дозы и общей диоксиновой активности смесей различных

форм этих соединений. В первые часы после абсорбции различные диоксины быстро уходят из крови в печень, мышцы, кожу, жир и другие ткани. В этот период их тканевое распределение обычно коррелирует с уровнями в крови и зависит от таких физиологических параметров, как поток крови в данной ткани и ее относительный объем.

В печени у человека и животных диоксины постепенно катаболизируются при участии цитохрома P4501A1 до полярных нетоксичных гидроксильрованных метаболитов, которые выводятся с мочой и желчью, а неметаболизированная часть этих соединений претерпевает энтерогепатическую циркуляцию. Метаболическая инертность и аутоиндукция накопления (но не катаболизма) ТХДД в печени определяют возможность его аккумуляции и длительного персистирования в организме. При этом период полувыведения его однократной дозы варьирует у человека до 7—11 лет и более.

Молекулярные механизмы токсичности.

В 1990 г. международные эксперты установили, что уникальные особенности токсикологии диоксинов объясняются особыми механизмами реализации их биологической активности, которые сходны с механизмами биологического действия многих гормонов — регуляторов активности генома. Действительно, в отличие от других ядов, непосредственно повреждающих определенные биологические структуры, диоксины действуют путем связывания с особым клеточным белком — рецептором арилуглеводородов (Aryl hydrocarbon receptor, AhR). Этот белок входит в состав одной из регуляторных систем многих клеток и обозначается далее как диоксиновый рецептор (ДР).

В работе клеточной системы ДР участвует много биохимических реакций и партнерных белков. Основные функционально значимые для ДР белки включают цитоплазматический белок теплового шока с молекулярной массой 90 кДа (Heat shock protein 90, hsp90, БТШ90), который является полифункциональным стрессовым белковым фактором, и ядерный белок, названный ядерным переносчиком ДР (AhR Nuclear Translocator, Arnt, ЯПДР), обеспечивающий взаимодействие комплекса ТХДД-ДР с ДНК и реализацию его генотропной активности.

Выделяемый из цитозоля ДР представляет собой низкомолекулярный, высокоаффинный рецепторный белок, который обратимо, насыщаемо и с высоким стереоспецифическим сродством (порядка нМ) связывает наиболее аффинный лиганд — ТХДД, другие менее аффинные диоксины и многие природные и техногенные агонисты/антагонисты ДР.

Цитозольный партнер ДР — БТШ90 — является полифункциональным стрессовым белковым фактором, который способен взаимодействовать с огромным количеством других белков и выполнять множество регуляторных функций. В отсутствие диоксинов БТШ90 поддерживает репрессивное состояние ДР, взаимодействуя с его лигандсвязывающим доменом и подавляя димеризацию с ЯПДР. Другая функция БТШ90 заключается в поддержании высокоаффинной конформации лигандсвязывающего домена ДР и конформации ДР, обеспечивающей его связывание с ДНК.

Ядерный партнер ДР — ЯПДР — обеспечивает специфическое связывание лигандированной формы ДР с особыми нуклеотидными последовательностями — диоксинчувствительными элементами

ДНК (Dioxin Responsive Elements, DRE, ДЧЭ -- 3'-ACGCAC-5'-), которые расположены в регуляторных элементах диоксинзависимых генов и выполняют функции усилителей транскрипции. К настоящему времени наличие различного числа ДЧЭ, влияющих на чувствительность генов-мишеней и биологических систем к диоксину, выявлено не только во многих генах различных животных и человека (US EPA, 1994), но и в геноме многих вирусных возбудителей особо опасных заболеваний. Так, промоторные участки гена CYP1A1 содержат от 2 (человек) до 6 (мышь) ДЧЭ. В геноме уток идентифицированы 19 ДЧЭ, а в промоторные участки ряда генов различных вирусов входят от 1 (вирус иммунодефицита человека) и 2 (ген белка NS1 вируса птичьего гриппа) до 10 (цитомегаловирус) и даже 22 (вирус Эпштейна-Барра) копий ДЧЭ (Tsyrllov, Rokrovsky, 1993; Tsyrllov, 2006; Tsyrllov, Roumak, 2006).

Биологически универсальная система ДР найдена во многих нормальных и трансформированных клетках у всех видов позвоночных животных и человека. Исследования мутантных линий мышей, лишенных ДР (AhR -/-), показали, что, кроме токсического ответа на диоксины и адаптивного метаболизма ксенобиотиков, эта система выполняет множество других функций. Она обеспечивает нормальное формирование иммунитета и репродуктивной системы в раннем онтогенезе, а также участвует в регуляции роста, дифференцировки и физиологических функций многих органов и систем организма путем модуляции экспрессии генов независимо от воздействия диоксинов и других экзогенных лигандов ДР.

В отсутствие диоксинов неактивная форма ДР, связанная с 2 молекулами БТШ90 и другими регуля-

торными белками (ХАР2 и p23), входит в состав цитозольного комплекса ДР (цДРК). Стереоспецифическое связывание диоксинов трансформирует ДР с перестройкой цДРК и высвобождением его белков. Эти события приводят к быстрой активации регуляторного протеинкиназного фосфорилирования в цитоплазме и к переносу комплекса диоксин-ДР в ядро, где он образует геноактивный ядерный комплекс с ЯПДР и другими ядерными белками (ядРК), которые специфически связываются с ДЧЭ ДНК.

Механизмы формирования клеточных эффектов. Активация системы ДР диоксинами запускает развитие сложных каскадов биохимических изменений и координированных ответов многих нормальных и трансформированных клеток человека и животных. Основные механизмы формирования этих эффектов включают высвобождение связанных с ДР партнерных регуляторных белков (БТШ90, «индуцируемый гипоксией белковый фактор» и др.) при трансформации цДРК с активацией их полифункциональной активности, имитацией стрессовых воздействий и инициацией развития многих дополнительных клеточных ответов.

Активация регуляторных протеинкиназ в цитоплазме после трансформации цДРК повышает фосфорилированность и соответственно активность многих регуляторных белков, в том числе играющих ключевую роль в передаче сигналов о наличии ростовых факторов.

Протеинкиназная активация диоксинами рецептора эпидермального ростового фактора и других ключевых регуляторов деления клеток генерирует аномально продолжительный сигнал о пролиферации, приводящий к защитной ответной

активации биосинтеза универсального ингибитора протеинкиназ. Такая одновременная генерация сигналов об активации и подавлении пролиферации создает в клетке «сигнальный конфликт». Он блокирует прохождение G1/S фазы клеточного цикла, повышает нестабильность генома и частоту мутаций, вызывает амплификацию генов и потерю аллелей. Выход клеток из этого состояния осуществляется путем апоптоза или трансформации. Взаимодействие сигнальных систем для ДР и ростовых факторов, приводящее к остановке клеточного цикла в G1 фазе и дифференцировке клеток лимфомы человека в результате р53-независимой активации экспрессии ингибитора циклинзависимой киназы, показана при совместном воздействии эндогенного активатора ДР — индирубина и фактора некроза опухолей. «Сигнальный конфликт» рассматривается и как причина гибели Т-клеток человека от вируса иммунодефицита, причем активация системы ДР стимулирует биосинтез вирусных белков и ускоряет развитие клинической стадии заболевания (Tsyrllov, Pokrovsky, 1993). Таким образом, представления о диоксинах, как о «химическом СПИДе», имеют вполне реальные биологические основания.

Связывание яДРК с ДЧЭ ДНК активирует биосинтез многих ферментов метаболизма, а также ключевых регуляторов пролиферации и дифференцировки клеток, включающих рецепторы ряда гормонов, ростовые факторы и целый ряд других, пока не идентифицированных продуктов диоксинзависимых генов. В том числе и NS1 белка вируса птичьего гриппа, обеспечивающего высокую вирулентность этих возбудителей (Tsyrllov, Roumak, 2006). Вместе с тем, диоксины специфически подавляют

биосинтез многих других белков и регуляторных факторов, как в результате структурных перестроек хроматина после взаимодействия яДРК с ДНК, так и путем конкуренции яДРК с белковыми рецепторами некоторых генотропных гормонов за их связывание с ДЧЭ-подобными элементами ДНК в промоторах гормонзависимых генов. Этот эффект хорошо изучен для взаимодействия системы ДР с сигнальной системой эстрогенов и играет важную роль в формировании многих клеточных эффектов диоксинов.

Кроме таких специфических последствий активации системы ДР, определены и другие механизмы формирования клеточных эффектов диоксиновых и педиоксиновых полихлорированных бифенилов, которые включают этапы, не зависящие от ДР. Например, вмешательство этих соединений в процессы клеточной передачи сигналов может быть опосредовано и их влиянием на системы вторичных мессенджеров — Ca^{2+} , инозитолтрифосфат и цАМФ.

Еще одним биохимическим механизмом формирования клеточных ответов на диоксины и другие стойкие органические загрязнители является повышение прооксидантного статуса клетки. Этот эффект может вызываться как опосредуемой ДР индукцией биосинтеза ферментов, способствующих развитию перекисного окисления, так и не зависящим от ДР окислением, например гидроксильированных метаболитов ПХБ в реактивные электрофильные семихиноны и хиноны.

Таким образом, молекулярные исследования структурно-функциональной организации системы ДР выявили ее принадлежность к особому классу систем клеточной передачи сигналов для генотропных гормонов и принадлежность белкового комп-

лекса ДР/ЯПДР к особому типу активируемых лигандами транскрипционных факторов. Выявлены, по меньшей мере, два основных механизма гормоноподобного вмешательства системы ДР в работу регуляторных систем клеток-мишеней и в процессы считывания наследственной информации. Они включают активацию протенинкиназного фосфорилирования и ключевых систем передачи сигналов ростовых факторов при трансформации цДРК, а также модуляцию активности и реактивности регуляторных элементов генома при связывании яДРК с ДЧЭ ДНК. Эти специфические молекулярные и биохимические события запускают сложные каскады развития клеточных эффектов диоксинов, которые включают нарушения пролиферации, дифференцировки и чувствительности клеток к нормальным регуляторам их жизнедеятельности, а также повышение нестабильности генома с активацией апоптоза и трансформации. Начальные молекулярные, биохимические и клеточные эффекты диоксинов инициируют развитие последующих этапов патогенеза диоксиновой интоксикации и создают биологическую основу для формирования разнообразных тканевых и системных последствий экспозиции.

Множественные эффекты у человека и животных. Исследования эффектов диоксинов и механизмов их формирования у человека и животных позволяют установить общебиологические закономерности и медико-биологические основы формирования системных отставов организма, выявить ожидаемые медицинские последствия экспозиции и оценить потенциальную опасность этих соединений для здоровья человека.

Чувствительность человека к диоксидам.

Функциональные компоненты системы ДР и специфические первичные молекулярные и биохимические эффекты диоксинов выявлены у людей в клетках-мишенях многих тканей организма. Исследования в культурах показали их высокую чувствительность к ТХДД, сходную с чувствительностью аналогичных эффектов у лабораторных животных.

Общетоксические эффекты. Высокая экспозиция животных диоксидами вызывает выраженные токсические реакции различных систем организма, приводит к патоморфологическим изменениям многих органов и тканей, развитию синдрома истощения и отсроченной летальности. Чувствительность животных к этим эффектам различается на многие порядки в зависимости от вида, линии, пола и возраста. У людей высокая экспозиция диоксидами и ДСЭ приводит к быстрому проявлению ряда остротоксических эффектов, кроме летального исхода, и инициирует постепенное развитие отдаленных последствий интоксикации.

Синдром истощения и летальность. Летальные дозы диоксинов, вызывающие синдром истощения и смерть от голода, различаются на многие порядки не только у разных видов (до 8000 раз), но и линий (до 300 раз) животных. Вместе с тем у различных видов животных наблюдается сходство клинической картины и общих токсикологических характеристик летальной экспозиции. Они включают: длительный латентный период и значительное индивидуальное варьирование сроков развития этого эффекта, эквитоксичность однократной и кумулятивной дозы, голод, истощение, гиподинамию и расстройства поведенческих реакций.

Люди, как и некоторые виды и линии животных, высокоустойчивы к летальным остротоксическим эффектам диоксинов, поскольку даже при чрезвычайно высоких уровнях экспозиции случаев быстрого смертельного отравления не зарегистрировано.

Патоморфологические изменения. Типичные патоморфологические признаки отравления диоксинами у различных видов животных включают: дистрофические изменения, некробиозы и некрозы клеток печени, почек, головного мозга, сердечной мышцы, эндокринных органов, а также атрофию лимфоидной ткани и геморрагию. Однако характер и степень выраженности этих изменений могут быть различными не только у разных видов, но и линий животных. В их основе лежат изменения пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток-мишеней, которые вызваны активацией системы ДР и зависят как от типа клеток и тканей, так и от гено- и фенотипа животных.

Гепатотоксичность. В зависимости от уровня экспозиции гепатотоксические эффекты диоксинов варьируют от обратимых изменений активности ферментов и функций печени до выраженных структурно-функциональных изменений этого органа с развитием некроза и гепатоканцерогенеза.

У экспонированных диоксинами людей изменения обычных клинико-биохимических характеристик состояния печени достаточно вариабельны и чаще всего наблюдаются при высоких уровнях воздействия. Так, краткосрочное повышение уровней сывороточных аминотрансфераз отмечено у наиболее экспонированных жителей г. Севезо (Италия) и рабочих химических предприятий в Германии и

США. Однако этот эффект не выявлен в умеренно экспонированной подгруппе рабочих этих предприятий или у жителей умеренно загрязненных диоксином районов США.

Нейротоксичность. Выраженные нейротоксические эффекты диоксинов у взрослых людей и животных обычно наблюдаются лишь при очень высоких уровнях экспозиции. У людей отмечены быстро проходящие, а в ряде случаев и долгоживущие изменения в центральной и периферической нервной системе, которые проявлялись в виде головных болей, бессонницы, повышенной раздражительности, депрессивных состояний, снижения либидо и энцефалопатий. Психиатрические обследования таких лиц выявляли в различной степени повышенную частоту симптомов тяжелого невроза, синдрома неврастении с депрессивным компонентом, а также синдромов депрессивных и псевдонейроастенических состояний. Механизмы формирования этих эффектов достаточно сложны и включают как структурно-функциональные изменения в ткани мозга, так и изменения метаболизма предшественника серотонина — триптофана в печени и аминокергических соединений в нервных клетках.

Токсичность в отношении репродукции. О связи высокой экспозиции диоксинами с выраженными аномалиями репродуктивной функции у взрослых людей сообщалось во многих ранних эпидемиологических исследованиях. Наиболее убедительные свидетельства токсических воздействий диоксинов на репродуктивную функцию получены у различных видов животных в условиях хронической экспозиции даже небольшими дозами ТХДД на ранних этапах онтогенеза. Они проявлялись в

морфологических изменений органов половой системы, нарушениях сперматогенеза, в ановуляции и нарушении циклов у женских особей, а также в устойчивом снижении плодовитости у перинатально экспонированных животных. Считается, что развивающаяся репродуктивная система является одной из самых чувствительных и физиологически значимых мишеней для диоксинов.

К настоящему времени накапливается все больше данных о высокой чувствительности к диоксинам не только женской, но и мужской репродуктивной функции. К таким эффектам можно отнести небольшие, но заметные сдвиги соотношения полов новорожденных в некоторых группах экспонированного населения. Так, повышение доли девочек в потомстве экспонированных отцов отмечено у жителей г. Севезо. Аналогичный эффект зарегистрирован и у рабочих производства диоксинсодержащих пестицидов в г. Уфа.

Диоксины не отвечают классическим критериям генотоксичности химиката. Вместе с тем они способствуют индукции сестринских хроматидных обменов и образованию микроядер в клетках человека и животных даже при низкодозовых воздействиях и являются мощными инициаторами химического канцерогенеза печени в двухстадийной модели.

Оценке канцерогенной активности диоксинов было посвящено множество исследований. К настоящему времени установлено, что они являются не только мощным промотором, но и полным трансвидовым, транслинейным и трансполовым многоцелевым канцерогеном.

Для выяснения механизмов генотоксического, про- и антиканцерогенного действия диоксинов ис-

следовались многие молекулярные и биохимические эффекты этих соединений. Среди них наибольшего внимания заслуживают возможности непрямого повреждения ДНК реактивными видами кислорода и катехоловыми метаболитами эстрогенов, которые образуются в результате индукции биосинтеза цитохромов 1А, а также эпигенетические механизмы дисрегуляции пролиферации и дифференцировки клеток.

Еще одним неспецифическим механизмом генотоксического воздействия диоксинов и других стойких органических загрязнителей, выражающегося в фрагментации ДНК, может быть свободно-радикальное разрушение и разрыв нитей хроматина в результате образования электрофильных семихинонов и хинонов из гидроксильированных метаболитов этих соединений. Так, увеличение индекса фрагментации ДНК выявлено в спермиях у бесплодных индусов и шведских рыбаков с повышенной диетной экспозицией полихлорированными бифенилами и другими стойкими органическими загрязнителями (Rignell-Hydbom et al., 2004). Вместе с тем все более очевидным механизмом реализации генотоксической и канцерогенной активности диоксинов становится прямая модуляция экспрессии ключевых регуляторов пролиферации и дифференцировки клеток гетеродимером ДР/ЯПДР.

В целом онкологические последствия воздействия диоксинов являются типичным примером канцерогенеза, опосредуемого рецептором в сложном взаимодействии с другими регуляторными системами клеток и внешними факторами.

Анализ репрезентативных эпидемиологических исследований рабочих химических предприятий в США и Германии выявил высокую зависи-

мость риска онкологических заболеваний от уровня и продолжительности экспозиции и значительный латентный период развития этих эффектов. Максимальная заболеваемость была обнаружена в подгруппах лиц с самой высокой и продолжительной экспозицией через 10—20 лет после воздействия. В таких подгруппах зарегистрировано значимое превышение смертности от всех видов рака и, особенно, от рака соединительной/мягкой ткани и дыхательных путей.

Обобщение результатов всех исследований онкологических последствий воздействия диоксинов позволило Международному агентству по исследованию рака в 1997 г. отнести их к канцерогенам высокой опасности для человека, возможно, с пороговым действием.

Иммунотоксичность. Иммунная система является одной из самых чувствительных мишеней для диоксинов. Даже у животных с многопорядковым различием в устойчивости к остротоксичным эффектам этих соединений (хомячки и мыши) отмечена сходная чувствительность иммунной системы к ГХДД.

Сложность взаимоотношений между различными компонентами иммунной системы и зависимость их функциональной активности от многих факторов затрудняют установление механизмов формирования иммуномодулирующих эффектов диоксинов. В целом наблюдается хорошая корреляция между иммунотоксичностью различных форм этих соединений и их связыванием с ДР в иммунокомпетентных клетках и тканях. Активация ДР играет большую роль и в таком важном механизме регуляции иммунного гомеостаза, как апоптоз, а так-

же в образовании иммунокомпетентных клеток с измененным поведением, функциями и чувствительностью к регуляторным факторам. Имеются данные и о непрямых механизмах системного влияния диоксинов на иммунитет, опосредованных, например, их воздействием на эндокринную систему организма и экспрессию системных иммуномодуляторов.

К иммунотоксическим эффектам диоксинов наиболее чувствительны дети. Эти эффекты, обусловленные нарушениями формирования иммунной системы в раннем онтогенезе, можно отнести к функциональным последствиям нарушений развития. Статистически значимые и зависящие от пола изменения субпопуляционного состава лимфоцитов недавно выявлены в крови у 10-месячных японских детей, подвергавшихся повышенной фоновой экспозицией диоксинами и другими стойкими органическими загрязнителями с молоком матерей (Nagayama et al., 2004).

Нарушения развития. Внутривутробная или лактационная экспозиция животных ГХДД приводит к формированию разнообразных аномалий развития, включающих дефекты развития репродуктивной системы, иммунологические дисфункции и тератогенность. Нарушения развития организма в раннем онтогенезе являются одними из наиболее чувствительных и медицински значимых последствий диоксиновой интоксикации. Проявления этих эффектов, определяющие многие аномалии репродуктивной функции, обычно подразделяют на 3 категории:

- 1) эмбриональная и перинатальная смертность, изменения роста и клинические признаки патологии в потомстве;

- 2) структурные пороки развития;
- 3) функциональные последствия нарушения развития различных систем организма.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИОКСИНОВОЙ ПАТОЛОГИИ ВО ВЬЕТНАМЕ

В ходе многолетней операции авиации США («Ranch Hand», 1962—1971 гг.) в различных регионах южного Вьетнама было распылено свыше 90 тыс. т гербицидных препаратов, содержащих от 366 до 750 кг 2,3,7,8-ТХДД. При этом использовалось несколько рецептур и в основном «Оранжевый агент» (ОА) — смесь *n*-бутиловых эфиров 2,4-ди — и 3,4,5-трихлорфеноксисукусных кислот, в которых содержание диоксина (ср. 13 ppm) в десятки раз превышало уровни этой технологической примеси в аналогичных препаратах сельскохозяйственного назначения. На обработанных ОА территориях сформировались очаги экоцидных химических катастроф, изменились привычные условия жизни растений, животных и местного населения.

Многочисленные случаи прямых контактов местного населения с ОА и обширное загрязнение районов его проживания диоксинами привели к формированию первичных медицинских последствий острой интоксикации и к постепенному развитию отдаленных медицинских последствий острой и хронической экспозиции.

Эти условия создали предпосылки для успешной разработки и апробации методологических основ оценки экосистемной опасности диоксинов для здоровья человека.

Высокое разнообразие различных форм жизни (биоразнообразие) и интенсивные взаимодействия различных видов в тропических биоценозах позволяют наиболее полно исследовать множественные пути биопереносов и биопревращений экотоксикантов в природной среде, а также видовые особенности и общебиологические закономерности формирования ответных и защитных реакций различных биосистем на экотоксиканты.

Высокая чувствительность и разнообразие долгоживущих откликов тропических экосистем на антропогенные воздействия позволяют:

- 1) исследовать основные закономерности и динамику развития экологических последствий загрязнения природной среды диоксинами;
- 2) проводить поиск чувствительных биологических индикаторов для оценки и предупреждения потенциально опасных для человека уровней экспозиции;
- 3) разрабатывать и апробировать методологию комплексной медико-экотоксикологической оценки и прогнозирования качества загрязненной окружающей среды.

С эпидемиологической точки зрения, успешной разработке методологий выявления, характеристики и идентификации медицинских последствий экосистемных воздействий диоксинов во Вьетнаме способствуют следующие обстоятельства:

- 1) высокие уровни экспозиции многочисленных групп не мигрирующего населения, отличающегося устойчивой медико-демографической структурой, консервативным образом жизни и трудовой деятельности;

- 2) высокая зависимость профессиональной деятельности и уровня жизни деревенского населения от природных биоресурсов и состояния окружающей среды;
- 3) относительно неизменные воздействия обычных местных факторов риска и этиопатогенетически значимых факторов;
- 4) устойчивость источников хронической экспозиции диоксинами в окружающей среде, достаточный период времени для формирования отдаленных медицинских последствий и возможность исследования эффектов у послевоенных поколений;
- 5) слабое вмешательство медицины в процессы формирования отдаленных медицинских последствий.

Многолетние исследования последствий применения ОА и загрязнение окружающей среды диоксином для здоровья населения Вьетнама выполняются большим интернациональным коллективом ученых Российско-Вьетнамского тропического научно-исследовательского и технологического центра (Вьетнам), Института проблем экологии и эволюции РАН, Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, Института экспериментальной медицины РАМН, Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова и многих других научно-исследовательских учреждений Российской Федерации.

В результате проведенных работ получены первостепенной важности данные о токсических эффектах диоксина.

Преращения диоксинов в окружающей среде. Химико-аналитические исследования содержа-

ния и изомерного состава диоксинов в различных матрицах во Вьетнаме позволили выявить ряд новых важных особенностей их превращений в окружающей среде. Они включают:

- длительное (свыше 30 лет) персистирование в окружающей среде, в продуктах питания и в организме у людей, проживающих на обработанных ОА территориях, а также у экспонированных ветеранов войны на севере Вьетнама;
- выраженную вертикальную и латеральную миграцию в почвах и перенос на большие расстояния с пылью и дождевыми потоками;
- заметное высвобождение при сжигании остатков обработанной растительности;
- образование квазиколлоидных растворов в почвах, обеспечивающее аномально высокую растворимость этих соединений в воде с повышением их биодоступности, миграционной и, возможно, биологической активности.

Эти наблюдения свидетельствуют о продолжающейся экспозиции диоксинами людей с историей прямых контактов с ОА и не только прошлого, но и текущего проживания на обработанных им территориях; длительной сохранности старых и формирования новых «вторичных» источников экспозиции в удаленных от мест обработки районах; возможности выявления и объективной характеристики уровней и источников прошлой и настоящей экспозиции населения диоксинами по текущим концентрациям и профилям этих соединений в объектах окружающей среды, продуктах питания и организме человека.

Наземные экосистемы. До начала 60-х гг. прошлого столетия влажные высоко ствольные тропические леса определяли облик наземных экосистем

равнинных территорий южного Вьетнама. Эти леса отличались сложной структурой и доминированием в верхнем подъярусе ценных древесных пород из сем. *Dipterocarpaceae*. Так, в формировании диптерокарпового леса участвовали свыше 400 видов древесных пород, 120—140 видов лиан, более 40 видов эпифитов, полуэпифитов и трав. Разнообразие древесных пород возрастало от верхнего к нижним подъярусам леса и достигало максимума на третьем и втором подуровнях.

Химическая война принципиально изменила облик и состав наземных экосистем. Масштабные разрушения лесов стали очевидными сразу же после применения фитотоксикантов. В короткий период времени принципиально изменился и облик природной среды в обработанных районах. Привычное гармоничное сочетание дикой тропической природы и сельскохозяйственных угодий сменилось быстрым образованием огромных безжизненных пустошей. Дождевая и ветровая эрозия быстро уничтожили плодородный слой почв и обнажили железистые пизолитовые конкреции, колонизированные монодоминантными ассоциациями сорняка *Imperata cylindrica*. Исследования закономерностей развития главных лесообразующих пород Вьетнама показали полное отсутствие условий для их естественного восстановления. За более чем 30-летний период после окончания войны на этих территориях не появились даже пионерские деревья. Разрушение привычной среды обитания животных значительно снизило их численность и биоразнообразие, привело к выраженным структурно-функциональным перестройкам их популяций в условиях устойчивого загрязнения природной среды диоксинами.

В целом результаты проведенных экологических и экотоксикологических исследований позволяют сделать следующие заключения.

1) Применение ОА и загрязнение окружающей среды диоксинами привело к новой, мало изученной разновидности экосистемных химических катастроф.

2) Диоксины стали неотъемлемой токсической составляющей различных компонентов природной среды и организма человека, которая регистрируется даже через 30—40 лет после применения ОА. При этом зоны опасного загрязнения распространяются из первичных очагов в не пострадавшие от химической войны районы.

3) Образование «квазиколлоидных растворов» диоксинов при их взаимодействии с некоторыми матрицами в окружающей среде повышает их водорастворимость, миграционную способность, биодоступность и опасность для различных биосистем.

4) В очагах первичного и вторичного загрязнения наземных и водных экосистем диоксинами снижаются численность и биологическое разнообразие видов, изменяются популяционные показатели и регистрируются некоторые экотоксические эффекты диоксинов.

5) Деградация экосистем и перестройки биогеоценозов на обработанных территориях сформировали новые химические, биологические, экологические и социальные факторы риска для здоровья населения.

6) Очевидные начальные последствия экоцидного воздействия военных гербицидов со временем нивелируются репаративными процессами, хозяйст-

венной деятельностью человека и через десятилетия регистрируются как объективная реальность системного угнетения и разрушения биоты в виде определенных картин отдаленных экологических последствий экспозиции.

Одно из концептуальных положений, следующих из полученных результатов, заключается в том, что *присутствующий в окружающей среде с модифицированными под ее влиянием физико-химическими свойствами диоксин способен воздействовать на человеческий организм прямо, а также опосредованно через нарушенные им же экосистемы.* Вследствие этого развивающиеся токсические эффекты могут существенным образом отличаться от таковых, полученных в эксперименте, когда лабораторным животным предьявляется химически чистый диоксин «из пробирки».

Чтобы подчеркнуть указанные различия, в своих публикациях наш исследовательский коллектив использует термин «экосистемный диоксинсодержащий экотоксикологический фактор» (ЭДЭФ). В данной работе в том же самом смысле я говорю о «диоксине — загрязнителе окружающей среды». Экосистемный характер действия диоксина подчеркнут мною и названием настоящего доклада.

Характеристика экспозиции населения. Одной из ключевых и наиболее сложных задач исследования отдаленных медицинских последствий является разработка эпидемиологически приемлемых методов характеристики прямой экспозиции диоксинсодержащими химикатами и хронических воздействий диоксинов. Для характеристики отдаленной прямой экспозиции ОА и хронического воздействия диоксина была применена специально

разработанная методология феноменологического подхода.

Его суть состоит в типологическом исследовании наблюдаемых (а не прогнозируемых или предполагаемых) отношений между ситуационно, токсикологически, биологически и/или физиологически сопряженными компонентами комплексных воздействий диоксина и других факторов среды обитания человека и системных изменений состояния здоровья. Феноменологический подход позволяет оценить и охарактеризовать фактическую медицинскую значимость реальных уровней и условий для исследуемых показателей здоровья на уровне популяции и индивидуума в каждой конкретной ситуации.

Характеристика медицинских последствий.

Разработка эпидемиологически приемлемых способов характеристики экспозиции позволила перейти к решению задач выявления, характеристики и идентификации отдаленных медицинских последствий.

Клинические, инструментальные, лабораторные и специальные исследования были проведены в различных половозрастных когортах населения, разделенных на группы риска экспозиции диоксином (проживающие в незагрязненных населенных пунктах и не имевших ранее контакта с ОА или диоксином — контрольные группы; имевшие острое поражение ОА, но в последующем проживающие на «чистых» территориях; имевшие острый контакт с ОА и проживающие в загрязненных диоксином деревнях).

Всего в процессе проведенной работы обследовано более 10 тысяч взрослого населения и около тысячи детей в северном и южном Вьетнаме.

В докладе представлены фрагменты полученных данных, которые достаточно отчетливо характеризуют некоторые проявления отдаленных медицинских последствий острого и хронического действия диоксида. Установленная достоверная причинно-следственная связь нарушений здоровья с экспозицией диоксином позволила определить совокупность выявленных патологических состояний как *диоксиновую патологию*.

Итак, *диоксиновая патология* — это совокупность патологических состояний от достаточно специфических проявлений в виде поражений кожных покровов (хлоракне), неходжкинской лимфомы, саркомы мягких тканей и др. до широкого спектра заболеваний различных органов и систем с достоверно установленной причинной связью с острым либо хроническим воздействием *диоксида*.

Изменения в иммунной системе организма.

Объективные свидетельства изменений иммунного статуса у экспонированных лиц получены при сравнительном клинико-иммунологическом исследовании практически здоровых мужчин из различных групп риска экспозиции. Были определены показатели клеточного и гуморального иммунитета, а также факторы неспецифической резистентности организма.

Показатели клеточного иммунитета включали характеристики уровней и функционального состояния:

- Т-лимфоцитов и их ответ спонтанного «образования розеток» с эритроцитами овцы;
- Тх- и Тс-субпопуляций Т-лимфоцитов (теофилиновый тест);
- иммунорегуляторного индекса (Тх/Тс);

— индекса чувствительности к иммуномодуляторам (левамизоловый тест).

Показатели гуморального иммунитета получены путем определения:

- концентрации В-лимфоцитов и их ответа спонтанного «образования розеток» с эритроцитами мыши;
- уровней иммуноглобулинов А, М и G (спектрофотометрия-нефелометрия);
- концентрации циркулирующих иммунных комплексов и их термостабильной фракции (спектрофотометрический метод).

Для оценки неспецифической резистентности организма измерялись активность спонтанного и стимулированного окисления нитросинего тетразолиевого красителя нейтрофилами (НСТ-тест), а также активность фагоцитоза нейтрофилов с частицами латекса.

Анализ полученных данных показал, что для пациентов из групп риска экспозиции диоксином характерно (по сравнению с группой людей из «чистой» деревни) увеличение содержания лейкоцитов, абсолютного содержания лимфоцитов и нейтрофилов. При сравнении значений показателя *процентное содержание Т-лимфоцитов* не выявлено достоверных различий у пациентов с различной вероятностью развития эффекта отдаленных медицинских последствий. Отмечается лишь тенденция к повышению его значений в группах экспонированных лиц. Вместе с тем оценка частот встречаемости пациентов с определенными значениями содержания Т-лимфоцитов выявила снижение доли лиц с пониженным содержанием Т-лимфоцитов и увеличение доли лиц с более высокими значениями

этого показателя в группах риска экспозиции ОА и диоксином.

Анализ частот встречаемости лиц с определенными диапазонами значений этих показателей позволяет говорить о двукратном увеличении процента людей с максимальным содержанием Т-хелперов и о снижении доли пациентов с высоким содержанием Т-супрессоров в экспонированных группах. Выявлено статистически значимое увеличение иммунорегуляторного индекса в группе риска по сравнению с контрольной группой. Следует отметить и увеличение процента лиц со значениями иммунорегуляторного индекса <1.0 в группах риска по сравнению с контрольной группой. Кроме того, было установлено, что рассмотренные выше эффекты становятся более значимыми в случае дифференцировки пациентов по возрастным подгруппам (31—40 лет и 41—50 лет).

Результаты исследования фагоцитарной функции и функциональной активности нейтрофилов позволяют отметить прогрессирующее снижение фагоцитарного индекса с повышением риска экспозиции. При исследовании характеристик гуморального иммунитета установлено достоверное увеличение абсолютного содержания В-лимфоцитов в экспонированных группах населения.

Статистический анализ уровней сывороточных иммуноглобулинов в группах риска выявил тенденцию к увеличению концентрации иммуноглобулина М с повышением риска экспозиции (1.55 ± 0.36 ; 1.74 ± 0.15 ; 1.84 ± 0.16 г/л). При этом наблюдалось почти двукратное увеличение процента лиц с максимальными значениями этого показателя. Концентрации иммуноглобулинов А и G оказались со-

поставимыми во всех трех группах риска экспозиции.

В целом для картины клеточных изменений иммунитета у клинически здоровых экспонированных пациентов были характерны: лейкоцитоз, увеличение абсолютного содержания Т-лимфоцитов, увеличение доли лиц с высоким содержанием Т-хелперов, с низким содержанием Т-супрессоров и значениями иммунорегуляторного индекса (<1.0), а также нейтрофилез, сопровождающийся повышением микрообидной и снижением фагоцитарной активности этих клеток.

Особенности гуморального иммунитета и неспецифической защиты организма в этих группах населения характеризуются В-лимфоцитозом, повышением уровней циркулирующих иммунных комплексов и их термостабильной фракции.

Эколого-генетические эффекты. Проводимые нами эколого-генетические исследования были направлены на получение фактических данных о вероятных причинах возникновения и развития отдаленных медицинских последствий; механизмах различий в индивидуальной чувствительности людей к индуцирующим воздействиям; особенностях последующих реакций, участвующих в формировании и развитии диоксиновой патологии. Для решения этих научных задач использовали специализированные, в том числе и специально разработанные эпидемиологические, медико-генетические, цитоморфологические и цитогенетические методы исследований.

Изменения репродуктивной функции оценивали методами сравнительного эпидемиологического анализа с использованием генеалогических данных,

полученных среди когортных выборок из семей с патологией детородной функции. Цитогенетический анализ проводили на разных типах клеток различных органов и тканей человека. В качестве показателей сдвигов клеточного гомеостаза в группах риска экспозиции ОА и/или диоксином рассматривали качественные и количественные характеристики хромосомного аппарата и клеточных реакций. Показателями интенсивности экзогенного воздействия считали долю от спонтанного уровня СХО, обусловленную в основном влиянием внешнесредовых факторов, т. е. *внешнесредовые СХО* (вСХО), а также долю клеток с высоким числом хроматидных обменов (КВЧО). Принципиальная разница между группами риска экспозиции выявлена именно по уровню вСХО.

Доля обусловленных внешнесредовыми факторами СХО в двух группах риска экспозиции составила соответственно 41.45 ± 2.37 и 26.78 ± 2.78 % ($p < 0.001$). В контрольной группе эта доля не превышала 20 %, поэтому можно говорить о продолжающемся воздействии диоксина в качестве загрязнителя окружающей среды на системы поддержания стабильности генетических структур. Повышенная лабильность этих показателей у не попавших под прямое влияние ОА жителей загрязненного района подтверждает биологическую активность ЭДЭФ в качестве потенциального промотора мутагенных и/или канцерогенных процессов в организме.

У обследованных нами во Вьетнаме людей в зависимости от степени экспозиции принципиально изменяются профили субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Оценка вероятного участия хромосомных нарушений в этих процессах выявила изме-

нения степени и направленности связей показателей иммунитета на момент забора крови с перестройками хромосомного аппарата лимфоцитов.

Так, если в контрольной группе наблюдалась положительная корреляция между частотой спонтанных СХО и процентным содержанием всех Т-клеток и Т-хелперов, то у людей из загрязненного района эта связь не только ослаблялась, но и менялась на ассоциацию с процентным содержанием Т-супрессоров.

Таким образом, показано, что комплекс факторов среды обитания, содержащих диоксины, способен изменять внутри- и межклеточные взаимодействия, нарушать стабильность наследственных структур. Это проявляется возрастанием доли внешнесредовых СХО и является, скорее всего, следствием увеличения числа первичных повреждений ДНК. Наиболее вероятно, что в основе такой повреждаемости ДНК могут быть индуцируемые диоксинами конформационные изменения структуры нуклеопротеидного комплекса, повышающие его восприимчивость к воздействию других неблагоприятных факторов.

Микроядерный тест и ядерно-морфологический анализ эпителиоцитов. В результате исследований с вовлечением анализа клеток различной локализации показаны цитогенетические и морфологические изменения эпителиоцитов у экспонированных ветеранов войны и жителей загрязненных диоксинами территорий на юге Вьетнама. Присутствие микроядерных структур, морфологические дефекты ядра (перфорация, вакуолизация, кариорексис, пикноз и т. п.), диспластические изменения клеточного материала свидетельствуют о дизадап-

тационных и функциональных нарушениях слизистых оболочек, снижении их защитных механизмов. Это подтверждается повышенной встречаемостью у экспонированных людей симптомов воспалительных заболеваний слизистых оболочек, с большей выраженностью хронических процессов, а также корреляцией наблюдаемых клеточных изменений со снижением иммунитета и другими системными соматическими нарушениями и заболеваниями.

Ядерно-морфологические изменения, дестабилизация и перестройки хромосомного аппарата коррелируют с уровнем экспозиции, возникновением и развитием отдаленных медицинских последствий экспозиции. Очевидно, что постоянное присутствие диоксина в среде обитания и в организме жителей загрязненных территорий способствует истощению энергетических и других резервных возможностей клеток, в том числе за счет дестабилизации и разрушения хромосомных структур, повышения их доступности для модифицирующих факторов.

Хорошая корреляция между показателями дестабилизации генетического аппарата, нарушений ядерных структур и наблюдаемыми изменениями в других тканях, органах и системах позволяет рассматривать эколого-генетические последствия воздействия диоксинов на организм человека как составную часть многоуровневых изменений гомеостаза. Это подтверждает наше заключение о вероятности возникновения нарушений в ростковых клетках различных тканей (Roumak et al., 1994), которые, с большой вероятностью, могут сохраняться и при дальнейшей дифференцировке клеток. Такие нарушения способны не только приводить к аномалиям в работе различных систем и органов, способ-

ствовать общей дизадаптации организма, но и вызывать нарушения дифференцировки и пролиферации тканей, способствовать канцерогенным процессам в организме людей, проживающих на загрязненной территории. Подобные эффекты, безусловно, могут оказывать влияние на функциональные особенности и состояние тканей и систем материнского организма, что может приводить к функциональным нарушениям и ослаблению здоровья рождающегося поколения, способствуя генетико-демографическим изменениям среди населения.

На основании цитогенетического и ядерно-морфологического анализа клеток разных ростков можно сделать вывод о формировании у экспонированных диоксином людей поломок на субклеточном, хромосомном и субхромосомном уровнях. С точки зрения медико-биологических последствий, значимость таких аномалий несомненна, так как именно они могут быть в основе медико-генетических и канцерогенных эффектов.

Нарушения репродуктивной функции. Анализ экотоксикологической ситуации в сельских районах после применения ОА позволил предположить, что именно во Вьетнаме легче всего выявить вероятность таких системных нарушений у человека, как нарушения репродуктивной функции. Это связано с достаточно крупными размерами популяции, подвергавшейся воздействию диоксинов и все еще имеющей достаточно высокие их уровни в тканях, а также с длительным периодом, прошедшим после загрязнения отдельных районов Вьетнама. При этом северные районы страны предоставляют исследователям возможность достаточно широкого выбора контрольной популяции с низким уровнем

диоксинов в тканях. Аналогичные группы сравнения могли быть найдены и в ряде мест южного Вьетнама.

Очевидно, что при эпидемиологических обследованиях населения загрязненных регионов особое внимание следует уделять изучению частоты встречаемости патологических исходов репродуктивной функции — таких как спонтанные аборт, мертворождения и рождение детей с пороками развития.

Число беременностей в среднем на одну женщину во вьетнамской деревне до последнего времени оставалось достаточно высоким. Несмотря на тенденции к снижению этот показатель все еще составляет 5—6 беременностей в возрасте 35—40 лет и до 8—10 за весь репродуктивный период, что дает возможность получить достаточно представительные выборки при анализе жителей одной деревни.

Как было установлено, спектр нарушений репродуктивной функции оказался сходным в загрязненных диоксином и незагрязненных диоксинами населенных пунктах. Специфических типов поражений выявлено не было, однако наблюдались различия в целом — между контрольным и загрязненным районом. В загрязненной деревне выявлено увеличение частоты встречаемости семей с патологией репродуктивной функции, возрастание числа спонтанных абортов и мертворождений, а также отмечена тенденция увеличения числа детей с пороками развития. Стратификация показателей по возрастным группам позволила установить большую значимость этих изменений у молодых женщин и у тех, кто имеет контакт лишь с диоксином-загрязнителем за счет проживания на загрязненной территории.

В обработанном ОА районе были отмечены снижение процента женщин с нормальным физиологическим циклом, нарушения регулярности менструаций, высокая частота встречаемости неспецифических гинекологических заболеваний, хроническое течение воспалительных заболеваний. С ростом экспозиции в группах риска наблюдается и ухудшение общего состояния здоровья женщин.

Исследования последнего времени были направлены на выяснение вероятных причинно-следственных связей отдаленных медицинских последствий, наблюдаемых на загрязненных диоксинами территориях, с наследственными особенностями населения этих территорий, которые способствуют проявлению эколого-генетических последствий экспозиции диоксинами. В качестве возможных индикаторов нарушения процессов эмбрионального развития в результате воздействия диоксинов рассматривали встречаемость показателей *врожденных пороков развития* (ВПР) и *врожденных морфогенетических вариантов* (ВМГВ). Специально разработанные и адаптированные к использованию во Вьетнаме анкеты и медицинские карты ребенка позволили собрать материалы для оценки экотоксикологической ситуации на обследованных территориях, провести сравнительный анализ показателей здоровья детей и их родителей.

Следует заметить, что исследования фенотипических особенностей послевоенных поколений населения загрязненного района выполнены через 30 лет после завершения химических обработок территории. В загрязненной деревне за это время появилось много мигрантов из северных районов Вьетнама. Медико-генетические исследования свя-

ше 600 семей продемонстрировали достаточно высокий процент приезжего населения. Вместе с тем большая часть населения относится к национальности *кин* (или *вьеты*). Все последующие материалы рассматривались с поправкой на национальность — медико-генетические данные и приведенные результаты анализа фенотипа касаются только семей вьетов.

Учет ВМГВ — достаточно новый, современный подход к анализу изменений, происходящих в популяциях (Бочков и др., 1994; Ревазова и др., 2001; Жученко и др., 2004, 2006). ВМГВ или малые аномалии развития возникают как следствие небольшого нарушения морфогенеза (развития тканей и органов) в процессе эмбрионального развития ребенка. Нарушение может быть либо генетического характера — за счет унаследованных мутаций, либо эмбриогенетической природы — за счет тератогенного повреждения клеток в процессе внутриутробного развития. ВМГВ — это, как правило, стойкие морфологические изменения органа, его части или части тела, которые выходят за пределы нормальных вариаций половозрастных границ или находящихся у крайних границ вариации его нормального строения, не нарушающие функции органа (Жученко и др., 2006).

Эпидемиологические, фенотипические и клинические исследования были проведены в 2002—2004 гг. в деревнях Бинь Ми (загрязненный район) и Чань Ми (контрольный район). Всего в двух деревнях было обследовано 945 детей в возрасте 3—11 лет. Известно, что у здоровых детей старше 3 лет можно учитывать свыше 80 основных ВМГВ на черепе, туловище и конечностях с дальнейшим опре-

делением частоты их встречаемости, а также распределения детей по числу ВМГВ. Выяснилось, что большинство предлагаемых к учету малых аномалий развития достаточно четко диагностируется у обследуемых детей во Вьетнаме.

Полные карты фенотипа в 2003 г. были получены для 940 детей из двух деревень. В деревне Бинь Ми на наличие ВМГВ обследовано 504 ребенка, в деревне Чань Ми — 436. Анализ фенотипических особенностей детей продемонстрировал повышенную частоту встречаемости малых аномалий развития (ВМГВ) среди обеих детских когорт, превышающую средние показатели, регистрируемые в других выборках. Кроме того, статистически значимые особенности распределения ВМГВ в двух населенных пунктах, различающихся по истории загрязнения диоксинами, позволяют предполагать и выделять в качестве одной из возможных причин этого события изменения реактивности развивающегося организма в ответ на воздействия присутствующих в окружающей среде дополнительных факторов риска. Внесенная при дальнейшем анализе фенотипа поправка на национальные особенности выборки позволила выявить значимые различия по уровню средних суммарных показателей ВМГВ между группами детей из двух деревень. Аналогичную связь среднего уровня ВМГВ с ухудшением среды обитания за счет присутствия диоксинов наблюдали при обследовании населения г. Чапавеска (Ревазова и др., 2001; Ревич и др., 2002).

Инфекционная заболеваемость. О медицинской значимости устойчивого повышения чувствительности людей к патогенам после воздействий диоксинов в целом и скрытых изменений иммунного

гомеостаза, в частности, свидетельствует возрастание частоты инфекционных заболеваний дыхательной системы у экспонированных крестьян южного Вьетнама в эпидемические периоды. Аналогичное превышение распространенности частых острых респираторных заболеваний в группе лиц с историей отдаленной прямой экспозиции ОА было выявлено и у северовьетнамских ветеранов, проживавших после войны на непострадавшей от химической войны территории. Дальнейшая стратификация обследованных групп населения по истории воздействия обычных факторов риска (возраст, питание, курение, прошлые заболевания малярией) показала ведущую роль экспозиции ОА.

Диоксиновая патология и ухудшение качества жизни. Эпидемиологические и клинические исследования выявили разнообразные нарушения здоровья и гомеостаза, связанные с экспозицией диоксином, в различных группах населения Вьетнама. Установлено, что, кроме повышения специфической и неспецифической заболеваемости, основные потери здоровья у экспонированных индивидуумов обусловлены разнообразными субклиническими полиморфными патологиями. Они характеризуются стойкими расстройством и дисфункциями различных систем организма (сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная, нервная, эндокринная, иммунная, мочевыделительная, костно-мышечная и репродуктивная) и целым рядом специфических многоуровневых нарушений гомеостаза.

Широкая распространенность именно таких составляющих отдаленных медицинских последствий должна вносить основной вклад в потери здоровья и качества жизни экспонированного диоксином

населения Вьетнама. Действительно, распространенность небольшого числа тяжелых редких заболеваний, которые связаны с воздействием диоксинсодержащих гербицидов, составляет от 2 до 50 случаев на 100 000 населения в общей популяции. Вместе с тем у вьетнамских крестьян даже текущая частота встречаемости симптомов и признаков патологических состояний различных систем организма, связанных с экспозицией диоксином, достигает нескольких десятков процентов при значимых величинах отношений шансов от 1.5 до 6.

Регистрируемые в настоящее время потери здоровья экспонированных ОА/диоксином-загрязнителем взрослых вьетнамцев от различной соматической патологии могут в десятки раз превышать потери, вызванные традиционно выявляемыми редкими преимущественно онкологическими заболеваниями. Соответственно высокая медицинская значимость всего комплекса разнообразных медицинских последствий развития диоксиновой патологии требует разработки особых подходов к получению социально ориентированных оценок ее вклада в ухудшение качества жизни населения при воздействиях диоксинов.

Наш коллектив показал возможность решения этой задачи, используя концепции и методологии оценки состояния здоровья, как основного элемента высокого качества жизни (ЕВРО ВОЗ, 1993). Количественная оценка потерь здоровья и качества жизни экспонированного ОА/диоксином населения Вьетнама от всех видов соматической патологии проведена нами на основе модифицированного вычисления индекса статуса здоровья в величинах количества человеко-лет благополучной жизни. Этот

метод позволяет определить ожидаемую продолжительность благополучной жизни на основе «качественной шкалы благополучия»; классов функционального состояния организма; симптомов и признаков, характеризующих субъективное здоровье, и весовых коэффициентов, которые отражают их относительную медико-социальную значимость.

Приведенный анализ показал, что экспозиция диоксином привела к значительным потерям здоровья и качества жизни населения Вьетнама. В среднем экспонированные люди теряют от 1 до 1.4 года благополучной жизни за каждые прожитые 10 лет. Если учесть, что только от прямых контактов с высокими фитотоксикантами во Вьетнаме пострадало свыше 4 млн человек, то общие потери здоровья даже в настоящее время, особенно от субклинических патологий, могут быть достаточно велики. Потери здоровья экспонированного населения Вьетнама только от субклинических соматических патологий, даже при текущем уровне их распространенности, составляют не менее 94 лет благополучной жизни за 1 календарный год на каждую 1000 человек населения (Антошок, 1995; Антошок и др., 1997).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение современного состояния проблемы «Диоксины и здоровье человека» в сочетании с многолетними исследованиями медицинских и экологических последствий применения ОА во Вьетнаме позволили выявить и охарактеризовать основные опасности, которые несет здоровью человека загрязнение окружающей среды диоксинами.

Опасность диоксинов для здоровья человека определяется их принадлежностью к особому классу высокотоксичных персистентных политропных гормоноподобных дисрегуляторных и дизадаптогенных суперэкоотоксикантов. Результаты комплексных многоуровневых экотоксикологических, эколого-эпидемиологических, эколого-генетических, клинических и клинико-лабораторных исследований представительных выборок различных половозрастных когорт крестьян и ветеранов войны во Вьетнаме показали высокую медицинскую и социальную значимость прямых контактов населения с ОА/диоксинами и/или проживания на обработанных им территориях, как для военного, так и для первых послевоенных поколений. Впервые получены всесторонние характеристики множественных полиморф-

ных изменений состояния здоровья и гомеостаза у экспонированного населения.

Существующее несоответствие традиционных методологий оценки и прогнозирования фактической опасности диоксинов для здоровья человека в реальных ситуациях потребовало разработки, обоснования и апробации более адекватных подходов к решению этих задач. Проведенные фундаментальные и научно-практические исследования позволили сформировать новые подходы к решению проблемы. Они включают:

- исследование диагностируемых медицинских последствий воздействия диоксинов как новой самостоятельной нозологии — диоксиновой патологии, представляющей совокупность этиопатогенетически общих функциональных, клинических и морфологических ответов различных систем организма на экспозицию;
- концепцию экосистемной опасности диоксинов и понятие «диоксин-загрязнитель» для характеристики комплексного воздействия суперэкоотоксикантов с этиопатогенетически значимыми токсикологическими, экологическими, медико-биологическими и медико-социальными слагаемыми данной экотоксикологической ситуации;
- методологию феноменологического подхода к системному типологическому анализу комплексных диоксинсодержащих воздействий окружающей среды и множественных полиморфных ответов организма, наблюдаемых в данной ситуации;
- концепцию индивидуального риска и алгоритмы выявления, характеристики и идентифика-

ции соматических и эколого-генетических последствий диоксиновой интоксикации на уровне популяции и индивидуума.

Эти научные положения дают возможность:

- проводить оценку и прогнозирование фактической опасности диоксинов и диоксинсодержащих экотоксикантов для здоровья человека на уровне популяции и индивидуума;
- вести поиск эффективных средств и способов защиты окружающей среды и здоровья населения от этих соединений и других политропных суперэкоотоксикантов;
- создают предпосылки для успешной реализации государственных программ по обеспечению химической, экологической и биологической безопасности населения.

Проведенные исследования показали, что предлагаемая методология исследований диоксиновой патологии открывает перспективы изучения здоровья каждого индивидуума, оценки состояния здоровья населения конкретного региона, проведения сравнительного анализа здоровья в динамике поколений, определения путей профилактики, предупреждения и минимизации медицинских последствий экспозиции населения диоксинами. Успешная многолетняя апробация этой методологии во Вьетнаме открыла перспективы создания целевых профилактических и терапевтических мероприятий по защите здоровья человека от диоксинов на всех стадиях развития диоксиновой патологии.

Завершая выступление, хотел бы сказать о своей сердечной признательности моим дорогим друзьям и коллегам — профессору В. С. Румаку, д.б.н.

С. П. Познякову, д.б.н. Н. В. Умновой, к.м.н.
В. В. Антониюку, к.м.н. А. В. Епифанцеву, к.б.н.
А. Н. Кузнецову, к.м.н. Д. Ю. Лазаренко, к.б.н. Нгу-
ен Куок Ану, к.б.н. Хоанг Ань Туэт, к.т.н. Чинь
Куок Кханю за большое счастье многие годы вместе
трудиться над решением рассматриваемой в докла-
де проблемы.