

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

The book is published by the financial support
of The Russian fund for Basic Research
in according with the project 05-03-46010

Reviewers: *B.I.Kolupaev*, D. Sc. (Biology), professor MarSU;
G.S.Martin, D. Sc. (Agriculture), professor MarSU

Recommended for publishing by the Editing counsel of MarSU

Ivshin V.P., Polushin R.V.

Dioxin and dioxin-like compounds: paths of formation, properties and methods of degradation. 2nd revised and enlarged edition: Monograph / Mari State University; V.P.Ivshin, R.V.Polushin. – Yoshkar-Ola, 2005. – 320 p.

ISBN 5-94808-178-8

The monograph is a re-issue of the book published by Mari State University in 2004. The book is added new data and has been revised.

In the present monograph the literary data in accordance with revealing the ways of formation of broadly dispersed and well-known dioxin-like toxicants, several methods of mass analysis in environmental samples, the study of their distribution from sources to objects of alive and lifeless nature, searching for the ways of deactivation of toxicants and study of biochemical mechanisms of toxic action are systematized. In measly small concentrations multiple halogen-containing dioxin-like toxicants capable to striking all forms of alive matter from bacteria to the warm-blooded. Being inevitable by-products of different technological and natural processes, they present a serious danger for human welfare and environment.

The book is recommended for professors, postgraduates and students of universities.

ISBN 5-94808-178-8

© Ivshin V.P., Polushin R.V., 2005
© Mari State University, 2005

Настоящая книга посвящена полигалогенированным дибензо-*n*-диоксинам и родственным им соединениям. Эти вещества, принадлежа к категории супертоксикантов, особо опасных загрязнителей, обладают устойчивостью к химической, биологической и фотолитической деструкции. Не отличаясь по острой токсичности от веществ 1-го класса опасности, диоксины при снижении концентрации действующего на организм вещества не становятся безвредными. Даже при снижении концентрации в 1000 раз от летальной дозы диоксины и родственные им соединения вызывают целую гамму токсических эффектов, видимыми из которых являются резкое снижение веса тела и тяжелое поражение кожи – хлоракне.

Уменьшение диоксиновой нагрузки еще в 1000 раз дает дозу «приемлемого риска» онкозаболеваний, что сравнимо с вероятностью раковых поражений работников хлороорганических производств. Дальнейшее уменьшение дозы – отвечающее фоновому воздействию на население – не гарантирует полной безопасности, вследствие небольшого коэффициента запаса, который отделяет человека от риска получить злободневное.

В той или иной степени низкоуровневому воздействию су-пертоксикантов подвержено все население планеты.

По вопросам, связанным с этими химическими соединениями, существует обширная литература, насчитывающая несколько тысяч наименований. На русском языке издан ряд монографий [1-7], где подробно освещаются характеристики диоксиноподобных соединений и описана техника мониторинга. В отечественной периодической печати имеется ряд превосходных обзоров по методам получения и химическим свойствам [8], аналитическим аспектам [9-11], токсическим эффектам [9, 12, 13] полихлорированных ксенобиотиков типа диоксина, однако основной объем публикаций по указанной проблеме находится за рубежом и практически не доступен отечественному массовому читателю, например [14]. Из источников публикаций в глобальной сети Internet можно выделить официальный сайт Агентства по защите окружающей среды США, где регулярно публикуются обширные доклады и обзорные работы [15, 16] практически по всем аспектам диоксиновой проблемы. Кроме того, хотелось бы отметить наличие огромного количества свободно распространяемых рефератов в базах данных сети ToxNet [17], а также рефератов и журнальных статей в базах данных ChemWeb

Belstein [18] и на сайте издательства Wiley Interscience [19].
Весьма полезными электронными ресурсами Internet являются официальные сайты ООН [20], Агентства по токсическим веществам и регистрации заболеваний (США) [21], а также информационные системы Агентства по охране окружающей среды США [22-23].

В монографии мы сочли целесообразным осветить те аспекты диоксиновой проблемы, которые не нашли достаточного отражения в отечественной литературе, а также опубликованы в зарубежной печати или являются малодоступными. Это касается характеристик путей образования диоксиноподобных супертоксикантов в действующих технологических процессах, новых методов массового анализа супертоксикантов в объектах окружающей среды, распределения ксенобиотиков в окружающей природной среде и организмах человека и животных, а также биохимических аспектах токсического воздействия этих веществ.

Список использованных источников

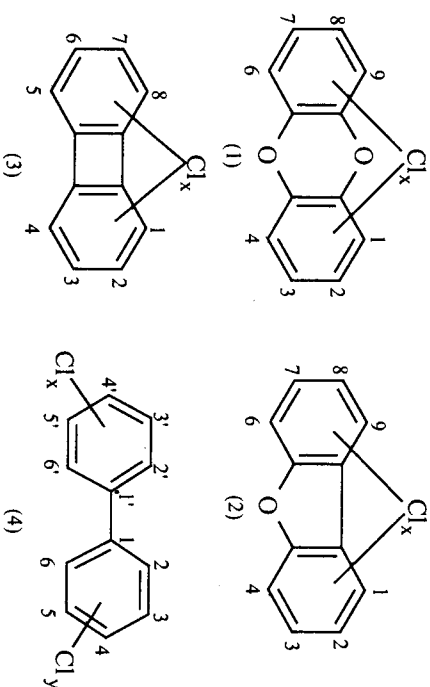
1. Федоров, Л.А. Диоксины как экологическая опасность: ретроспектива и перспектива / Л.А.Федоров. – М.: Наука, 1993. – 266 с.
2. Маршалл, В. Основные опасности химических производств / В.Маршалл: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 672 с.
3. Фелленберг, Г. Загрязнение природной среды: Введение в экологическую химию / Г.Фелленберг. – М.: Мир, 1997. – 232 с.
4. Экологическая химия. Основы и концепции: Учеб. Пер. с нем. / Под ред. Ф.Корте. – М.: Мир, 1997. – 396 с.
5. Малистренко, В.Н. Эколого-аналитический мониторинг супертоксикантов / В.Н.Малистренко, Р.З.Хамитов, Г.К.Будников. – М.: Химия, 1996. – 319 с.
6. Федоров, Л.А. Необъявленная химическая война в России: политика против экологии / Л.А.Федоров. – М.: Наука, 1995. – 303 с.
7. Hazardous Substances Series: Dioxins. 2002 OSPAR Background Document on Dioxins / OSPAR Commission. – Oslo, Paris: OSPAR Commission, 2002. – 50 p.
8. Кунцевич, А.Д. Методы синтеза, химические свойства и оценка опасности / А.Д.Кунцевич, И.Ф.Головков, В.Р.Рембовский // Успехи химии. – 1996. – Т. 65, №1. – С. 29-42.
9. Федоров, Л.А. Диоксины: химико-аналитические аспекты проблемы / Л.А.Федоров, В.Ф.Маседов // Успехи химии. – 1990. – Т. 59. – №11. – С. 1818-1866.
10. Прокофьев, А.К. Определение полихлорированных дибензо-п-диоксидов, дибензофуранов, бифенилов и хлорсодержащих пестицидов в объектах окружающей среды / А.К.Прокофьев // Успехи химии. – 1990. – Т. 59, №11. – С. 1799-1817.
11. Гудисов, Б.В. Газохроматографическая и хромато-масс-спектрометрическая идентификация галогеносодержащих органических соединений /

Б.В.Гудисов, И.Г.Зенкевич, А.А.Родин // Успехи химии. – 1989. – Т. 58. – №9. – С. 1409-1428.

12. Кунцевич, А.Д. Систематизация и оценка степени риска супертоксикантов / А.Д.Кунцевич // Успехи химии. – 1991. – Т. 60. – №3. – С. 530-535.
13. Коломиец, А.Ф. Полихлоридные ксенобиотики / А.Ф.Коломиец // Успехи химии. – 1991. – Т. 60. – №3. – С. 536-544.
14. Dioxins and Health / Edited by A.Schecter, T.A.Gasiewicz. – Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2003. – 952 p.
15. Toxicological profile for Chlorinated Dibenzo-p-dioxins // <http://www.atstddc.gov/toxprofiles/tr104.pdf>. – 2004. – Янв.
16. Exposure and Human Health Reassessment of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and Related Compounds // <http://www.epa.gov/lscsa/pdfs/dioxin/>. – 2002. – Авг.
17. ToxNet // <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>. – 2004. – Янв.
18. ChemWeb Belstein // <http://www.chemweb.com/databases>. – 2004. – Янв.
19. Wiley Interscience Article Abstract // <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/search>. – 2004. – Янв.
20. UN Environment and Human Settlement Division // <http://unesco.org/env>. – 2004. – Июнь.
21. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (USA) // <http://www.atstddc.gov>. – 2004. – Июнь.
22. Environmental Protection Agency (USA), Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances // <http://www.epa.gov/internet/orpts>. – 2004. – Янв.
23. Environmental Protection Agency (USA), Integrated Risk Information System // <http://www.epa.gov/iris>. – 2004. – Янв.

Глава 1. ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

Диоксины – обобщенное название большой группы homo- и изомеров полихлор-, полибром- и смешанных полибромхлор-производных дибензо-*n*-диоксина (1) и дибензофурана (2). В свою очередь, диоксиноподобные супертоксианты – огромная группа соединений, чужеродных живым организмам, поступающих на уровне микропримесей в окружающую среду и обладающих необычайной биологической активностью [1]. Наиболее токсичным из всех изученных супертоксиантов является 2,3,7,8-тетра-хлордибензо-*n*-диоксин (ТХДД) – соединение класса полихлорированных дибензо-*n*-диоксинов (ПХДД) (1) [2] и немного менее активными оказались его аналоги – 2,3,7,8-тетрахлордибензофуран (ТХДФ) – соединение класса полихлорированных дибензофуранов (ПХДФ) (2), и 2,3,6,7-тетрахлорбифенилен (ТХБФ) (3) – класса полихлорированных бифениленов (ПХБФ), а также различные планарные полихлорированные бифенилы (ПХБ) (4).



Высокая токсичность 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*n*-диоксина (называемого ТХДД или просто диоксином) была установлена в Германии в 1957 г. Г.Гофманом (Hoffman H.), выделившим в чистом виде хлорактогенный фактор технического трихлорфенола. В это же время специалистом в области кожных заболеваний К.Шульцом (Schulz K.) была замечена идентичность симптоматики поражения клиента, работающего с хлорированным дибензо-*p*-диоксинами, с признаками поражения техническим трихлорфенолом. Проведенные исследования показали, что хлор-

рактогенным фактором технического трихлорфенола действительно является 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*n*-диоксин – неизбежный продукт щелочной переработки симметричного тетра-хлорбензола. В 1957 г. в США также была установлена высокая токсичность диоксинов [3], что произошло после несчастного случая с американским химиком Дж.Дитрихом (Deetrich J.J.), который, занимаясь синтезом диоксина и его аналогов, получил сильное поражение, напоминающее поражение техническим трихлорфенолом, и был госпитализирован на длительный срок. Этот факт, как и многие другие инциденты, связанные с поражениями диоксинами [4], был скрыт от общественности, а синтезированные галогенированные дибензо-*n*-диоксины изъятые для изучения военным ведомством. Таким образом, пондобилось немало времени, чтобы неизвестный фактор поражения техническим хлорфенолом и продуктов на его основе был идентифицирован и изучены его свойства.

Первые упоминания о дибензо-*n*-диоксинах относятся к 1872 г., когда Мерц (V.Merz) и Уайт (W.Weith), нагревая при высокой температуре перхлорфенолят калия, получили окта-хлордибензо-*n*-диоксин и изучили его свойства. В 1894 г. Цинке (T.Zincke), а затем в 1904 г. Вильтц (H.Wiltz) и в 1908 г. снова Цинке установили, что октахлордибензо-*n*-диоксин образуется при нагревании целого ряда других хлорпроизводных соединений [5]. Родоначальник же этого класса соединений – дибензо-*n*-диоксин был получен из 2,2'-диоксидифенилового эфира в 1906 г. [6].

Разнообразные производные дибензо-*n*-диоксина и дибензофурана были получены и изучены в 30-х годах XX века, но не нашли практического применения [7-10].

Следует отметить, что диоксин и его аналоги никогда не были целевыми продуктами химических производств, а содержались в виде примесей в готовых изделиях, образовывались в процессе их эксплуатации и утилизации [11]. Очень мощными факторами эмиссии диоксинов в окружающую среду в 30-х годах XX века явились разработка и использование процесса щелочного гидролиза полихлорбензолов для получения полихлорфенолов, а также применение полихлорированных бифенилов.

Таким образом, до начала индустриальной революции уровни диоксинов в окружающей природной среде составляли примерно около одного процента от современного уровня диоксинового загрязнения в биосфере. Максимальная эмиссия диоксинов была зафиксирована в 70-х годах XX века. Затем, в 80-90-х годах

наблюдалось некоторое снижение диоксинового загрязнения, но и по сей день оно остается очень высоким [12-16].

В 30-е годы XX века среди рабочих, занятых на производстве пестицидов и полихлорбифенилов, наблюдались массовые заболевания хлоракне, впервые описанные в 1897 году. Как профессиональное заболевание, хлоракне было признано лишь в 1948 году. При этом между 1938 и 1982 годами было зарегистрировано 325 случаев поражения хлоракне среди 2192 рабочих, подвергшихся воздействию ТХДД, ГхХДД или ОХДД в результате нештатных ситуаций на химических производствах. Хлоракне вызывает рецидивирующее поражение кожи, наблюдающееся по всему телу. У человека его симптомы наблюдаются при нагрузке от 96 до 3000 нг/кг, что лишь в 3-7 раз больше средней диоксиновой нагрузки на человека. Хлоракне является также следствием острого или хронического отравления рядом химических соединений. Так, например, из 204 человек, подвергшихся хроническому воздействию трихлорфенола и 2,4,5-Т, у 52% наблюдались устойчивые признаки хлоракне по меньшей мере в течение 10 лет, у 34% были менее ярко выраженные его симптомы, а у 14% заболевание не наблюдалось. Хлоракне у человека проявляется, главным образом, вокруг глаз и за ушами в различной степени тяжести: от легкой формы до сильного обезображивания кожи. Заболевание легкой степени проходит в течение нескольких месяцев, а в случае тяжелых поражений оно может длиться до 15 лет, при этом весьма нередки рецидивы [17]. При этом риск развития хлоракне значительно выше у рабочих, подвергшихся воздействию диоксинов в юном возрасте или при длительном контакте на производстве 2,4,5-трихлорфенола или пентахлорфенола – характеризирующихся содержанием значительных количеств ПХДД.

Немного позднее у рабочих, занятых на производстве хлорфенолов и гербицидов на основе феноксиксусной кислоты, кроме проявления симптомов хлоракне, был замечен повышенный риск раковых заболеваний всех типов и особенно рака легких, саркомы мягких тканей, рака белой крови. Кроме нераковых поражений были выявлены изменения уровня половых гормонов, метаболизма липидов, нарушения функции цитовидной железы, увеличение риска диабета и прочих заболеваний [18-20].

Весьма весомый вклад в диоксиновую нагрузку на окружающую среду и человека внесло использование гербицидов на основе дифениловых эфиров и хлорфенолов, массовое производство которых началось в 40-е годы XX века и достигло пика

в 60-70-е годы. Надо сказать, что во многих странах в 1960-1970-х годах было разрешено использование хлорфенолов и препаратов на его основе для защиты древесины, используемой в том числе, и в качестве строительного материала для постройки частных домов и общественных учреждений, а также в качестве гербицидов, что способствовало широкому распространению загрязнителей в биосфере.

Расширение производства гербицидных препаратов гормонального действия на основе 2,4-дихлор- и 2,4,5-трихлорфеноксиксусных кислот также повлекло за собой значительное увеличение эмиссии диоксинов в окружающую среду. Эти препараты были разработаны во время второй мировой войны в США для поражения растительности Японии и были приняты на вооружение сразу после войны. Одновременно эти кислоты, соли и эфиры стали использоваться для химического уничтожения сорняков в посевах злаковых культур и для уничтожения нежелательной древесной и кустарниковой растительности в виде смесей 2,4-дихлор- и 2,4,5-трихлорфеноксиксусных кислот [21].

С 1961 по 1971 годы вооруженными силами США было применено около 5,2 млн. л гербицидов для уничтожения лесных массивов и посевов на обширной территории Индокита. При этом использовалось несколько типов гербицидов и их комбинации, которые идентифицировались по цвету состава. Наиболее используемой смесью были: Оранжевый реагент [смесь эфиров 2,4-дихлорфеноксиксусной кислоты (2,4-Д) и 2,4,5-трихлорфеноксиксусной кислоты], Белый реагент [тризопропаноламинавая соль 2,4-Д и 4-амин-3,5,6-трихлор-2-пиридинкарбонной кислоты (диклорама)], а также Голубой реагент [какодиловая кислота (диметилсульфидоксидная кислота)]. При этом рядом авторов указывается содержание в оранжевой рецептуре от менее 0,05 до 100 мкг/г диоксида. Культивационным моментом химической войны во Вьетнаме можно считать операцию «Ranch Hand», при проведении которой было распылено от 97 до 98% от всего количества использованных гербицидов [22].

Начало операции «Ranch Hand» относится к лету 1961 г., когда ВВС США приступили к ее реализации на территории Южного Вьетнама, осуществив первый этап за три года. Осенью 1964 г. ВВС США приступили к массированному поражению территории Вьетнама гербицидными рецептурами, рассчитанными на полное уничтожение растительности. По официальным данным, за время проведения химической войны во Вьетнаме (1961-1972 гг.) США использовали около 96 тыс. т гербицидов

столпного действия. Из анализа масштабов расширения производства 2,4,5-Т и 2,4-Д следует, что было изготовлено более 100 тыс. т рецептур, содержащих ПХД/ПХДФ. Летом 1969 г. очень интенсивной обработке подверглась территория Лаоса и Камбоджи, где относительный индекс воздействия для некоторых районов превышает 9 млн.

Таблица 1.1

Общее количество использованных гербицидов во Вьетнаме

Реагент	Количество, л
Оранжевый	3 192 285
Белый	1 436 630
Голубой	331 360
Розовый	3 516
Пурпурный	132 279
«Неизвестный»	60 195
Общее количество	5 156 265

При этом значительная часть территории Южного Вьетнама была загрязнена 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-и-диоксином, а также другими полихлорированными dibenzo-и-диоксинами и dibenzозофуранами, которые в виде примесей присутствовали в гербициде 2,4,5-Т – компоненте композиций Agent Orange и др., применявшихся США во время войны 1962-1971 годов. ПХД и ПХДФ были обнаружены в грудном молоке и жировых тканях женщин, а также в почвах Вьетнама.

В общей сложности в течение второй индокитайской войны (1961-1975) примерно 10% территории Южного Вьетнама было обработано феноксигербицидами, причем 34% этой области более чем по одному разу. Всего было распылено, по разным данным, 72 млн. л реагентов, которые вызвали уничтожение растительности. Самым широко применяемым дефолиантом был Оранжевый реагент, который составил около 60% всех гербицидов, распыленных с самолетов. А 6 млн. л гербицидов было распылено другими средствами (с помощью вертолетов, со специально оборудованных грузовиков).

С учетом распыленных гербицидных рецептур среднее загрязнение территории Вьетнама оценивается на уровне 170 кг, что должно соответствовать концентрации ТХДД в 10-сантиметровом слое почвы 25 мг/г. В объектах окружающей среды

трихлорфенол и эфиры 2,4,5-Т быстро превращаются в нелетучие производные, являющиеся прекурсорами для синтеза ПХДД/ПХДФ. Однако характер загрязнения ПХДД/ПХДФ в районах Южного Вьетнама, подвергшихся интенсивной обработке гербицидами, обнаруживает очень высокое содержание текса-ХДД и окта-ХДД, которые отсутствовали в использованных дефолиантах. Учитывая, что содержание диоксинов в рецептурах гербицидов составляло только десятки мкг/г, а также то обстоятельство, что профиль токсикантов весьма схож с тем, что наблюдается в продуктах сжигания, то становится понятным тот факт, что основная масса имеющихся ксенобиотиков явно указывает на преобладание стороннего источника экотоксикантов в структуре загрязнения почвы, учитывая отсутствие мощных источников ПХДД/ПХДФ промышленного происхождения [23].

Часть этих вторичных супертоксикантов была внесена в окружающую среду в ходе химической войны, где было сожжено более 500 тыс. т напалма, взорвано более 13 млн. т авиационных бомб, снарядов и мин. Кроме того, сжигание растительных отходов и древесины, содержащих остатки хлорорганических пестицидов, а также лесные пожары являлись возможными источниками токсикантов ПХДД/ПХДФ.

Общепризнано, что ПХДД/ПХДФ имеют очень большие периоды полураспада в почве – от 20 и до 100 лет. Кроме того, высокохлорированные ксенобиотики способны превращаться в менее хлорированные соединения с течением времени пребывания в почве [24].

Однако низкое содержание ТХДД в загрязненных районах Южного Вьетнама свидетельствует о вертикальной миграции ТХДД в глубокие слои почвы, что является следствием тропического климата. При этом эрозия почвы сравнительно не велика, а вымываемые дождями токсиканты накапливаются преимущественно в морских отложениях, где была замечена высокая концентрация ПХДД/ПХДФ. Высокое содержание высокохлорированных ПХДД/ПХДФ говорит о преобладающей роли вторичного загрязнения территории Южного Вьетнама [25].

Источниками ксенобиотиков типа диоксина являлись также хлорфенолы и полихлорированные дифениловые эфиры, остатки которых накапливались в почве, растениях, а также в антропогенных объектах, термическое воздействие на которых ведет к выводу накопленных ксенобиотиков и образованию новых токсикантов.

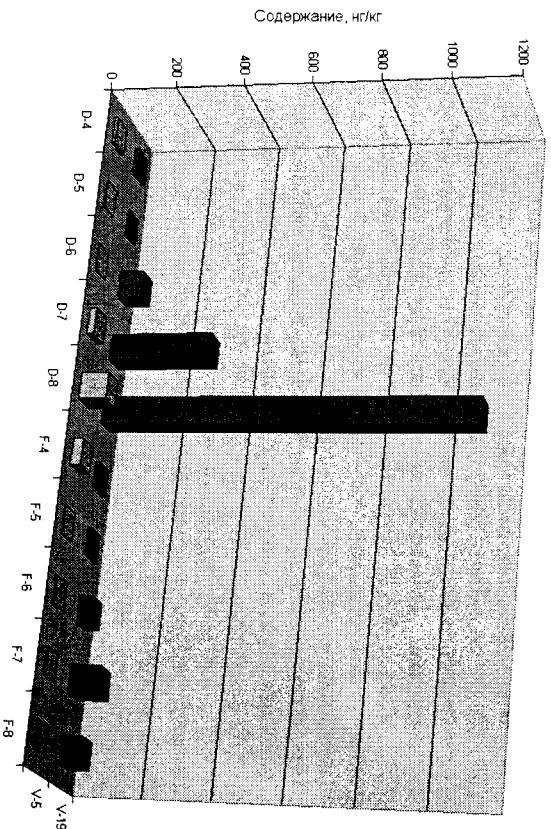


Рис. 1.1. Профиль диоксинового загрязнения Южного Вьетнама - содержание ПХДД/ПХДФ в пробах почвы деревни Бинь Ми (V-19) и в поле в окрестности деревни (V-5) [23]

Таким образом, общее количество диоксинов в Южном Вьетнаме складывается не только из «первичных» диоксинов – примесей, содержащихся в распыленных дефолиантах, но и из «вторичных» диоксинов, образовавшихся впоследствии в результате термических превращений части распыленных хлорсодержащих гербицидов как вследствие лесных пожаров, так и в результате хозяйственной деятельности. Эти «вторичные» диоксины не только увеличивают общее диоксиновое загрязнение Южного Вьетнама, но и приводят к увеличению площади загрязнения, так как распространение диоксинов с продуктами сгорания в атмосфере гораздо более эффективно, чем при выщелачивании из почвы.

В 1990 г. было проведено обследование 1261 ветерана ВВС США, участвовавших в операции «Ranch Hand», и контрольной группы из 19101 ветерана, также принимавших участие во Вьетнамской войне. У ветеранов, распылявших гербициды, зарегистрировано 12 случаев раковых поражений с летальным исходом, против 229 случаев в контрольной группе. Средние уровни ТХДД в сыворотке крови у 888 ветеранов «Ranch Hand» составили 12,4 нг/кг (от 0 до 618 нг/кг), в то время как средние

уровни ТХДД в контрольной группе – 4,2 нг/кг. У команд, прилежавшихся к наземным операциям, уровни ТХДД были выше 200 нг/кг [26]. В 1994 г. в докладе этого же автора значится 111 летальных случаев в группе ветеранов «Ranch Hand», однако никаких выводов из подобной статистики не сделано из-за неадекватности выборки [27].

Другие исследователи также изучали воздействие примесей Оранжевого реагента, содержащего, как известно ТХДД, на ветеранов времен Вьетнамской войны (выборка из 743 индивидов). Было обследовано 97 ветеранов, которые не служили во Вьетнаме, и 646 ветеранов, которые несли службу во Вьетнаме в той области, где использовались значительные количества Оранжевого реагента. Уровни концентрации ТХДД у ветеранов, служивших во Вьетнаме, но не участвовавших в операции «Ranch Hand», практически одинаковы и проявляют статистическую значимость со средним значением 4,1 нг/г со стандартным отклонением $\pm 2,3$. Только у двух ветеранов, не входивших в группу «Ranch Hand» и проходивших службу во Вьетнаме, уровни ТХДД были выше фоновых уровней 25 нг/г и 45 нг/г. Средние уровни ТХДД у ветеранов, не служивших во Вьетнаме, составили в среднем 4,2 нг/г со стандартным отклонением $\pm 2,6$. Средние значения ТХДД в сыворотке крови 4,1 и 4,2 нг/г не проявляют статистически значимых различий при проверке двухсторонней статистической гипотезы. Нахождение незначительной разницы уровней ТХДД в сыворотке крови не может гарантировать определения уровней экспозиции за 20 лет перед взятием образцов крови. Однако ТХДД в сыворотке крови имеет длительное время жизни, вполне вероятно, до 7 лет, так что эти данные можно использовать в качестве сравнительной модели в кинетике выведения ТХДД [28].

В результате масштабной химической войны США на большой территории Индокитайской произвели серьезные экологические изменения: исчезли прибрежные мангровые леса, часть тропических лесов превратились в саванны, территории которых расширяются, отравлено большое количество сельскохозяйственных угодий, существенно ухудшился генфонд населения. Хотя уровни ксенобиотиков в окружающей среде и телах людей имеют значительную тенденцию к снижению (это хорошо заметно на примере снижения концентраций ПХДД в женском молоке, рис. 1.2), но все равно концентрации этих полигалогенированных токсикантов очень велики. Таким образом, даже сейчас, по прошествии четырех десятилетий, встречаются последствия применения оружия экоцида и геноцида, предназначенного, как было сказано официально представителями армии США, для уничтожения растительности.

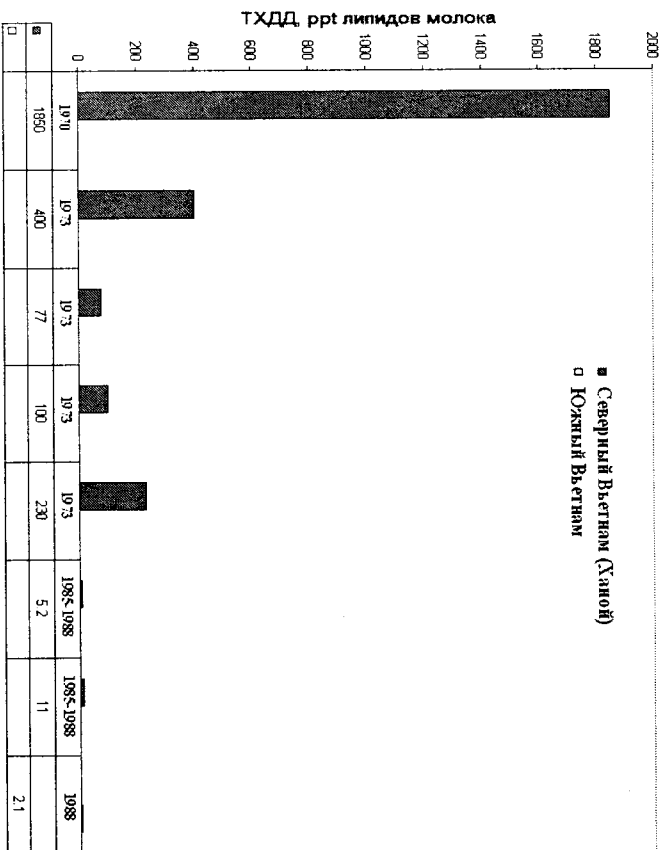


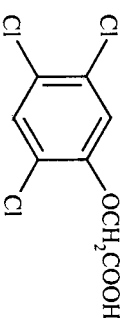
Рис. 1.2. Уровни ТХДД в липидах молока у населения Северного и Южного Вьетнама [29]

Столь широкое разветвление производства хлорфенолов и препаратов на их основе обусловлено наличием сильных фунгицидных свойств, и, кроме того, химическая структура некоторых хлорфенолов, в частности 2,4-Д, такова, что позволяет имитировать растительный гормон, индوليуксусную кислоту [30]. Вследствие их структурного сходства происходит накопление 2,4-Д в корнях и листьях, что, в конечном итоге, приводит к изменению метаболизма растений, затем к нарушению роста. Сам 2,4-Д, попадая в почву, весьма быстро распадается под действием света и микроорганизмов. В организме животных этот гербицид не накапливается, а быстро выводится преимущественно в неизменном виде, поскольку препарат довольно плохо подвергается метаболизму у человека и животных [31]. Несмотря на прежние заявления исследователей, что коммерческий 2,4-Д не содержит примесей супертоксикантов, более поздние исследования позволили опровергнуть данные выводы [32-33]. В сельском хозяйстве и лесоводстве 2,4-Д использовался, главным образом,

в виде солей щелочных металлов, солей аммония и эфиров. Содержание основного вещества в коммерческих препаратах колебалось между 90 (и менее) до 99%. Самое интересное, что наличие ПХДД зависело от формы 2,4-Д. Так, образцы 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты не содержали детектируемых количеств, в то время как в аминных солях присутствовали ПХДД в количествах от 5 до 587 нг/г. Исследованиями отечественных промышленных образцов гербицида 2,4-Д ПО «Химпром» показано наличие полихлорированных дифенилов, дифениловых эфиров, феноксифенолов, ксантонов, полихлордифено-п-диоксинов и полихлордифензофуранов, содержащих от трех до пяти атомов хлора в молекуле [34]. При этом содержание наиболее токсичного 2,3,7,8-ТХДД доходило до 0,10 нг/г, что подтверждает высокую опасность использования этих гербицидов [35].

Но наибольшее содержание ПХДД приходится на долю сложных эфиров 2,4-Д: от 35 нг/г до 23,8 мкг/г, хотя рядом авторов утверждается, что производство и применение 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты не имели каких-либо существенных отрицательных последствий для окружающей среды и человека [36].

Однако совсем по-другому складывались события, связанные с расширением масштабов производства и применения 2,4,5-трихлорфеноксиуксусной кислоты и препаратов на ее основе. Больше всех неприятностей доставило именно производство гербицида 2,4,5-Т:



Было отмечено, что диоксин образуется при синтезе 2,4,5-трихлорфенола. В 1949 г. на заводе Monsanto и в 1953 г. на заводе Hoechst-Ingleheim произошли взрывы, повлекшие за собой эмиссию ТХДД в окружающую среду [37]. Именно этот процесс использовался на заводе в Севезо в 1976 г., принадлежавшем компаниям Givanolan и Hoffmann La-Roche, и на заводе Coaltte Works в 1968 г. Основной реакцией в обоих случаях было взаимодействие 1,2,4,5-тетрахлорбензола с гидроксидом натрия в среде метанола или этиленгликоля, что приводит к получению трихлорфенолата натрия, ацилирование которого давало затем конечный продукт производства — 2,4,5-трихлорфенил [38-40].

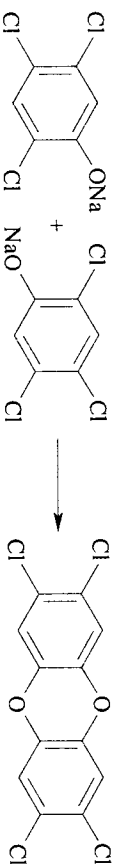
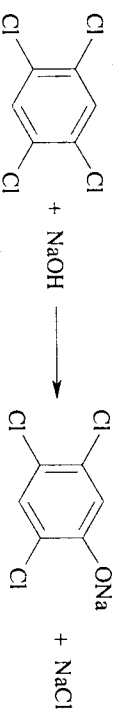


Рис. 1.3. Образование диоксина при синтезе 2,4,5-трихлорфенола

При этом возможно протекание побочной реакции, в результате которой образуется диоксин: две молекулы трихлорфенолата натрия конденсируются, образуя одну молекулу диоксина и две молекулы хлорида натрия (рис. 1.3). Однако из уравнений реакции нельзя ничего сказать о количественном соотношении трихлорфенолата натрия и диоксина [41]. На первый взгляд может показаться, что весь конечный продукт будет состоять исключительно из диоксина, но на практике (даже в самом худшем случае) количество этого супертоксианта будет довольно малым, что, однако, нисколько не уменьшает его способность вызывать поражения. Известно, что при температуре около 180°C (именно при этой температуре проводились оба процесса) количество образующегося диоксина крайне мало. При повышении температуры процесса выход диоксина существенно возрастает. Однако весь диоксин не оставался в конечном продукте, так как в Севезо в конце технологического потока была установлена печь на 1000°C с целью ликвидации отходов производства, содержащих 2,3,7,8-ТХДД, хотя на самом деле происходило наращивание концентрации ксенобиотиков, чем именовалось изначально.

Следует отметить, что до середины 70-х годов XX века не было точной статистики летальных исходов от воздействия диоксинов, фактов и обстоятельств инцидентов, связанных с выбросом диоксинов и родственных им соединений в окружающую среду, и происшествия не предавались широкой огласке.

Но, несмотря на целый ряд инцидентов, которые происходили в промышленности, впервые диоксин привлек к себе широкое внимание общественности только после 10 июля 1976 г., когда в результате аварии им была заражена территория в

несколько квадратных километров, использовавшаяся под сельскохозяйственные угодья в районе Севезо (Италия). При этом, по данным [42], суммарное количество выброшенного 2,3,7,8-ТХДД в воздух варьируется от 0,15 до 3 кг.

Завод в Севезо является филиалом компании *Gi'vaudan*, расположенный на территории 52 тыс. м², персонал – 150 человек. Производство 2,4,5-трихлорфенола составляло около 150 т в год, последний использовался для производства гексахлорофена, бактерицидного препарата. Трихлорфенол получали путем гидролиза гидроксидом натрия в этиленгликоле и ксилоле. Этиленгликоль являлся растворителем, а ксилол служил для азеотропной отгонки воды из конечной смеси. Кроме того, этиленгликоль образует промежуточные алкоксиды, окисление которых привело к перегреву смеси и взрыву. Следует заметить, что синтез трихлорфенола проводился с нарушением регламента, что послужило толчком к трагическим последствиям [41]. Содержимое разрушенного реактора, содержащего несколько кг ТХДД, было выброшено в атмосферу и разносено ветром на большой площади. Переоценка содержания ТХДД спустя 20 лет позволила сделать вывод, что выбросы ТХДД были на уровне 34 кг. При этом зараженная территория оставалась непригодной для использования в течение нескольких лет, и даже через 10 лет средняя концентрация 2,3,7,8-ТХДД находилась на уровне от 15,5 до 580 мкг/м², а люди, проживавшие в этом районе, получили ударную дозу диоксинового нагружку. У людей, подвергнутых воздействию аварийного выброса, наблюдались тошнота, головная боль, раздражение глаз, а некоторые дети были госпитализированы с поражениями кожи. При этом присутствие ТХДД в выбросах, как главного компонента токсического начала, было обнаружено лишь спустя 10 дней после аварии [38]. Однако следует обратить внимание на тот интересный факт, что во время аварии в Севезо (Италия) несколько процентов детей получили диоксиновый нагружку, которая в пересчете на массу тела в три раза превышала смертельную дозу для морской свинки [43]. Впрочем, у этих детей наблюдались лишь поражения легкой степени, но не было ни одного случая смертельного поражения. Пятна спустя лет спустя не было выявлено существенных корреляций этой группы населения в увеличении уровня заболеваемости [44]. Нужно отметить, что в целом ситуация с диоксиновыми инцидентами довольно противоречива, причем имеются данные о поражениях ничтожными концентрациями этих ксенобиотиков, а с другой стороны, ударные нагрузки диоксиноподобных экотоксикантов могут и не

попали отходы ПО «Химпром», превысив тем самым в 109 589 раз ПДК. При этом концентрация ТХДД оценивалась на уровне 8 мг/л. В питьевой воде г. Уфы были обнаружены высокотоксичные ПХДД помимо ТХДД: гексахлор-, а также гептахлордибензо-п-диоксины, наличие которых было связано высокотемпературному уничтожению хлороорганических отходов вышеупомянутого предприятия.

Первый инцидент на Западе, связанный с производством гербицидов, произошел 8 марта 1949 г. на химическом заводе в Нитро, штат Восточная Виржиния. В результате инцидента рабoчие предприятия получили поражение техническим хлорфенолом, из них 121 человек заболел хлоракне [48]. Сравнение смертности рабочих от рака с заболевшими хлоракне в химической промышленности США показывает, что она не превышает смертность в пределах контроля [49].

В Богсовере (Великобритания) 24 апреля 1968 г. также произошла эмиссия диоксинов в биосферу на предприятии *Coalte Works*, причем один человек погиб в результате падения стены, а 79 заболели хлоракне. В этом же 1968 г. в Японии было описано заболевание Юшо (*Yusho*), обусловленное отравлением рисовым маслом, содержащим ПХБ, а также, как выяснилось позже, ПХДД/ПХДФ и полихлорированные квартерфенилы [50-51]. В результате к 1983 г. было зафиксировано 2060 пострадавших, средний уровень ПХБ у которых в жировой ткани составил 1,9 мг/кг, в печени — 0,08 мг/кг и в сыворотке крови — 6,7 мкг/кг [52]. Уровни ПХДФ варьировались от 6 до 13 мкг/кг. При этом даже спустя 16 лет после воздействия уровни полихлорированных квартерфенилов составляли в жировой ткани 207 мкг/кг, что почти в 100 раз превышает уровни ПХК в контрольной группе. В целом же концентрация ПХДФ у лиц, подвергшихся действию загрязненного рисового масла, превышает средний уровень, обнаруженный у японского населения, в 50 раз [53-54].

Аналогичный инцидент Ю-Ченг (*Yu-Cheng*) имелся в 1979 г. на Тайване, где произошло загрязнение рисового масла ПХБ, ПХДФ и ПХК. При этом на первом году токсического воздействия средние уровни ПХБ в сыворотке крови составили 60 мг/кг, ПХДФ — 0,14 мкг/кг и ПХК — 19,3 мкг/кг. Спустя два года были проведены повторные исследования на предмет уровней токсикантов в сыворотке крови, которые показали небольшое снижение уровней ПХБ [55].

Были описаны случаи отравления диоксином лошадей на конном заводе в штате Миссури (США) в период с июня 1971 по

январь 1974 гг., которые послужили сигналом к полномасштабным исследованиям [56]. Причиной инцидента был мазут, смешанный с отходами производства гексахлорофена, который содержал значительные количества наиболее токсичного ТХДД. Зараженный мазут использовался для обработки грунтовых дорог с целью уменьшения пылевых выделений асфальта, ипподромов и других немошенных поверхностей на 45 участках на юго-востоке штата Миссури, в том числе был обработан ипподром конного завода. И через три дня, 29 мая 1971 года, на ипподроме произошла массовая гибель птиц, через день заболели три лошади и наездник. К июню умерли 29 лошадей [57]. Всего из 85 лошадей, которых тренировали на этом поле, 62 заболели, из них 48 погибли. Также были отмечены многочисленные случаи гибели птиц, кошек, собак и грызунов [58]. При этом средние уровни 2,3,7,8-ТХДД на загрязненных территориях варьировались в диапазоне от 1 до 2200 мкг/кг. Например, вблизи местечка *Quail Run Mobile Home Park* содержание 2,3,7,8-ТХДД, установленное в почве, находилось на уровне 2200 мкг/кг, а его обитатели получили сильное поражение диоксином [59].

В 1957 г. были отмечены массовые случаи отека легких у цыплят, в 1973 г. — токсический синдром жира, вследствие присутствия 2,3,7,8-ТХДД в переработанных жирах. В 1999 г. похожий инцидент произошел в Бельгии, который привел к изъятию куриных яиц и цыплят бельгийской поставки [37, 60].

В конце 1982 — в начале 1983 гг. американские власти были вынуждены эвакуировать свыше 2200 человек, проживавших в городе *Times Beach*, штат Миссури, из-за загрязнения диоксинотоксичными ксенобiotиками значительной части дорог. Причиной загрязнения послужило наличие диоксинов в моторном масле. Только на эвакуацию жителей этого города правительство США потратило около 40 млрд. \$ и приложило все усилия, чтобы этот инцидент не получил широкого огласку. Впрочем, телепередавательная корпорация ABC показала по телевидению репортаж, в котором группа журналистов в «лунных костюмах» берут пробы грунта, хотя ведущий программы находился рядом без всякой защиты [61].

В 1992 г. Агентство по охране окружающей среды сделало заключение о том, что эвакуация населения *Times Beach* была чрезмерным действием. Так, в 1992 г. многие ученые пришли к выводу о меньшей токсичности диоксина, чем предполагалось раньше, вопреки сообщениям из неофициальных источников. Всемирная организация здравоохранения поддержала

Таблица 1.2

История шествия диоксинов [62-65, 41]

Дата	Характеристика события
Конец XIX в.	Синтез трициклической системы дибензо-п-диоксина и ряда его производных
30-е гг. XX в.	Применение полихлорфенолов и полихлорированных бифенилов
1948 г.	Болезнь хлоракне признана профессиональным заболеванием (Англия)
1949 г.	Взрыв на химическом заводе Монсанто (США) на производстве гербицидов
1953 г.	Взрыв на химическом заводе BASF (Германия) на производстве гербицидов
1956 г.	Взрыв на химическом заводе Ронк Пуленк, Гренобль (Франция) на производстве гербицидов
1957 г.	Синтез и установление токсических свойств 2,3,7,8-ТХДД в Германии и США
1957 г.	Было убито несколько миллионов цыплят при использовании корма, содержащего ПХДД
1961-1962 гг.	Взрывы на заводе по производству 2,4,5-трихлорфенола (Уфа, СССР)
1962-1964 гг.	Первый опыт применения 2,4,5-Т в химической войне во Вьетнаме
1963 г.	Взрыв на химическом заводе Филлипс-Дюфар (Нидерланды)
1963-1973 гг.	Первый этап производства 2,4,5-трихлорфенола в Уфе
1964 г.	ПХДД найдены на заводе Доу кемикал (США), технология за-менена в 1965 г.
1965-1968 гг.	Массовое поражение рабочих ПО «Химпром» (СССР) при про-изводстве гербицида 2,4,5-Т
1965-1968 гг.	Массовое поражение рабочих Сполана (ЧССР) при производст-ве гербицида 2,4,5-Т
1965-1970 гг.	Масштабное применение гербицидов на основе 2,4-Д и 2,4,5-Т во Вьетнаме
1968 г.	Взрыв на заводе Коали Кемикал, Англия
1968 г.	ПХДД и ПХБ были найдены в рисовом масле «Болезнь Юшо» (Япония)
1971 г.	Первая научная конференция «Хлордиоксины – источники и судьба» в США
1971-1974 гг.	Инцидент на конном заводе в штате Миссури (США)
1973 г.	Запрет на производство и использование гербицида 2,4,5-Т в СССР
1975-1987 гг.	Второй этап производства 2,4,5-трихлорфенола в Уфе (СССР)

Окончание табл. 1.2

1976 г.	10 июля в 12.37 в результате взрыва на химическом заводе ICMESA в Севезо (Италия) произошел выброс нескольких кг ПХДД
1977 г.	Диоксины были обнаружены в твердых продуктах сгорания мусоросжигателя в Нидерландах
1979 г.	Проявление симптомов болезни Ю-Ченг (Yu-Cheng) (Тайвань)
1980 г.	Первая ежегодная Международная конференция «Диоксины и родственные соединения» Рим (Италия), - 100 участников
1980 г.	Установлен период полураспада 2,3,7,8-ТХДД в почве 10-12 лет (США)
1980 г.	Диоксиноподобные соединения были найдены в выхлопных газах автомобилей
1980 г.	Опубликованы в широкой печати данные эмиссии ПХДД/ПХДФ предприятиями хлорной промышленности, про-изводителями гербицидов, мусоросжигателями
1983 г.	2,3,7,8-ТХДД был впервые обнаружен в продукции, выпускае-мой в Уфе (СССР)
1985 г.	Диоксиноподобные соединения были найдены в отходах целлю-лозно-бумажных предприятий (США, Швеция)
1987 г.	2,3,7,8-ТХДД обнаружен в отходах и продукции Уфимского ПО «Химпром»
1987 г.	Преграшен выпуск 2,4,5-трихлорфенола и трихлорфенолыта меди на ПО «Химпром» (СССР)
1987 г.	Прегращен выпуск гексахлорфена на Рубежанском ПО «Кра-ситель»
1987 г.	Преграшен выпуск трихлорметафоса-3 на опыльном заводе ВНИИХСЗР (Щелково, СССР)
1987-1988 гг.	2,3,7,8-ТХДД обнаружен на территории ПО «Химпром» и в донных отложениях ниже завода по реке (СССР)
1990 г.	Диоксиноподобные соединения были обнаружены в пищевой воде г. Уфы (СССР)
1998 г.	Согласно директиве Европейского Союза, предел эмиссии ПХДД/ПХДФ для мусоросжигателей снижен до 0,1 мг/м ³ . В 1997 г. только 2 из 60 сжигателей бытовых отходов отвечают новым нормам
1999 г.	19-й Международный симпозиум «Диоксины и родственные соединения» в Венеции (Италия), около 1000 ученых, более 600 докладов
2000 г.	Попытки регулирования эмиссии диоксинов в технологических процессах

переоценку токсичности диоксина, предложив новый предел «безопасной» диоксиновой нагрузки, которая оказалась в 1600 раз больше, чем рекомендованная «безопасная» доза в Агентстве по охране окружающей среды. Причина этих разногласий оказалась довольно банальной: оценка риска для диоксиноподобных ксенобиотиков является очень сложной процедурой, причем весьма непросто выработать объективные критерии оценки токсичности при большом числе биохимических и биологических показателей, что и приводит к огромной разнице в заключении об оценке риска.

Симптомы неletalного отравления диоксином для человека хорошо известны. Это повреждение кожи – хлоракне, потемнение кожи, избыточная волосатость, повреждение печени, сердца, поджелудочной железы, легких, нервной системы, ослабление нижних конечностей и функции органов чувств, подавленность и неврастения [66].

Интересно отметить, что основной симптом неletalного отравления – хлоракне – почти не воспроизводится при экспериментах на животных. Хлоракне проявляется у макак-резус, одного типа мышей и у кроликов. У последних даже в случае перорального отравления признаки болезни проявляются лишь за ушами. Эта особенность кроликов сделала их очень полезными животными при выявлении способности химических веществ вызывать хлоракне.

Что же касается летальных эффектов, то здесь диоксиноподобные ксенобиотики рассматриваются как очень мощные promoters канцерогенеза, однако в литературе до сих пор не утихает дискуссия о пороговых уровнях воздействия, способных стать promoters канцерогенеза [67-69].

Таблица 1.3
Классификация соединений по острой токсичности [73]

Класс токсичности	Летальная доза, мг/кг (для человека)	Пример	Значения LD ₅₀
Супертоксичные	<5	ТХДД	10-3
Крайне токсичные	5-50	Паратион	1-10
Очень токсичные	50-500	ДДТ	100
Умеренно токсичные	500-5 000	Этанол	>5 000
Малотоксичные	5 000-15 000	ПХБ	
Практически нетоксичные	>15 000		

Существует большое количество данных по экспериментам на животных. Диапазон значений LD₅₀ простирается от 0,006 мг/кг (инталиционно) для морских свинок до 0,114 мг/кг для мышей. Первое из этих значений вызвало большое возмущение в кругах специалистов, и были высказаны предположения, что диоксин – самое опасное из химических веществ, когда-либо синтезированных человеком [70-71].

Но, как видно из приведенных значений, токсичность для различных животных отличается на порядки (табл. 1.4, рис. 1.5). Согласно цитате, приведенной в одной из работ: «При пероральном отравлении диоксин значительно менее токсичен для мышей, чем для морских свинок, а хомяки в 600 раз менее восприимчивы, чем морские свинки. Различие в восприимчивости к диоксину у трех видов животных говорит о том, что экстрapolация от животных к человеку весьма проблематична». Нельзя не привести также следующие диоксиноподобные супервозможных последствий воздействия диоксиноподобных супертоксикантов: «Мы до сих пор точно не знаем, насколько диоксин токсичен для человека, но, тем не менее, вряд ли кто-нибудь не признает, что диоксин является очень токсичным веществом, даже при отсутствии точных данных по его токсичности для человека» [41]. В случае диоксиноподобных полихлорированных бифенилов довольно трудно дифференцировать действие ПХБ с нейрорезистентными проявлениями интоксикации, поскольку наблюдается комбинированный эффект с другими токсикантами [72].

Таблица 1.4
Острая токсичность некоторых ксенобиотиков, инсектицидов и отравляющих веществ [2]

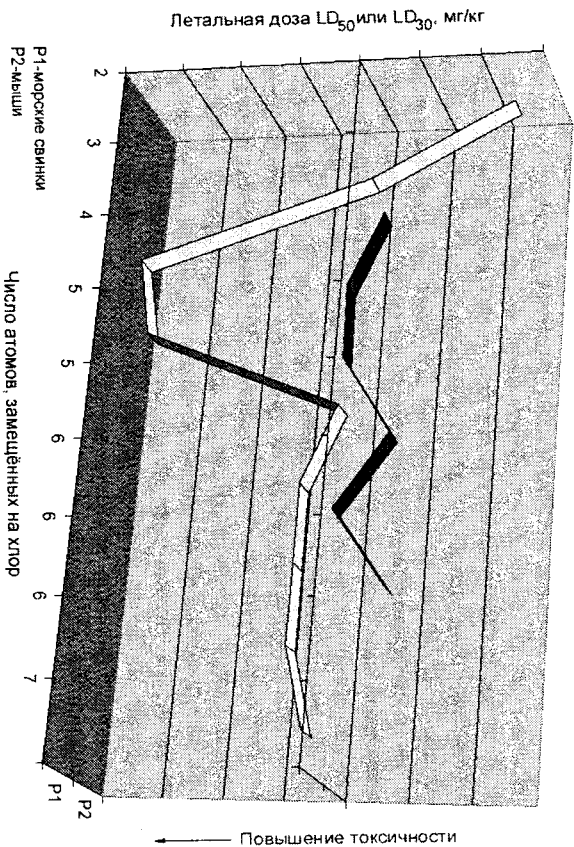
LD ₅₀ , мг/кг (ppb)				
Соединение	Морская свинка	Оселяния	Мышь	Крыса
1	2	3	4	5
Ксенобиотики: полигалогенированные Дибензо-п-диоксины				
2,8-ДХДД	>300 000		8 470 000	>5 000 000
2,3,7-ТХДД	29 444		>3 000	>1 000 000
1,3,6,8-ТХДД	>15 000 000		>2 982 000	>10 000 000
2,3,7,8-ТХДД	0,6-2,0	<70	114-284	22-45
1,2,3,7,8-ПХДД	3,1		337,5	
1,2,3,4,7,8-ПХДД	72,5			825
1,2,3,6,7,8-ПХДД	70-100		1,250	250

Окончание табл. 14

1	2	3	4	5
1,2,3,4,6,7,8-ГХДД	>600			
ОХДД			>4 000 000	>1 000 000
Ксенобиотики: полигалогенированные дибензофураны				
2,8-ДХДФ			>13 000 000	>15 000 000
2,4,8-ТХДФ			>15 000 000	>5 000 000
2,3,7,8-ТХДФ	5-10	<1 000	6 000	1 000
2,3,4,7,8-ПХДФ	<10			
2,3,4,6,7,8-ГХДФ	120			
Ксенобиотики: полибромированные дибензо-п-диоксины				
2,3,7,8-ТБДД				<1 000
Ксенобиотики: полибромированные дибензофураны				
2,3,7,8-ТБДФ	<15			
Инсектициды				
ДДТ			200 000	300 000
Отравляющие вещества				
Табуны		208		
Зарин		183		
Зоман		156		
ВХ		20,1		

Следует заметить, что в окружающую природную среду диоксиноподобные ксенобиотики поступают в виде сложных смесей как в индивидуальном виде, так и содержащихся в различных матрицах. Причем на сегодняшний день накоплено очень мало сведений о совместном влиянии сложных смесей ксенобиотиков разных типов на здоровье человека и окружающую среду [74].

Например, совместное действие диоксина и ряда нитрозаминнов в ничтожно малых дозах приводит к появлению раковых новообразований как у животных, так и у человека даже после однократного воздействия [75-76]. Помимо проявления канцерогенных эффектов у животных и человека, 2,3,7,8-ТХДД и его аналоги рассматриваются как соединения, обладающие тератогенной активностью [77]. Учитывая тот факт, что человек и животные подвергнутся воздействию целой гаммы химических соединений, то вклад отдельных микропримесей в общий биологический отклик порой бывает трудно оценить адекватно, как следствие суммарного воздействия ксенобиотиков, которое и не всегда адекватно. Поэтому оптимальная оценка риска представляется довольно сложной задачей, требующей тщательного, всестороннего анализа проблемы.



№ п/п	Позиции, в которых замещены атомы										
	2	3	4	5	5	6	6	6	7	7	
9	x		x	x	x	x	x	x	x	x	
8		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
7							x		x	x	
6					x	x			x	x	
4					x	x				x	
3		x	x	x		x	x	x	x	x	
2	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
1			x	x	x	x	x	x	x	x	

Рис. 15. Сравнительная токсичность полигалогенированных диоксинов у крыс — для морских свинок и мышей [41]

Особо следует подчеркнуть, что для ксенобиотиков типа диоксина острая токсичность не является критерием опасности — большинство живых существ подвергнутся фоновому хроническому воздействию супероксидантов [78]. Поэтому главная опасность, исходящая от ксенобиотиков типа диоксина, заключается в их отдаленных последствиях, проявляющихся даже у последующих поколений. Кроме того, аккумулятивное ксенобиотиков по цепи питания уже само по себе предполагает, что

воздействие токсикантов универсально и продолжается по нарастающей в течение всей жизни [79]. Этому ксенобиотики типа диоксины обязаны своей устойчивостью в биологических тканях, малой способностью к метаболизму и липофильностью, вследствие чего они хорошо растворяются в жирах [80]. При этом для наиболее токсичного из диоксинов 2,3,7,8-ТХДД не был обнаружен порог действия, а это, видимо, означает, что даже одна молекула этого вещества при определенных условиях может вызвать неблагоприятные биологические изменения [81]. Следует помнить, что диоксин – тотальный яд, поскольку даже в очень малых дозах он поражает практически все формы живой материи – от бактерий до теплокровных [3]. Фоновые уровни воздействия могут привести к нарушению нормального функционирования иммунной системы у населения, увеличению риска возникновения злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, появлению поведенческих эффектов, к нарушению обмена веществ, репродуктивной функции и из-за снижения уровня половых гормонов, появлению вредных мутаций и как следствие – к ухудшению генфонда населения [82-86]. Это далеко не полный список вредных воздействия супертоксикантов на здоровье человека и животных [87-89]. Более подробное рассмотрение биологических аспектов действия экоотоксикантов типа будет сделано в последующих главах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диоксиновая история имеет немало печальных примеров, показывающих, что наше всеобщее технологическое могущество оказывается порой нашим бесилием перед природой. Антропогенное влияние на природу сегодня настолько велико, что оно превалирует над способностью биосферы к самоочищению [90]. Исторически сложилось так, что развитие человеческой цивилизации идет по пути изъятия у природы ее ресурсов, сопровождающееся значительным уроном для окружающей среды и оборачивающееся неблагоприятными последствиями для здоровья человека. Особенно остро эта проблема встала в XX веке – столь масштабного загрязнения биосферы не было на протяжении всего периода существования человека. Несовременные технологии химических производств и уничтожения отходов, овладение новыми видами энергии ставят на сегодняшний день экологическую проблему эмиссии суперэкоотоксикантов как проблему глобального масштаба.

Проблема эмиссии супертоксикантов и накопление их в окружающей природной среде не является проблемой какого-то отдельно взятого региона или государства. Это очень серьезная глобальная проблема, которая требует к себе постоянного внимания со стороны как предприятий, организаций, так и всего населения и государства. Безопасность окружающей среды и сохранение здоровья человека требуют тщательного и всестороннего анализа внедряемых и используемых технологических схем на предмет наличия суперэкоотоксикантов. И здесь весьма значима роль общественного мнения. В условиях гражданского общества необходимы широкое информирование населения о решениях работников управления в сфере экологического менеджмента, а также совершенствование работы органов надзора. Здесь не должно быть места браконьерской практике ни на предприятиях по уничтожению отходов, ни на предприятиях химической промышленности, ни на любых других видах производства.

Понадобилось немало времени, чтобы найти источники эмиссии супертоксикантов в окружающей природной среде и пути решения проблемы их накопления в окружающей среде [91]. И сегодня следует осознать, что последствия загрязнения супертоксикантами трудно оценить, а масштабы их прозят стать общепланетарными.

Единственный выход остановить шествие суперэкоотоксикантов по планете – делать все по правилам. Следует организовать безопасный, с точки зрения безопасности окружающей природной среды и здоровья человека, жизненный цикл любого материала. Четкий контроль эмиссии токсикантов и твердая позиция работников управления и промышленности в решении проблемы эмиссии токсикантов позволят сохранить столь хрупкое равновесие между природой и человеком.

Список использованных источников

1. Neubert, D. Reflections on the assessment of the toxicity of dioxins for humans, using data from experimental and epidemiological studies / D. Neubert // *Tetralogogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*. – 1997. – Vol. 17. – №4-5. – P. 157-215.
2. Федоров, Л. А. Диоксины: химико-аналитические аспекты проблемы / Л. А. Федоров, В. Ф. Мисеев // *Успехи химии*. – 1990. – Т. 59. – №11. – С. 1818-1866.
3. Фокин, А. В. Диоксин-проблема научная или социальная / А. В. Фокин, А. Ф. Коломиец // *Природа*. – 1985. – №3. – С. 3-15.

4. Alexander, R. Esq. Dioxin in pentachlorophenol: a case study of cancer deaths in the Lumber industry / R.Alexander, Esq. // <http://www.aialabs.com/dioxin.html> - 1999. - Dec.
5. Bilz H. Über die oxydierende Chlorierung des o-Oxy-benzaldehyds und des p-Oxy-benzaldehyds / H.Bilz // Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft - 1904. - Bd. 37. - S. 4003.
6. Di-o-phenylen-dioxyd // Beilsteins Handbuch der organischen Chemie. Bd. 19. Heterocyclische Reihe. - 4-te Aufl. - Berlin, 1934. - S. 44.
7. Tomita, M. Über die Synthese von Diphenyldioxydderivaten / M.Tomita // J. Pharmac. Soc. Japan. - 1932. - Vol. 52. - P. 147. - Kurzfassung in: // Chemisches Zentralblatt / Verlag Chemie. - 1933. - Bd. 2. - №21. - S. 3132.
8. Tomita, M. Über die Konstitution des Triobins und Isotriobins. VII. Über die Synthese von Diphenyldioxydcarbonsäuren. XXXVI / M.Tomita // J. Pharmac. Soc. Japan. - 1932. - Vol. 52. - P. 139-147. - Kurzfassung in: Chemisches Zentralblatt / Verlag Chemie. - 1933. - Bd. 2. - №15. - S. 2644-2646.
9. Gilman, H. Dibenzofuran. XI Substituenten in der 1-Stellung / H.Gilman, H.B.Wills, J.Suslowky // Journal of the American Chemical Society. - 1939. - Vol. 61, July. - P. 1365-1371. - Kurzfassung in: Chemisches Zentralblatt / Verlag Chemie. - 1939. - 2. Halbjahr. - №15. - S. 2644-2646.
10. Gilman, H. Dibenzofuran. XII Metallierung einiger Bromderivate / H.Gilman, H.B.Wills, J.Suslowky // Journal of the American Chemical Society. - 1939. - Vol. 61, July. - P. 1371-1373. - Kurzfassung in: Chemisches Zentralblatt / Verlag Chemie. - 1939. - 2. Halbjahr. - №15. - S. 2646-2647.
11. Шугаковский, Г.М. Диоксины и окружающая среда // Химия в школе. - 2001. - №3. - С. 5-9.
12. Alcock, R.E. Dioxins in the Environment: A Review of Trend Data / R.E.A. Alcock, K.C.Jones // Environmental Science and Technology. - 1996. - Vol. 30. - №11. - P. 3133-3143.
13. Lohman, K. Atmospheric fate and transport of dioxins: Local impacts / K.Lohman, C.Seigneur // Atmosphere. - 2001. - Vol. 45. - №2. - P. 161-171.
14. National Center for Environmental Assessment - Dioxin Exposure Initiative // <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/declfm>. - 2002. - Avr.
15. Trends in Dioxin Emissions and Exposure in the United States // <http://www.triacta.org/dioxin/index.htm>. - 2002. - Центр.
16. Takeuchi, M. Reduction and Destruction Technologies of Combustion Derived Dioxins / M.Takeuchi // http://www.thp.mech.shiba-u.ac.jp/text/doc/dioxin_p.pdf. - 2002. - Avr.
17. Gensau, A. Severe 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) Intoxication: Clinical and laboratory effects / A.Gensau, K.Abraham, K.Gelsler, M.O.Sator // Environmental Health Perspectives. - 2001. - Vol. 109. - №8. - P. 865-869.
18. McGregor, D. B. An IARC Evaluation of Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins and polychlorinated Dibenzofurans as Risk Factors in Human Carcinogenesis / D.B.McGregor, C.Partensky, J.Wilbourn, J.M.Rice // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 2. - P. 755-760.
19. Messerer, P. Blood Lipid Concentrations of Dioxins and Furans in a Sample of BASF Employees Exposed to Phenoxo Acid Herbicides and/or Chlorophenols /

P.Messerer, A.Zober, H.Becker // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 2. - P. 733-735.

20. Vena, J. Exposure to Dioxin and Nonneoplastic Mortality in the Expanded IARC International Cohort Study of Phenoxo Herbicide and Chlorophenol Production Workers and Sprayers / J.Vena, P.Boffetta, H.Becker, T.Benn etc // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 2. - P. 645-653.

21. Agent Orange // <http://www.ultranet.com/~jkinball/BiologyPages/A/AgentOrange.html>. - 2001. - Июнь.

22. A Geographic information system for Characterizing Exposure to Agent orange and Other Herbicides in Vietnam / J.M.Stellman, S.D.Stellman, T.Weber etc // Environmental Health Perspectives. - 2003. - Vol. 111. - №3. - P. 321-328.

23. «Первичное» и «вторичное» диоксиновое загрязнение Южного Вьетнама / В.Е.Соколов, Н.А.Клиев, Е.С.Бродский и др. // Докл. Академии наук. - 1993. - Т. 351. - №6. - С. 847-849.

24. Persistence of PCDD/Fs in Sludge-Amended Soil / M.S.McLachlan, A.P.Sewart, J.R.Bacon, K.C.Jones // Environmental Science and Technology. - 1996. - Vol. 30. - №8. - P. 2567-2571.

25. Vertical Migration of PCDD/F in Vietnamese Soils: International Workshop on Hazardous Halogenated Pollutants: Detoxication and Analysis. Venice-Ca' Foscari University, Aula Magna, Ca' Dolfin 14-16 May 2002 / N.A.Kluyev, A.A.Cheleptchikov, D.B.Freshin etc. // http://helios.univie.it/inca/pdf_a/Collection_2002Abstracts.pdf. - 2002. - Avr.

26. Wolfe, W. Health status of Air Force veterans occupationally exposed to herbicides in Vietnam. I. Physical Health / W.Wolfe, J.C.Miner // Journal of the American Medical Association. - 1990. - Vol. 264. - №14. - P. 1824-1831.

27. Wolfe, W. An epidemiologic investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides: mortality update / W.Wolfe, J.Michalek, J.C.Miner, USAF. Armstrong Laboratory. Brooks Air Force Base, Texas. - 1994, September 13. - AL/AO-TR-1994-0128.

28. Exposure to Agent Orange and Occurrence of Soft-Tissue Sarcomas or non-Hodgkin Lymphomas: An Ongoing Study in Vietnam / Eva Kruparova, Manolis Kogevinas, Cung Thuyet Anh etc. // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 2. - P. 671-678.

29. Schecter, A. A Selective Historical Review of Congener-Specific Human Tissue Measurements as Sensitive and Specific Biomarkers of Exposure to Dioxins and Related Compounds / A.Schecter // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 2. - P. 737-742.

30. A comprehensive, integrated review and evaluation of the scientific evidence relating to the study of the herbicide 2,4-D / I.C.Munro, G.L.Carlo, J.C.Orr etc. // J. Am. Coll. Toxicol. - 1992. - №11. - P. 559-664.

31. The fate of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) following oral administration to man / M.W.Sauerhoff, W.H.Braun G.E.Blaug, P.J.Gehring // Toxicology. - 1977. - № 8. - P. 3-11.

32. Cochran, W.P. Determination of chlorinated dibenzo-p-dioxin contaminants in 2,4-D products by gas chromatography-mass spectrometric techniques /

W.P. Cochrane, J. Singh, W. Miles, B. Wakeford // Journal of Chromatography. - 1981. - Vol. 217. - P. 289-299.

33. Hagemmaier, H. Determination of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in commercial chlorophenols and related products / H. Hagemmaier // Fresenius Zeitschrift für Analytische Chemie. - 1986. - Bd. 325. - S. 603-606.

34. Strong PCDD/Fs Pollution in the Territory of a Chemical Plant as an aftereffect of 2,4,5-T and TCP Production / Z. Amirova, K. Amerikhanov, E. Kriuglov etc. // <http://diaspro.com/~ecocp/doc/Dio99.doc>. - 2002. - Авт.

35. Определение тетрахлорзамещенных дифенол-п-диоксинов, дифенолфуранов и родственных соединений в промышленном гербициде 2,4-Д / Е.С. Броцкий, Н.А. Крюков, В.Т. Жильников и др. // Журнал аналитической химии. - 1992. - Т. 47. - №8. - С. 1497-1502.

36. Johnson, R.A. Risk Assessment of Phenoxo Herbicides: An Overview of the Epidemiology and Toxicology Data / R.A. Johnson, E.V. Wattenberg // <http://www.24d.org/chapter3.pdf>. - 2002. - Авт.

37. http://www.chembio.noguelph.ca/educmat/chm336/Chapter_9_Transparencies_Part_2.pdf. - 2002. - Авт.

38. The Seveso Studies on Early and Long-Term Effects of Dioxin Exposure: A Review / P.A. Bertazzi, I. Bernucci, G. Brambilla etc. // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 2. - P. 625-633.

39. Milnes M. H. Formation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by thermal decomposition of sodium 2,4,5-trichlorophenolate / M.H. Milnes // Nature. - 1971. - Vol. 232. - №5310. - P. 395-396. - Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1972. - 5ЖК346.

40. Preparation properties et identification de la "Dioxine" (tetrachloro-2,3,7,8-dibenzo-p-dioxine) dans les pyrolysats de défoliants a base d'acide trichloro-2,4,5-phenoxyacétique et de ses esters et des vegetaux contaminés / Nguyen P. Bnu-Hai, Sant-Ruf German, Bigot Patrick, Mangane Michel // C. r. Acad. sci. - 1971. - Vol. - D273. - №7. - P. 708-711. - Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1972. - 5Н682.

41. Маршалл, В. Основные опасности химических производств / В. Маршалл. Пер. с англ. - М.: Мир, 1989. - 672 с.

42. Bienick Dieter. Dioxin - Was ist das? Woher kommt es? / Bienick Dieter // Mensch+Umwelt. - 1983. - Aug. - S. 5-9. - Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1986. - 18М524.

43. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin Plasma Levels in Seveso 20 years after the Accident at TlTlandi, D. Consonni, D.G. Patterson Jr. etc. // Environmental Health Perspectives. - 1998. - Vol. 106. - №5. - P. 273-277.

44. Serum dioxin levels in Seveso, Italy, population in 1976 / L.L. Needham, P.M. Gauthier, D.G. Patterson Jr. etc. // Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis. - 1997. - Vol. 17. - №4-5. - P. 225-240.

45. Animal Models of Human Response to Dioxins / J.A. Grassman, S.A. Masten, N.J. Walker, G.W. Lucier // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 2. - P. 761-775.

46. Review of the Literature on Herbicides, Including Phenoxo Herbicides and Associated Dioxins. V. Tissue Residues and Pharmacokinetics of Chlorinated Dibenzo-p-dioxins and related Compounds. Studies in Humans // <http://infovetures.com/e-hlth/>. - 2001. - Июнь.

47. Фёдоров, Л.А. Второй диоксиновый фронт / Л.А. Фёдоров. - 1990. - №2. - С. 30-35.

48. Collins, J.J. The mortality experience of workers ac tetrachlorodibenzo-p-dioxin in a trichlorophenol process acc t.E. Strauss, G.J. Levinskas // Epidemiology. - 1993. - Vol. 4. -

49. Evaluation of mortality patterns among chemical workers G.G. Bond, R.R. Cook, F.E. Brenner, E.A. McLaren // Chemosphere - №8-9. - P. 2117-2121.

50. Evaluation of Biological effects of polychlorinated con taminated cooking oil responsible for the disease «YUSHO» / A. Iakayama, H. Miyata, M. Mimura etc. // Chemosphere. - 1991. - Vol. 22. - №5-6. - P. 537-546.

51. Detailed study on the levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated biphenyls in Yusho rice oil / Y. Yao, T. Takasuga, S. Masunaga, J. Nakanishi // Chemosphere. - 2002. - Vol. 46. - №9-10. - P. 1461-1469.

52. Masuda, Y. PCB and PCDF congeners in the blood and tissues of Yusho and Yu-Cheng patients / Y. Masuda, H. Kuroki, K. Haraguchi // Environmental Health Perspectives. - 1985. - Vol. 59. - №1. - P. 53-58.

53. Comparison of PCDDs and PCDFs in the tissues of Yusho patients with those from the general population in Japan and China / J.J. Ryan, A. Schecter, Y. Masuda, M. Kikuchi // Chemosphere. - 1987. - Vol. 16. - №8-9. - P. 2017-2025. - Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1988. - 13И632.

54. Comparison of PCDD/F and coplanar PCB concentrations in Japanese human adipose tissue collected in 1970-1971, 1994-1996 and 2000 / J.-W. Choi, Y. Miyabara, S. Hashimoto, M. Morita // Chemosphere. - 2002. - Vol. 47. - №6. - P. 591-597.

55. Kashimoto, T. PCBs, PCQs and PCDFs in blood of Yusho and Yu-Cheng patients / T. Kashimoto, H. Miyata, S. Fukushima // Environmental Health Perspectives. - 1985. - Vol. 59. - №1. - P. 73-78.

56. Hoffman, R.E. Localized contamination with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: the Missouri episode. Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins, and related products / R.E. Hoffman, P.A. Stehr-Green; Edited by: Kimbrough R.D., Jensen A.A. - N.Y.: Elsevier, 1989. - P. 471-483.

57. Шелепукое, А.А. История диоксинов / А.А. Шелепукое // <http://www.dioxin.ru/history/history.htm>. - 2005. - Май.

58. Петросян, В.С. Диоксины: путало или реальная угроза? / В.С. Петросян // <http://www.nature.ru/db/msg.html?mid=1160694&uri=index.html>. - 2002. - Центр.

59. Hoffman, R.E. Health effects of long-term exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin / R.E. Hoffman, P.A. Stehr-Green, K.B. Webb // JAMA. - 1986. - Vol. 255. - P. 2031-2038.

60. Covaci, A. Patterns of PCBs and PCDD/PCDFs in chicken and pork fat following a Belgian food contamination incident / A. Covaci, J.J. Ryan, P. Schepens // Chemosphere. - 2002. - Vol. 47. - №2. - P. 207-217.

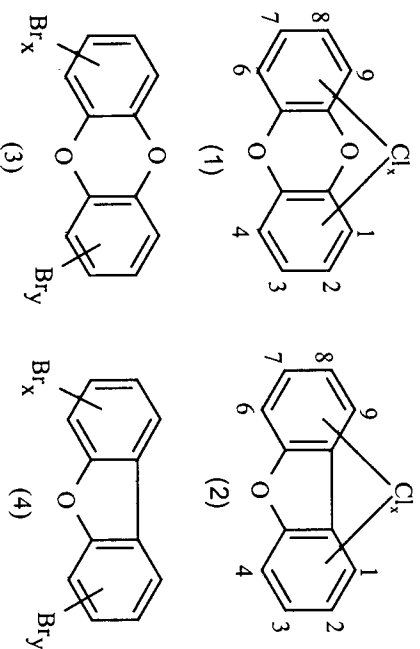
61. Woodford, J. A Review of Dioxin Emissions and Cement Kilns / J. Woodford, D. Grossman // http://66.216.42.132/A_Review_of_Dioxin_Emissions_and_Cement_Kilns.htm. - 2001. - Июнь.

62. Heideleore Fiedler. Dioxin and furan inventories – source releases and past inputs / Heideleore Fiedler // http://www.mhhs.mh.gov/external/usvcrp/conf2002/abs_pdf/diox-055.pdf – 2002. – Авт.
63. Гусева, Л.Р. Контроль диоксинов в России / Л.Р.Гусева // Химия в России – 2000. – №9. – С. 17-20.
64. Федорова Л.А. От Севезо до Уфы / Л.А.Федорова // Химия и жизнь. – 1991. – №7. – С. 3-7.
65. Pistone, L. Clean Technologies for the Reduction/Elimination of POPs / L.Pistone // http://www.05_Pistone.pdf – 2002. – Авт.
66. Severe 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) Intoxication: Clinical and Laboratory Effects / A.Geusau, K.Abraham, K.Geisler etc. // Environmental Health Perspectives. – 2000. – Vol. 109. – №8. – P. 865-869.
67. No Evidence of Dioxin Cancer Threshold / D.Mackie, J.Liu, Yeong-Shang Loh, V.Thomas // Environmental Health Perspectives. – 2003. – Vol. 111. – №9. – P. 1145-1147.
68. Becher, H. Quantitative Cancer Risk Assessment for Dioxins Using an Occupational Cohort / H.Becher, K.Steindorf, D.Flesch-Jans // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1996. – Vol. 106. – Suppl. 2. – P. 663-670.
69. Estimation of the Cumulated Exposure to Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins/furans and Standardized Mortality Ratio Analysis of Cancer Mortality by Dose in an Occupationally Exposed cohort / D.Flesch-Jans, K.Steindorf, P.Gurn, H.Becher // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1992. – Vol. 106. – Suppl. 2. – P. 655-662.
70. Van der Berg, M. Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for Humans and Wildlife / M. van der Berg, L.Birnbaum, A.T.C.Bosveld // Environmental Health Perspectives. – 1998. – Vol. 106. – №12. – P.775-792.
71. Derivation of TEFs // [http://193.172.235.142/download/doc7/WHO>Toxic Equivalency Factors \(TEFs\) for dioxin-like compounds for humans and wildlife derivation of TEFs.html](http://193.172.235.142/download/doc7/WHO>Toxic Equivalency Factors (TEFs) for dioxin-like compounds for humans and wildlife derivation of TEFs.html) – 2002. – Авт.
72. Polychlorinated biphenyls: A toxicological review / George J.Carnille, Bennett F.Gary, Simoneaux Denise, George J.William // J. Hazardous Mater. – 1988. – Vol. 18. – №2. – P. 113-114. – Ред. в: РКХИМ / ВИНИТИ – 1988. – 231484.
73. PCBs, dioxins and furans // <http://www.chem.queensu.ca/~browns/chem326/ch08012.htm> – 2002. – Источ.
74. Addition of Dioxin and Dioxin-Like Compounds: Modification of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) Listing: Toxic Chemical Release Reporting / Environmental Protection Agency // <http://www.epa.gov/tril1899.html> – 2002. – Источ.
75. Dioxin fallout in the Great Lakes / B.Commoner, M.Cohen, P.W.Bartlett etc. // <http://www.qs.edu/CBNS/dxsum.html> – 1999. – Дек.
76. Synergistic Effect of 2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl and 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin on Hepatic Porphyrin Levels in the Rat / A.P.J.M. van Birgele, K.M.Fase, J. van der Kolk, H.Poiger etc. // Environmental Health Perspectives. – 1996. – Vol. 104. – №5. – P. 550-557.
77. Hazardous Substance Fact Sheets // <http://www.state.nj.us/health/ehh/rtkweb/1806.pdf> – 2002. – Авт.
78. Hellmann H. Definition der Hintergrund – bzw. Background-Konzentration – eine Übersicht / H.Hellmann // Acta hydrochimica et hydrobiologica. – 2001. – Vol. 29. – №6-7. – P. 391-398.
79. Background dioxin levels may be harmful // Chem. and Ind. – 1992. – №21. – P. 796. – Ред. в: РКХИМ / ВИНИТИ – 1993. – 151377.
80. Safe, S. H. Toxicology of persistent organic pollutants / S.H.Safe, S.H.Safe // European Journal of Lipid Science and Technology. – 2000. – Vol. 102. – №1. – P. 52-53.
81. Roberts, L. More pieces in the dioxin puzzle // Science. – 1991. – Vol. 254. – №5030. – P. 275. – Ред. в: РКХИМИЯ / ВИНИТИ – 1992. – 10Д5088.
82. Chronic Toxicity Summary. Chlorinated Dibenzo-p-dioxins and chlorinated Dibenzofurans (Including 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin) // http://www.oecha.ca/gov/air/chronic_rels/pdf/chloridibenz.pdf – 2002. – Источ.
83. Becher, H. Dioxins and Furans: Epidemiologic Assessment of Cancer Risks and Other Human Health Effects / H.Becher, D.Flesch-Jans // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1998. – Vol. 106. – Suppl. 2. – P. 623-624.
84. Проблемы химической безопасности: Диоксины и здоровье // Сообщение UCS-INFC295 от 29 июля 1998 года // <http://www.seu.ru/members/ucs/ucs-info-2000-> – Дек.
85. Evaluation of Cardiovascular Outcomes among U.S. Workers Exposed to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin / G.M.Calvert, D.K.Wall, M.H.Sweeney, M.A.Fin-gerhut // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1998. – Vol. 108. – Suppl. 2. – P. 635-643.
86. Chapter 1. Introduction // <http://www.ub.rug.nl/eldoc/dis/medicine/ci.lanting/ci.pdf> – 2002. – Авт.
87. Birnbaum, L.S. Developmental Effects of Dioxins / L.S.Birnbaum // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1995. – Vol. 103. – Suppl. 7. – P. 89-94.
88. Dietary Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Dioxins from Infant until Adulthood: A Comparison between Breast-feeding, Toedler, and Long-term Exposure / S.Patandin, P.C.Dagnelle, P.G.H.Mulder etc. // Environmental Health Perspectives. – 1999. – Vol. 107. – №1. – P. 45-51.
89. Schantz, S.L. Learning in monkeys exposed perinatally to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) / S.L.Schantz // Neurotoxicology and Teratology. – 1989. – Vol. 11. – №1. – P. 13-19.
90. Mithchum, R.K. Environmental levels and fate of dioxins and furans / R.K.Mithchum // Chemosphere. – 1987. – Vol. 16. – №8-9. – P. 2193-2194.
91. Thornton, J. A National Strategy for Dioxin Elimination / J.Thornton // <http://www.greens.org/s-r/07-8toc.html> – 2002. – Авт.

Глава 2. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, СТРОЕНИЕ, НОМЕНКЛАТУРА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КСЕНОБИОТИКОВ ТИПА ДИОКСИНА

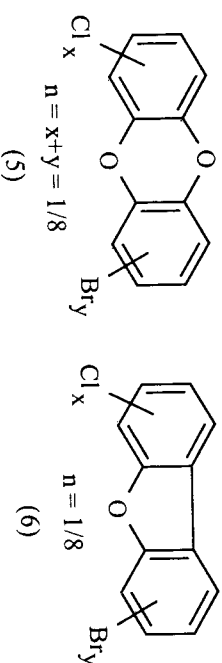
Молекулы ксенобиотиков типа диоксина, за исключением полихлорированных бифенилов, представляют собой конденсированные системы, большинство из которых являются гетероциклическими. Наиболее токсичны – полихлорированные дибензо-*n*-диоксины (1) (ПХДД) и дибензофураны (2) (ПХДФ), имеют сходные токсикологические характеристики.

Различные производные дибензо-*n*-диоксина были получены позднее и многие из них до 70-х годов XX века рассматривались в практических целях [2]. Предпринимались попытки создать на основе дибензо-*n*-диоксинов лекарственных препараты и красители, а также перспективные полимерные материалы. Кроме того изучалась возможность получения антипиренов на основе полигалогенированных дибензо-*n*-диоксинов. Но с середины 70-х годов XX века полигалогенированные дибензо-*n*-диоксины (ПГДД) и родственные им соединения стали рассматриваться как потенциальные экотоксиканты. В 1972-1976 гг. были разработаны основные подходы к синтезу этих соединений. В результате в настоящее время в индивидуальном состоянии получены все возможные полихлорпроизводные дибензо-*n*-диоксинов, синтезированы бром-, фтор- и йодсодержащие галогенированные дибензо-*n*-диоксины, а также соединения, с функциональными группами (NO₂, CN, Me, CF₃ и др.).

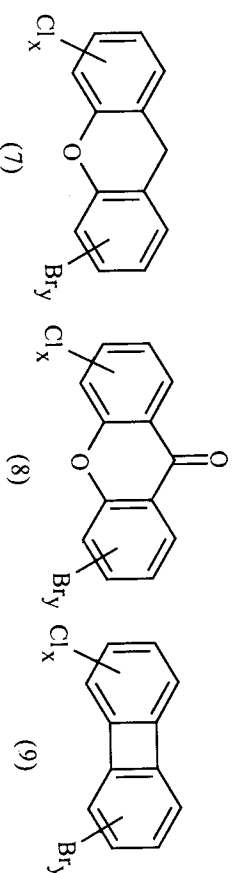


Многочисленными исследователями было показано, что ксенобиотики – представители полихлорированных дибензо-*n*-диоксинов (1) (ПХДД) и дибензофуранов (2) (ПХДФ), имеют сходные токсикологические характеристики.

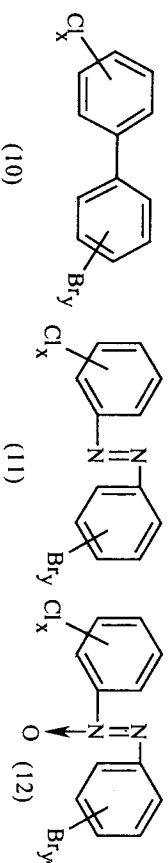
Также было установлено, что не менее, а в ряде случаев и более опасными, чем полихлорированные производные (1) и (2), являются полибром- и смешанные полихлорбромсодержащие дибензо-*n*-диоксины и дибензофураны строения (3-6), которые образуются в качестве побочных продуктов галогенорганических производств при сжигании различных видов топлива в присутствии соединений брома, а также при переработке или уничтожении промышленных и бытовых отходов [3].



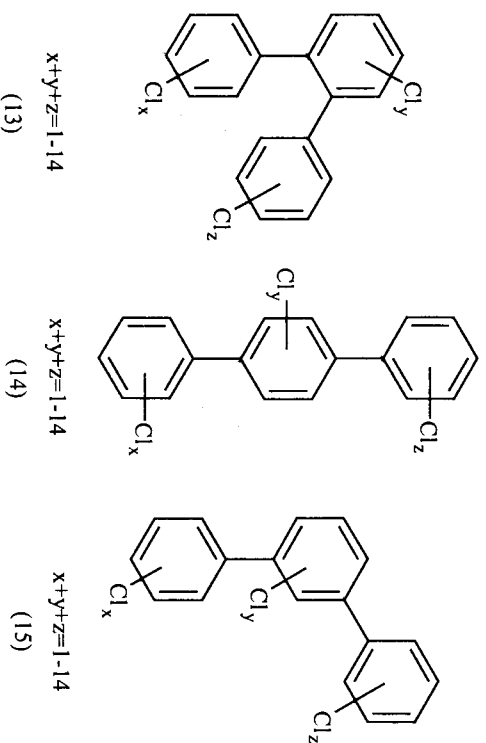
Биологической активностью, характерной для диоксина (1), обладают и многие другие галогенорганические соединения. В их числе некоторые трициклические соединения, например, полихлор-, полибром- или полихлорбромсодержащие ксантены (7), ксантоны (8) и бифенилены (9), а также структурно более сложные кватерфенилы [4-5].



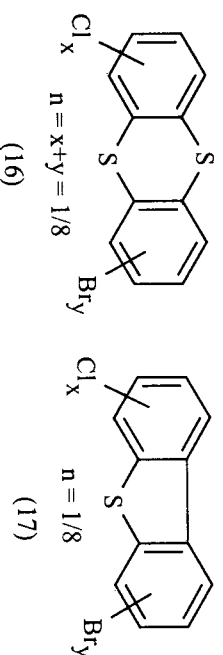
К ксенобиотикам относится также и ряд бипиклических соединений, таких, как полихлорбифенилы (10), полихлоразо- (11) и полихлоразоксибензолы (12) [6-7,4].



Аналоги ПХБ, полихлорированные терфенилы применяются с начала 1930-х годов для тех же целей, что и ПХБ, и на сегодняшний день являются широко распространенными загрязнителями окружающей природной среды. Среди хлорированных терфенилов, содержащих от 1 до 14 атомов хлора, различают орто-ПХТ (13), пара-ПХТ (14) и мета-ПХТ (15). ПХТ не обладают значительной диоксиноподобной активностью, но их эстетическая активность превосходит таковую для ПХБ, что представляет значительную опасность [8].

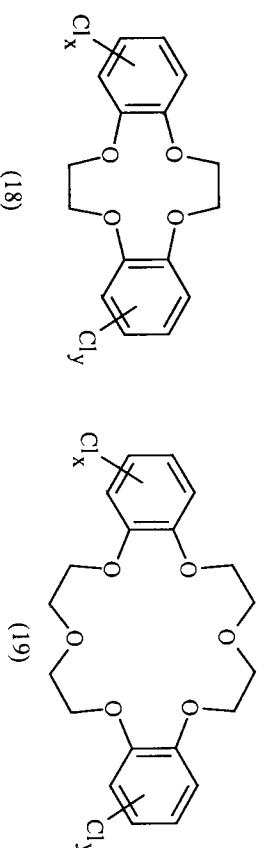


Кроме того, относительно недавно было обнаружено, что се-росодержащие аналоги ПХД/ПХДФ – и смешанные хлор-бромпроизводные тиантрена (16) и дибензо[b,d]тиофена (17), обнаруженные в выбросах мусоросжигательных установок и стоках целлюлозно-бумажных производств, проявляют сходные с ПХД токсикологические характеристики [9].



Многие из указанных три- и бициклических соединений сопутствуют химической продукции и являются предшественниками ксенобиотиков (2-6) в природе. Число гомологов и изомеров в семействах трициклических галогенорганических ксенобиотиков (1-2), а также соединений (7-9) в зависимости от числа атомов хлора и/или брома в молекуле приведены в табл. 2.1.

Наконец, относительно недавно было обнаружено, что аналогичными экстраordinарными свойствами обладают полигалогенированные дибензокраун эфиры, а также их многочисленные полигалогениро-, амина-, гидроксид-, алкилпроизводные. Например, полигалогенидibenзо-12-краун-4 (18) и полигалогенидibenзо-18-краун-6 (19). Следует отметить, что представители этого класса соединений, открытых Педерсеном в 1967 г., нашли в настоящее время очень широкое применение как катализаторы во многих химических процессах и область их применения постоянно расширяется [10].



В литературе утверждается, что количество производных дибензо-*n*-диоксина насчитывает 75 изомеров среди гомологов полихлордибензо-*n*-диоксина и 135 изомеров гомологов полихлордибензофурана, причем последних оказалось несколько больше вследствие того, что у полихлордибензофуранов отсутствует плоскость симметрии, и все они были синтезированы.

Таблица 2.1

Трициклические галогеноранжические ксенобиотики (1-9).
Число гомологов и изомеров в зависимости от заместителей [4]

n=x+y	Число изомеров								
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
1	2	4	2	4	0	0	8	8	4
2	10	16	10	16	14	28	60	60	34
3	14	28	14	28	84	168	224	224	112
4	22	38	22	38	254	496	572	572	298
5	14	28	14	28	420	840	896	896	448
6	10	16	10	16	452	880	912	912	472
7	2	4	2	4	252	504	512	512	256
8	1	1	1	1	74	134	136	136	76
Всего	75	135	75	135	1550	3050	3320	3320	1700

Следует отметить, что изомеры необязательно проявляют одинаковую биологическую активность. Примером могут служить два изомера монохлордибензо-*n*-диоксина: 1-МХДД и 2-МХДД (очевидно, что все другие положения – 3, 4, 6, 7, 8 – неотличимы от положения 1 либо от положения 2). Однако для дихлордибензо-*n*-диоксинов уже существует 10 возможных неидентичных производных, для трихлордибензо-*n*-диоксинов – 14, а для тетрахлордибензо-*n*-диоксинов – 22. Для хлорпроизводных с большим количеством атомов хлора число неидентичных изомеров резко сокращается. Так, для октахлорпроизводных существует лишь одно соединение. Таким образом, в описании биологических свойств необходимо указывать не только количество атомов галогена, но и их положения, поскольку изомеры проявляют разные биологические свойства [11]. При этом в зарубежной литературе часто встречается термин «диоксиноподобная токсичность», под которым понимаются лишь отдельные конгенеры классов полихлорированных ДД и ДФ, а также бифенилов.

Кроме хлорированных трициклических конденсированных ДД и ДФ и ПХБ, диоксиноподобные эффекты проявляют ряд их бромированных аналогов и смешанных соединений. В частности, из 209 конгенов ПХБ только 13 из них обладают диоксиноподобной активностью. Если брать хлор- и бромпроизводные ДД, то только 7 из 75 конгенов обладают диоксиноподобной активностью, а для хлор-, бромпроизводных ДФ только 10 из 135 возможных конгенов имеют сходную активность. Говоря о термине «диоксиноподобная токсичность», подразумевают

в основном 17 конгенов ПХДД/ПХДФ, а также немногие копланарные ПХБ.

Молекула дибензо-*n*-диоксина представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, образованную двумя бензольными кольцами и внутренним шестичленным гетероциклом, содержащим два атома кислорода, а молекула дибензофурана – один атом кислорода.

Собственно 2,3,7,8-тетрахлордibenzo[b,c]-1,4-диоксин известен под синонимами «диоксин», 2,3,7,8-ТХДД, ТХДД. 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-*n*-диоксин, также как и соответствующий 2,3,7,8-тетрахлордibenзофуран, представляют собой кристаллические вещества с температурами плавления 305°C (298-300°C) [12], 306°C (из спирта) [13] и 320-325°C [14] и 227-228°C соответственно [4], причем 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-*n*-диоксин плавится, не разлагаясь, до 750°C. Температура кипения около 900°C. Плотность ТХДД 1,83 г/см³ [15].

Высокоплавкими являются также и другие тетра- и октапроизводные дibenzo-*n*-диоксина и дibenзофурана. Для менее галогенированных соединений характерны более низкие значения температур плавления. В табл. 2.2 приведены основные свойства производных дibenzo-*n*-диоксина и дibenзофурана: растворимость в воде, коэффициент распределения в системе октанол-вода (K_{ow}), давление паров (P_s), температуры плавления, константа Генри, молярный объем, коэффициент биоконцентрирования (КБК) и квантовые выходы в системе вода-ацетонитрил при длине волны 313 нм.

Из таблицы видно, что важнейшие свойства супертоксикантов: растворимость в воде, коэффициент распределения в системе октанол-вода (K_{ow}), давление паров (P_s) – закономерно изменяются с увеличением числа атомов галогенов в молекуле.

Кроме того, в литературе отмечается, что диоксин обладает исключительной стойкостью к термическому воздействию, кислотам и основаниям. Утверждается, что при 700°C в течение 21 с распадается только 50% диоксина. К тому же имеются данные, что диоксин полностью распадается при 800°C за 21 с. Время полураспада диоксина при 1200°C составляет 10⁻⁴ с.

Установлено, что период полураспада 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-*n*-диоксина у человека составляет 7 лет, период полураспада в почве – 1 год, по другим источникам – от 6 месяцев до одного года. Кроме того, в литературных данных имеются некоторые расхождения относительно физических свойств наиболее токсичного 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-*n*-диоксина.

Некоторые физико-химические характеристики ПХДД, ПХДФ и ПХБ [4,16]

Соединение	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	Растворимость в воде, мг/л	$lgKow$	$P, \text{Па}$	K , Генри	Молярн. объем	$lgKBK$	Кв. выходы H_2O -Ас (313 нм)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2-МХДД	105,5	278000 (a)	4,94	0,0858	14,82	212,9	3,52	—
2,3-ДХДД	164,0	14900 (a)	4,70	0,00926	6061	233,8	3,34	—
2,8-ДХДД	151,0	16700 (a)	4,70	0,00247	2,13	233,8	3,34	—
1,2,4-ТрХДД	129,0	8410 (a)	6,45	0,00107	3,84	254,7	4,67	—
2,3,7,8-ТХДД	305,0	19,3 (b)	7,02	0,0000579	3,34	275,6	4,82	0,0352
1,2,3,6-ТХДД	219,0	320 (c)	7,13	0,0000581	0,71	275,6	5,19	—
1,2,3,4,7-ПнХДД	196,0	118 (c)	7,44	0,00000431	0,264	296,5	5,42	—
1,2,3,4,7,8-ГкХДД	273,0	4,42 (c)	7,79	0,00000145	4,52	317,4	5,69	0,000110
1,2,3,4,6,7,8-ГпХДД	265,0	2,4 (c)	8,20	0,000000177	0,133	338,3	6,00	0,0000153
ОХДД	332,0	0,4 (c)	8,60	0,000000119	0,683	359,2	6,31	0,0000226
2,3,7,8-ТХДФ	227,5	41,9 (d)	6,8	0,00058	1,44	—	—	—
1,2,3,7,8-ПнХДФ	226,0	24 (d)	6,4	0,0001044	0,50	—	—	—
2,3,4,7,8-ПнХДФ	196,5	23,6 (d)	6,5	0,0001005	0,498	—	—	0,000696
1,2,3,4,6,7-ГкХДФ	239,0	1,3 (d)	7	0,00001083	1,10	—	—	—
1,2,3,4,7,8-ГкХДФ	226	0,825 (d)	7	0,000023	1,43	—	—	—
1,2,3,6,7,8-ГкХДФ	233	1,77 (d)	7	0,0000213	0,731	—	—	—
1,2,3,7,8,9-ГкХДФ	246-249	—	7	—	—	—	—	—

Окончание табл. 2.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2,3,4,6,7,8-ГкХДФ	239	—	7	0,000019	—	—	—	—
1,2,3,4,6,7,8-ГпХДФ	237	0,135 (d)	7,4	0,0000033	1,41	—	—	—
1,2,3,4,7,8,9-ГпХДФ	221-223	—	7,4	0,0000045	—	—	—	—
ОХДФ	259,0	0,116 (a)	8	0,000000145	0,188	—	—	—
3,3',4,4'-ТХБ	180-181	1000 (a)	6,5	0,017284	1,7	—	—	—
3,4,4',5-ТХБ	160-163	2920 (a)	6,36	0,03035	12,8	—	—	—
2,3,3',4,4'-ПнХБ	116,5-117,5	1900 (a)	6	0,03201	9,93	—	—	—
2,3,4,4',5-ПнХБ	98-99	2580 (c)	6,65	0,016162	6,9	—	—	—
2,3',4,4',5-ПнХБ	111-113	1590 (c)	7,12	0,012141	8,5	—	—	—
2',3,4,4',5-ПнХБ	134-135	1640 (a)	6,74	0,03364	17,4	—	—	—
3,3',4,4',5-ПнХБ	160-161	1030 (a)	6,89	0,011445	5,4	—	—	—
2,3,3',4,4',5-ГкХБ	129,5-131	410 (c)	7,16	0,00568	87,0	—	—	—
2,3,3',4,4',5-ГкХБ	161-162	361 (a)	7,19	0,002115	58,0	—	—	—
2,3',4,4',5,5'-ГкХБ	125-127	361 (a)	7,09	0,00754	11,0	—	—	—
3,3',4,4',5,5'-ГкХБ	208-210	361 (a)	7,46	0,006998	6,52	—	—	—
2,3,3',4,4',5,5'-ГпХБ	162-163	6,26 (a)	7,71	0,0005065	6,65	—	—	—
2,2',3,3',4,4',5-ГпХБ	136,5-138,5	22,7 (a)	7,27	0,0002497	1,50	—	—	—
2,2',3,4,4',5,5'-ГпХБ	112,5-114	44 (a)	7,36	0,0010517	3,20	—	—	—

Примечание: Растворимость в воде (мг/л) при температурах (a) 25°C, (b) 22°C, (c) 20°C и (d) 22,7°C соответственно.
 Константа Генри: [dim] = $\text{Па} \cdot \text{м}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$
 Молярный объем: [dim] = $\text{см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$.

Так, температура плавления в некоторых источниках, как было указано выше в табл. 2.2, существенно расходится у различных авторов, причем то же самое относится и к другим физическим свойствам. Например, у 2,3,7,8-ТХДД растворимость в воде составляет 0,2 мкг/кг, коэффициент распределения в системе октанол-вода (K_{ow}) $\lg K_{ow}=5$, давление насыщенного пара было определено на уровне $7,2 \cdot 10^{-10}$ Па и константа Генри – $1,1 \text{ Па} \cdot \text{м}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$.

2.1. Растворимость в воде

Для ряда ксенобиотиков типа диоксина была непосредственно измерена растворимость в воде. Для 2,3,7,8-ТХДД растворимость в воде оценивается на уровне $19,3 \pm 3,7$ нг/л при температуре 22°C , как было измерено при помощи меченных изотопов [17]. При помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии были также измерены растворимости в воде ряда диоксиноподобных ксенобиотиков [18]. При этом растворимость в воде варьируется от 419 нг/л для 2,3,7,8-ТХДФ до $1,35$ нг/л для 1,2,3,4,6,7,8-ГнХДФ и от $4,42$ нг/л для 1,2,3,4,7,8-ГкХДД до $0,074$ нг/л для ОХДД [19]. Для ряда ПХБ, обладающих диоксиноподобными свойствами, растворимость в воде на два порядка выше, чем у соответствующих хлорированных ПХДД и ПХДФ. В целом, следует отметить что супертоксиканты типа ПХДД/ПХДФ чрезвычайно малорастворимы в воде, их растворимость, по разным данным, оценивается на уровне $0,000002-0,0000001$ г/л, но они хорошо растворимы в неполярных растворителях. Хорошая растворимость разнообразных ПХДД обеспечивается липофильной (гидрофобной) природой этих неионных галогенодержавших ксенобиотиков. В частности, растворимость 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-[b,c]-1,4-диоксина составляет (в г/л): $0,57$ в бензоле, $0,37$ в хлороформе, $0,11$ в ацетоне, $0,05$ в октанол [14].

Нужно отметить, что в результатах недавних исследований, была показана возможность значительно большей и меньшей растворимости ПХДД/ПХДФ в реальных условиях, чем первоначально было измерено в бидистиллате. Это, возможно, объясняется высокой способностью полигалогенированных ксенобиотиков к комплексообразованию с водорастворимыми полимерами. Эти компоненты, например, гуминовые и фульвокислоты, отсутствуют в воде при ее суперочистке, однако они могут быть представлены в реальных условиях анализа [20-22].

2.2. Давление паров

В литературе имеется не так много данных, касающихся давления паров ПХДД/ПХДФ [23]. Для наиболее токсичного представителя данного семейства 2,3,7,8-ТХДД давление паров оценивается на уровне $1,5 \cdot 10^{-9}$ мм рт. ст. при 25°C . Экспериментально полученные значения давления паров ОХДД и ОХДФ оцениваются на уровне $8,25 \cdot 10^{-13}$ и $3,75 \cdot 10^{-12}$ мм рт. ст. при 25°C соответственно [24]. Значения давления паров варьируют от методики эксперимента, но в целом они лежат в интервалах, показанных в табл. 2.3.

Таблица 2.3

Значения давления паров

Контекст	Интервал давления паров в мм рт. ст.
ТХДД	от $1,5 \cdot 10^{-9}$ до $4,8 \cdot 10^{-8}$
ПнХДД	от $4,4 \cdot 10^{-10}$ до $6,6 \cdot 10^{-10}$
ГкХДД	от $3,6 \cdot 10^{-11}$ до $5,1 \cdot 10^{-11}$
ГнХДД	$5,6 \cdot 10^{-12}$
ОХДД	$8,2 \cdot 10^{-13}$
ТХДФ	от $1,5 \cdot 10^{-8}$ до $4,0 \cdot 10^{-8}$
ПнХДФ	от $1,5 \cdot 10^{-9}$ до $4,3 \cdot 10^{-9}$
ГкХДФ	от $1,8 \cdot 10^{-10}$ до $5,7 \cdot 10^{-10}$
ГнХДФ	от $3,52 \cdot 10^{-11}$ до $5,8 \cdot 10^{-11}$
ОХДФ	$3,75 \cdot 10^{-12}$

Для диоксиноподобных ПХБ давление паров примерно на два порядка превосходит давление пара соответствующих ПХДД/ПХДФ, наибольшее давление пара у 2,3,3',4,4'-ПнХБ – $1,09 \cdot 10^{-6}$, а наименьшее значение отвечает 2,3,3',4,4',5,5'-ГнХБ, всего $1,46 \cdot 10^{-8}$.

Однако имеются сообщения, что реально в воздухе ПХДД/ПХДФ могут присутствовать в «сверхнасыщенной» концентрации, причем это может быть обусловлено его эффективной сорбцией на различных аэрозольных частицах. Таким образом, реальные концентрации ксенобиотиков, определяемые в двух важнейших фазах – воздухе и воде – могут оказываться намного выше, чем идеальные, определяемые физико-химическими характеристиками – летучестью и растворимостью, полученными для идеальных условий. Соответственно транспорт супертоксикантов в этих средах определяется не столько

законами газовой динамики или истинных растворов, сколько характеризуется поведением их носителей – аэрозольных частиц в воздухе и молекулярных комплексов в почве и воде.

2.3. Коэффициент распределения октанол-вода

Коэффициент распределения октанол-вода дает оценку транспортным характеристикам ксенобиотиков. Как правило, высокие значения которых указывают на высокую способность к биоаккумуляции. $\lg K_{ow}$ 2,3,7,8-ТХДД авторами [25] был оценен на уровне 6,64. Для надежного определения коэффициента распределения используется техника установления равновесия между насыщенным водой октанолом, содержащим ТХДД, и водой, насыщенным октанолом в течение 6-31 дня. Для 2,3,7,8-ТХДД установлено значение $\lg K_{ow}$ (октанол-вода) равное 6,8. При помощи ВЭЖХ и ВЭЖХ/МС были определены значения коэффициентов распределения октанол-вода и для других ксенобиотиков ПХДД/ПХДФ, а также ПХБ. Данный подход дает $\lg K_{ow}$ 4 для хлорированных предшественников ПХДД/ПХДФ и 8,78 для октачлорированных производных, что намного меньше, чем получено при прямом измерении $\lg K_{ow}$. Метод медленного взбалтывания для 73 конденсеров ПХДД/ПХДФ дает значения $\lg K_{ow}$ в диапазоне 6,10-7,92 [26].

Непосредственные методы определения значений $\lg K_{ow}$ дают следующие результаты, приведенные в табл. 2.4.

Таблица 2.4
Значения $\lg K_{ow}$

Группа конденсеров	$\lg K_{ow}$
ТХДД	от 6,1 до 7,1
ПнХДД	от 6,2 до 7,4
ГкХДД	от 6,85 до 7,8
ГнХДД	8,0
ОХДД	8,2
ТХДФ	от 5,6 до 6,79
ПнХДФ	от 6,19 до 6,92
ГкХДФ	7,0
ГнХДФ	7,4
ОХДФ	8,0

Что же касается $\lg K_{ow}$ для ПХБ, то значения коэффициента распределения во многом сходны с имеющимися для аналогичных ПХДД/ПХДФ. В частности, $\lg K_{ow}$ 6,5 для 3,3',4,4'-ТХБ простирается до 7,71 для 2,3,3',4,4',5,5'-ГнХБ.

Широко известно, что в неживой природе эти ксенобиотики постепенно переходят в органическую фазу почвы или воды, мигрируя дальше в виде комплексов с органическими веществами (поступают в воздух, водоемы, включаются в пищевые цепи). Попадая в живые организмы, ксенобиотики способны накапливаться в них (биоцентрироваться). Предполагалось, что коэффициент биоцентрирования (КБК) связан с коэффициентом распределения в системе октанол-вода довольно простой зависимостью. В частности, было предложено: $\lg КБК = 0,76 \cdot K_{ow} - 0,23$. Однако экспериментальные значения КБК ксенобиотиков ПХДД и ПХДФ в организме животного или растения (например, в организме рыб значение КБК изменяется от 2000 до 6000) оказались заметно ниже тех, что можно было бы ожидать, исходя только лишь из некоторых простых предположений.

2.4. Квантовые выходы фотодеструкции

Значения квантовых выходов являются хорошим показателем эффективности фотопревращения ксенобиотиков. Для ПХДД были получены следующие значения квантовых выходов, измеренных в растворе вода-ацетонитрил при длине волны 313 nm.

Таблица 2.5

Значения квантовых выходов

Конденсер	Квантовый выход, моль/эйнштейн
1,2,3,7-ТХДД	$5,42 \times 10^{-4}$
1,3,6,8-ТХДД	$2,17 \times 10^{-3}$
2,3,7,8-ТХДД	$2,2 \times 10^{-3}$
1,2,3,4,7-ПнХДД	$9,78 \times 10^{-5}$
1,2,3,4,7,8-ГкХДД	$1,1 \times 10^{-4}$
1,2,3,4,6,7,8-ГнХДД	$1,53 \times 10^{-5}$
ОХДД	$2,26 \times 10^{-5}$
1,2,4,7,8-ПнХДФ	$1,29 \times 10^{-2}$
1,2,3,4,7,8-ГкХДФ	$6,96 \times 10^{-4}$

Было замечено, что присутствие созагрязнителей, например, полихлорированных фенолов, ПАУ и других соединений заметно уменьшают квантовые выходы фотопревращений. Значения квантовых выходов претерпевают значительные колебания в зависимости от количества и положения галогенов, а также систе-

мы растворителей. Кроме того, при фотопревращениях хлорфенолов, галогенированных дифениловых эфиров и ПХБ возможно образование высокоокисных ксенобиотиков ПХДД/ПХДФ.

2.5. Кристаллическая и молекулярная структура диоксиноподобных супертоксикантов

Одним из самых надежных методов установления молекулярной структуры веществ, из которых можно вырастить достаточно крупные кристаллы, является рентгеноструктурный анализ. Для установления кристаллической и молекулярной структур было проведено рентгеноструктурное исследование 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*n*-диоксина [27] (дифрактометр, λ_{Mo} , 2666 отражений, МНК в анизотропном приближении, $R=0,036$; определены координаты атомов Н), 2,3,7,8-ПХДД имеет триклинные кристаллы, $a, 3,783$; $b, 9,975$; $c, 15,639$ Å; $\alpha, 94,14$; $\beta, 95,20$; $\gamma, 92,77^\circ$ и $Z=2$, Федоровская группа $P1$ (молекулы занимают две независимые системы эквивалентных позиций в центрах инверсии). Межатомные расстояния и валентные углы (для второй из двух симметрически независимых молекул даны в скобках): С-С (в бензольных кольцах) в пределах $1,374-1,388$ ($1,376-1,388$); С-О (в центральных гетероцикле) $1,378$ и $1,378$ ($1,377$ и $1,379$); С-С1 $1,727$ и $1,726$ Å ($1,728$ и $1,730$); валентные углы ССС в пределах $119,52-120,31^\circ$ ($119,50-120,27^\circ$), ССО $117,46-122,24^\circ$ ($117,74-122,24^\circ$), ССС1 $118,86-120,87$ ($118,81-121,12^\circ$) и С-О-С $115,56^\circ$ ($115,78^\circ$). Обе симметрически независимые молекулы плоские (максимальные отклонения $0,034$ и $0,018$ Е) с псевдосимметрией D_{2h} . Сокращенные межмолекулярные контакты О...С1 $3,087$ и $3,131$ Å, С1...С1 $3,575$ Å (между молекулами разных систем). По другим данным [28] (дифрактометр, λ_{Mo} , 2381 отражение, синтез Паттерсона и Фурые, МНК в анизотропном приближении до $R=0,036$), кристаллы также триклинные, $a, 3,783$; $b, 9,975$; $c, 15,639$ Å; $\alpha, 94,14$; $\beta, 95,20$; $\gamma, 92,77^\circ$ и $Z=2$, Федоровская группа $P1$. Кроме того, кристаллы содержат две независимые молекулы в центрах симметрии 000 и $\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2}$, которые обладают нормальными длинами связей и валентными углами.

Также были изучены кристаллическая и молекулярная структуры 2,7-дихлордibenзо-*n*-диоксина [29-30] (дифрактометр, λ_{Mo} , 1152 отражений, МНК в полносимметричном анизотропном приближении, $R=0,057$). Кристаллы триклинные, $a, 3,878$; $b, 6,755$; $c, 10,265$ Å; $\alpha, 99,46$; $\beta, 100,63$; $\gamma, 99,73^\circ$ и $Z=2$, Федоровская группа $P1$. Длины связей и величины валентных углов

находятся в нормальных пределах. Из данных [31] (дифрактометр, λ_{Mo} , 2381 отражение, синтез Паттерсона и Фурые, МНК в полносимметричном анизотропном приближении до $R=0,057$) также имеем сходные параметры молекул. Кристаллы триклинные, $a, 3,878$; $b, 6,755$; $c, 10,265$ Е; $\alpha, 99,46$; $\beta, 100,63$; $\gamma, 99,73^\circ$ и $Z=1$. Следует отметить, что молекулы находятся в центрах симметрии и имеют приблизительную симметрию C_{2h} . Длины связей С-О $(1,380-1,382$ Å), С-С $(1,370-1,397$ Å) находятся в обычных пределах. Но длины связи С-С1 $(1,742$ Å) оказались больше, чем найденные в тетра- и октахлорпроизводных дibenзо-*n*-диоксина. С увеличением числа заместителей — атомов хлора, связь С-С1 укорачивается до $1,72$ Е. При этом отщипывание электронной плотности от ароматической части молекул, обусловленное разл. увеличением электроотрицательности атомов С1 и С, увеличивается с увеличением числа атомов С1, в результате чего длины связей С-С1 заметно сокращаются. Для сравнения кристаллической и молекулярной структуры ПХДД и ДД интересно сопоставить данные рентгеноструктурного исследования (метод Вейсберга, λ_{Cu} , 948 отражений, метод Паттерсона, МНК в анизотропном приближении, $R=0,103$) [32] $C_{12}H_8O_2$ дibenзо-*n*-диоксина без атомов галогенов-заместителей. При этом кристаллы моноклинные, $a, 15,18$; $b, 10,3$; $c, 11,69$ Å; $\beta, 100,2^\circ$ и $Z=4$, Федоровская группа A_2/a . В противоположность молекуле 2,8-дихлорпроизводного, молекула плоская и расположена в центре симметрии, где у 2,8-ДХДД наблюдается перегиб по линии О...О. Большие анизотропные колебания атомов О в плоскости, перпендикулярной плоскости молекул, весьма вероятно, связаны с некоторой неупорядоченностью структуры.

Для 1,2,3,4-тетрахлордibenзо-*n*-диоксина [33] были найдены следующие параметры: λ_{Mo} , 543 отражения, $R=0,037$; кристаллы ромбические, $a, 8,20$; $b, 14,66$; $c, 16,917$ Å, ρ (выч) $1,89$, $Z=4$, Федоровская группа $P2_12_12_1$. 1,2,3,4-тетрахлордibenзо-*c*,*c*-1,4-диоксин, по сравнению с 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*n*-диоксином является практически неокисным, в то время как 2,3,7,8-ПХДД обладает исключительной токсичностью. Молекула 1,2,3,4-ПХДД с точностью до $0,081$ Е плоская, причем ее планарность несколько меньше, чем в 2,3,7,8-тетрахлор-, 2,7-дихлор-, октахлор- и 2,8-дихлорпроизводных дibenзо-диоксина. Геометрические параметры молекул 1,2,3,4-ПХДД близки к обычным. Основное же отличие токсических свойств 1,2,3,4-ПХДД и 2,3,7,8-ПХДД обусловлено их геометрическими размерами с учетом их ван-дер-ваальсовых радиусов атомов. Размеры молекул 2,3,7,8-ПХДД ($9,405 \times 6,182$ Å) позволяют ей всраиваться в опре-

деленный рецептор клетки (размер рецептора $13,7 \times 6,8 \text{ \AA}$), нарушая ее нормальное функционирование, тогда как молекулы 1,2,3,4-ТХДД ($10,905 \times 7,928 \text{ \AA}$) превышают размеры рецептора [33].

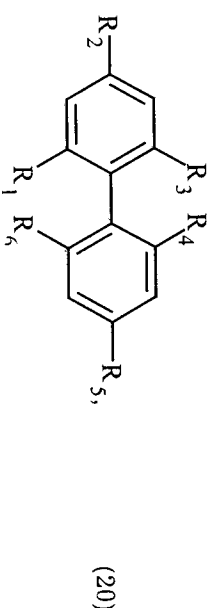
По Кембриджскому банку данных был проанализирован тип молекулярных упаковок ряда полихлорзамещенных ароматических молекул [34]. Для некоторых ксенобиотиков характерна β -структура, в которой выделяются новые или ленточные мотивы упаковки за счет аттрактивных взаимодействий Cl...Cl, а образование трехмерной кристаллической упаковки осуществляется путем параллельного наложения таких слоев. Наименьшая кристаллографическая ось в таких кристаллах близка к 4 \AA . Для ряда других соединений характерно расположение молекул по типу «елочка», при котором, достигается максимальное число межмолекулярных дисперсионных взаимодействий. Наименьшая кристаллографическая ось в таких кристаллах $4,7\text{--}7,3 \text{ \AA}$. Для 1,2,3,7,8,9-гексахлордibenzo-*n*-диоксина найден новый тип упаковки, близкий к β -структуре. Так, каждый новый слой располагается антипараллельно по отношению к предыдущему. Расчет парных взаимодействий методом атом-атомных потенциалов показал, что для стабилизации последних структур преобладающим является диполь-дипольное взаимодействие.

Что касается полихлорированных дифениловых эфиров, которые при фотохимической циклизации весьма склонны к образованию высокоотоксичных полихлорированных дибензофуранов и дибензо-*n*-диоксинов и по праву считаются основными предшественниками полигалогенированных дибензофуранов, то для них также имеются данные рентгеноструктурного анализа. В частности, для 2,2',4,4'-тетра-, 3,3',4,4'-тетра- и 2,2',3,4,4',5-гексахлордифениловых эфиров была найдена кристаллическая и молекулярная структура [35]. 2,2',4,4'-тетрахлордифениловый эфир: (278 отражений, $R=0,025$) кристаллы ромбические с параметрами: $a21,782$; $b11,309$; $c10,137 \text{ \AA}$, $(r_{\text{выч}}) 1,64$, $Z=8$, Федорова группа F_{dd2} . 3,3',4,4'-тетрахлордифениловый эфир: (1626 отражений, $R=0,040$) кристаллы триклинные: $a6,504$; $b12,500$; $c7,828 \text{ \AA}$, $\alpha89,98$; $\beta101,80$; $\gamma90,62^\circ$, $(r_{\text{выч}}) 1,64$, $Z=2$, Федорова группа $P1$. 2,2',3,4,4',5-гексахлордифениловый эфир: (1549 отражений, $R=0,039$) кристаллы триклинные: $a8,365$; $b9,666$; $c10,661 \text{ \AA}$, $\alpha69,42$; $\beta98,44$; $\gamma118,37^\circ$, $(r_{\text{выч}}) 1,76$, $Z=2$, Федорова группа $P1$. Также был исследован и бис-(3,4-дихлорфениловый) эфир, получены данные рентгеноструктурного анализа [36]. Автоматический дифрактометр, λMo , 1235 отражений, прямые методы, МНК в анизотропном приближении

до $R=0,036$. Кристаллы триклинные, $a6,500$; $b12,448$; $c7,807 \text{ \AA}$, $\alpha90,13$; $\beta101,73$; $\gamma90,62^\circ$, $(r_{\text{выч}}) 1,65$, $Z=2$, Федорова группа $P1$. Фенильные кольца из-за стерических препятствий повернуты друг относительно друга на $73,2^\circ$ и средняя длина связи C-O $1,378 \text{ \AA}$, валентный угол составляет $119,6^\circ$. Плоская конформация молекулы, вероятно, в некоторой степени определяет нетоксичность этого эфира, тогда как исходный бифенил обладает сильной токсичностью. Плоская конформация исследованного эфира является энергетически невыгодной, поэтому не только отсутствует в твердом состоянии, но и маловероятна в любых других условиях.

Не менее интересны данные и о других предшественниках полигалогенированных дибензодиоксинов и дибензофуранов — полигалогенированных бифенилах [37]. Было проведено исследование четырех замещенных дифенилов (20) методом ЯМР в неметаллическом жидкокристаллическом растворе и РсГА (λCu , 634, 2661, 810 и 5580 отражений, $R=0,040$; 0,036; 0,044; и 0,049 для №1-4 соответственно) [38]. Кристаллы №1 и №3 ромбические: $a12,35$, $14,48$, $b10,521$, $12,71$, $c9,390$; 8,531Е; и $Z=4$, Федорова группа P_{nc} . Кристаллы №2 моноклинные, а №4 триклинные: $a19,27$; $8,14$, $b7,940$; $10,74$, $c33,315$; $35,42 \text{ \AA}$; $\alpha87,87$; $\beta90,93$; $63,55$; $63,55^\circ$ и $Z=16,8$, Федорова группа C_2/c и $P1$. В кристаллах №1 и №3 молекулы занимают частное положение на оси 2. В кристаллах №2 и №4 содержится несколько систем симметрически независимых молекул.

Оказалось, что в большинстве рассмотренных молекул внутримолекулярные контакты Na...Na1 больше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов, в то время как некоторые межмолекулярные расстояния близки к ней. Двухгранный угол между бензольным кольцом по данным рентгеноструктурного анализа в молекулах галогенированных бифенилов №1-4 составляет от $80,6$ до $89,8^\circ$, а по данным ЯМР, несколько меньше $68,1$ (в №2) и $69,6^\circ$ (в №4). Получены данные и о структуре 2,4'-дихлорбифенила [39]. РсГА (λCu , $R=0,057$ по 1709 отражениям) $C_{12}H_8Cl_2$:



где R₁₋₆ соответственно равны:

№	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	Cl	H	Cl	Cl	H	Cl
2	Cl	Cl	Cl	H	Br	H
3	Br	Br	Br	Br	Br	Br
4	Br	Br	Br	H	Br	H

Кристаллы моноклинные, а3,976; b11,558; c11,166 Å; β91,73°, r(выч) 1,445 и Z=2, Федорова группа P₂. Длины связей C-C в Rh группах 1,382-1,418Е и 1,356-1,379 Å для двух колец соответственно. Длина связи C-C между кольцами 1,384 Å. Угол между Rh-группами 49,6°.

Для 2,2',4,4',5,5'-гексахлорбифенила известны следующие характеристики по данным Rста (λMo, 1075 отражений, R=0,024), а12,395; b8,044; c13,383 Е; β94,45°, r(выч)1,80 и Z=4, Федорова группа P₂/n. Молекула неплоская, Rh-циклы образуют двухгранный угол 58,3°. Длина связи CРh-CРh 1,493; C-Cl 1,729Е (средн). Rh-циклы ориентированы так, что орто-атомы Cl расположены в транс-положении. Расположение орто-атомов Cl ближе к анти-, чем к син-позиции относительно связи C(Rh)-C(Rh) [40-41]. Значения дипольных моментов для соединений, содержащих атом Cl в положении 4, практически не зависят от конформации [42]. Для полигалогенированных бифенилов в целом наиболее вероятна конформация, в которой плоскости фенильных колец повернуты на 90° относительно друг друга.

Полигалогенированные соединения типа ПХДД/ПХДФ/ПХБФ/ПХБ легко образуют достаточно крупные кристаллы и поэтому являются прерасными образцами для детального исследования зависимости токсичности от структуры, а также установления строения ксенобиотиков типа диоксина методами рентгеноструктурного анализа [43]. Однако в литературе имеется явно недостаточно рентгеноструктурных данных для всестороннего изучения проблемы и, кроме того, приходится считать-ся с выюкой токсичностью ксенобиотиков этого типа, что, в конечном итоге, суживает чисто исследований, посвященных Rста диоксиноподобных ксенобиотиков. Выходом из этой ситуации может быть использование неэмпирических и полуэмпирических методов расчетов с полной оптимизацией геометрии для изучения структуры и других параметров ксенобиотиков. В работе [44] данные расчетов, полученные методом АМ1, для длин связей и валентных углов нейтральной молекулы ТХДД

находятся в соответствии с рентгеноструктурными данными. При этом малые изменения валентных углов и длин связей под влиянием заместителей свидетельствуют о высокой устойчивости этих ксенобиотиков. Геометрические параметры ксенобиотиков ПХДД/ПХДФ/ПХБФ – длины связей и валентные углы представлены в табл. 2.6.

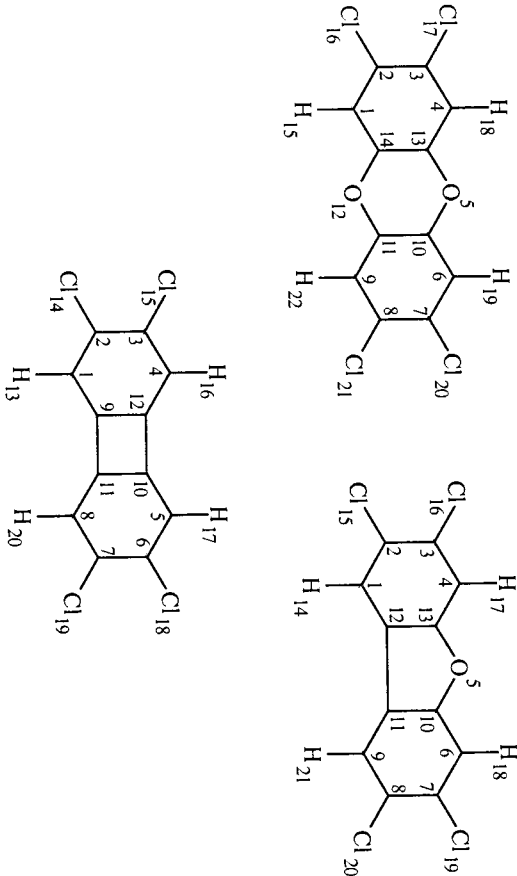


Рис. 2.1. Структура ксенобиотиков ПХДД/ПХДФ/ПХБФ

Таблица 2.6

Геометрические параметры NM и KP ксенобиотиков (R (i j) – длины связей в Å, α (i j k) – валентные углы в градусах)

R (i j)	NM	KP	α (i j k)	NM	KP
1	2	3	4	5	6
ТХДД					
C ₁₀ -O ₅	1,393	1,374	O ₅ C ₁₄ C ₁₃	123,0	122,2
C ₁₀ -C ₁₁	1,404	1,418	C ₁₀ O ₅ C ₁₄	114,1	115,7
C ₄ -C ₁₄	1,396	1,408	C ₄ C ₁₄ C ₁₃	120,6	120,5*
C ₃ -C ₄	1,400	1,390	C ₃ C ₄ C ₁₄	118,9	118,9
C ₂ -C ₃	1,404	1,432	C ₁₇ C ₃ C ₄	118,5	119,1
C ₃ -Cl ₁₇	1,694	1,678	H ₁₈ C ₄ C ₁₄	119,8	119,5
C ₄ -H ₁₈	1,101	1,105	C ₂ C ₃ C ₄	120,5	120,6
ТХДФ					
C ₁₀ -O ₅	1,405	1,401	O ₅ C ₁₃ C ₁₂	111,8	111,2

1	2	3	4	5	6
C ₁₀ -C ₁₁	1,432	1,460	C ₁₀ O ₅ C ₁₃	105,0	105,1
C ₄ -C ₁₃	1,384	1,377	C ₁₂ C ₁₃ C ₄	123,1	123,2
C ₃ -C ₄	1,404	1,415	C ₃ C ₄ C ₁₃	116,6	116,9
C ₂ -C ₃	1,407	1,437	C ₂ C ₁ C ₁₂	118,5	119,0
C ₁ -C ₂	1,404	1,387	C ₁₃ C ₁₂ C ₁	119,3	118,5
C ₁ -C ₁₂	1,384	1,410	C ₂ C ₃ C ₄	121,3	121,1
C ₃ -Cl ₁₆	1,695	1,667	C ₃ C ₂ C ₁	121,3	121,4
C ₂ -Cl ₁₅	1,637	1,683	H ₁₇ C ₄ C ₁₃	121,7	121,9
C ₄ -H ₁₇	1,099	1,104	H ₁₄ C ₁ C ₁₂	121,0	120,0
C ₁ -H ₁₄	1,101	1,105	Cl ₁₆ C ₃ C ₄	118,0	118,4
			Cl ₁₅ C ₂ C ₁	118,1	119,1

ТХБФ

C ₁₀ -C ₁₂	1,479	1,452	C ₄ C ₁₂ C ₉	122,1	121,6
C ₁₀ -C ₁₁	1,467	1,482	C ₃ C ₄ C ₁₂	115,9	116,5
C ₁ -C ₁₁	1,356	1,372	C ₁₅ C ₃ C ₄	117,0	118,1
C ₁ -C ₂	1,433	1,413	H ₁₆ C ₄ C ₁₂	124,0	122,9
C ₂ -C ₃	1,389	1,427	C ₂ C ₃ C ₄	120,7	121,9
C ₂ -Cl ₁₄	1,696	1,677			
C ₁ -H ₁₃	1,099	1,104			

МПДП с полной оптимизацией геометрии позволяет получить наиболее близкие к экспериментальным значениям энергетических и геометрических параметров веществ по сравнению с другими полумпирическими методами квантовой химии для ксенобиотиков – производных дибензо-*n*-диоксина, дибензофурана и родственных экококсикантов.

Исследования позволяют сделать вывод, что ПХДД/ПХДФ/ПХБФ обладают исключительно плоской конфигурацией, позволяющей им служить субстратами к AhR и вызывать индукцию энзимов семейства P450 [45]. Кроме того, для этих ксенобиотиков характерно исчерпание электронной плотности на неэкранированных атомах С ароматических колец, что делает их малодоступными для электрофильной и радикальной атаки, а, следовательно, обеспечивает им высокую устойчивость к биодegradации [46].

Что же касается галогодзамещенных азоксисоединений, то на примере ТХАОБ можно показать, что неплюская конфигурация более выгодна по энергии, чем близкая к плоской. Это обстоятельство не позволяет нативной молекуле эффективно связываться с AhR. Однако вполне вероятно окисление ПХАОБ до планарных и более устойчивых к метаболизму ПХДФ. Наличие

у ПХАОБ мест для электрофильной и радикальной атаки способствует быстрой биодegradации токсиканта, по сравнению с ПХДД/ПХДФ, что обуславливает меньшую токсичность этого класса соединений.

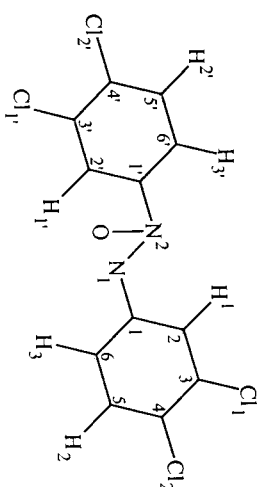


Рис. 2.2. Структура ТХАОБ

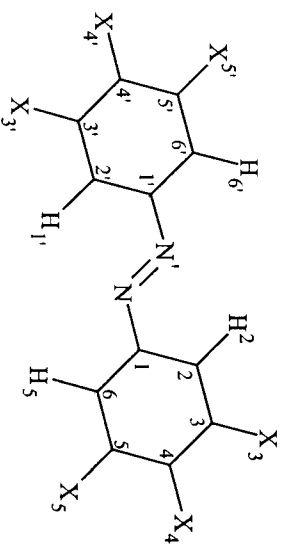
Геометрические параметры ТХАОБ в двух конфигурациях – близкой к плоской (II) и неплюской (I) [47]

Таблица 2.7

Связь	Длина связи, Å		Валентные и двугранные углы	Значение угла, град.	
	(I)	(II)		(I)	(II)
N ¹ -N ²	1,28	1,28	N ² -N ¹ -C ¹	124,7	127,1
N ¹ -C ¹	1,42	1,42	N ¹ -C ¹ -C ²	127,0	130,5
C ¹ -C ²	1,42	1,42	C ³ -C ² -C ¹	120,5	120,8
C ² -C ³	1,40	1,41	C ⁴ -C ³ -C ²	120,3	120,4
C ³ -C ⁴	1,41	1,40	C ⁵ -C ⁴ -C ³	119,5	119,4
C ⁴ -C ⁵	1,41	1,42	C ⁶ -C ⁵ -C ⁴	120,8	120,8
C ⁵ -C ⁶	1,40	1,40	C ¹ -N ² -N ¹	112,8	114,5
C ¹ -C ⁶	1,42	1,43	C ² -C ¹ -N ²	119,4	121,4
N ² -C ¹	1,49	1,49	C ³ -C ² -C ¹	199,3	120,0
C ¹ -C ²	1,41	1,42	C ⁴ -C ³ -C ²	120,1	120,3
C ² -C ³	1,41	1,40	C ⁵ -C ⁴ -C ³	119,8	119,7
C ³ -C ⁴	1,41	1,41	C ⁶ -C ⁵ -C ⁴	120,9	121,0
C ⁴ -C ⁵	1,42	1,41	O-N ² -N ¹	128,2	126,3
C ⁵ -C ⁶	1,41	1,41	O-N ² -N ¹ -C ¹	3,3	0,4
C ¹ -C ⁶	1,41	1,42	N ² -N ¹ -C ¹ -C ²	13,9	-4,2
N ² -O	1,22	1,22	O-N ¹ -N ² -C ¹	2,4	0,3
			N ¹ -N ² -C ¹ -C ²	55,8	6,5

Аналогичная ситуация с ПХАОБ имеется в случае с полита-

логированными азобензолами. На примере ТХАБ была показана выгодность существования в виде цис-изомера, где ароматические кольца почти перпендикулярны друг другу. При этом цис-транс-переход весьма затруднен по энергии. Это обстоятельство не дает возможности ТХАБ эффективно связываться с арилуглеводородным рецептором, что сопровождается индукцией СУР 450. Высокие значения граничных орбиталей у азота и у ряда стерически доступных атомов углерода делают молекулы ПХАБ доступными для различного рода превращений (о чем было высказано предположение в [48]), вплоть до образования более токсичных представителей семейства ПХДД/ПХДФ.



- (Ia-v) $X_3, X_4, X_5, X_3=Cl, X_5, X_5=H;$
 (II) $X_3, X_3=Cl, X_4, X_4=F, X_5, X_5=H;$
 (III) $X_3, X_5, X_3, X_5=Cl, X_4, X_4=H;$

Рис. 2.3: Строение производных азобензола

Геометрические параметры замещенных азобензолов [48]

Таблица 2.8

Геометр. параметры	Азобензол		(Ia)	(Ib)	(Iv)	(II)	(III)
	Расчет	Эксперим.					
1	2	3	4	5	6	7	8
Длины связей, Å							
N-N'	1,231	1,243	1,231	1,208	1,208	1,231	1,231
N-C ¹	1,433	1,453	1,434	1,448	1,448	1,434	1,434
C ¹ -C ²	1,417	1,384	1,417	1,413	1,415	1,418	1,417
C ² -C ³	1,407	1,377	1,406	1,405	1,404	1,408	1,403

Окончание табл. 2.8

1	2	3	4	5	6	7	8
C ³ -C ⁴	1,405	1,387	1,408	1,409	1,410	1,407	1,422
C ⁴ -C ⁵	1,406	1,367	1,411	1,410	1,409	1,409	1,425
C ⁵ -C ⁶	1,404	1,382	1,408	1,410	1,409	1,411	1,406
C ¹ -C ⁶	1,421	1,379	1,420	1,413	1,412	1,420	1,420
Валентные углы, град							
N'-N-C ¹	117,67	112,4	117,57	127,48	127,17	117,66	117,58
N-C ¹ -C ²	126,41	125,6	126,40	121,64	121,12	126,21	126,42
C ¹ -C ² -C ³	119,94	119,4	120,04	119,87	119,96	118,83	120,37
C ² -C ³ -C ⁴	120,27	120,3	120,19	120,11	120,13	121,71	120,40
C ³ -C ⁴ -C ⁵	120,15	119,9	120,10	120,05	119,79	119,01	119,07
C ⁴ -C ⁵ -C ⁶	120,16	120,4	120,15	120,21	120,55	120,65	120,44
C ⁵ -C ⁶ -C ¹	120,04	119,4	119,83	119,50	119,50	119,65	120,10
H ² -C ² -C ³	118,40	-	118,82	118,82	118,84	119,47	118,00
X ² -C ³ -C ²	119,73	-	119,40	119,40	119,47	119,17	119,51
X ⁴ -C ⁴ -C ³	119,96	-	118,38	118,38	118,52	120,70	119,57
X ⁵ -C ⁵ -C ⁴	120,01	-	121,62	121,62	121,48	119,57	121,19
H ⁶ -C ⁶ -C ⁵	119,21	-	119,80	119,80	119,72	119,44	119,50

Суммируя вышесказанное, следует заметить, что фактором, определяющим свойства химического соединения, а значит, и его биологическую активность, является его электронная природа. Среди всех загрязнителей окружающей природной среды наиболее токсичны представители семейства ПХДД/ПХДФ. На биологическую активность соединений, относящихся к классу ДД и ДФ, влияют энергия орбитали, коррелирующей с $4b_{1g}$ МО, а также наличие объемных заместителей в положениях 2, 3, 7 и 8 [49]. Кроме того, необходим учет структурного сходства с арилуглеводородным рецептором, ответственным за индукцию цитохромов семейства P450, участвующих в метаболизме ксенобиотиков.

Что же касается фтор-производных ДД и ДФ, то атомы С, непосредственно связанные с F, могут значительно легче подвергаться нуклеофильной атаке, чем в случае хлора и брома, и поэтому фторированные ДД/ДФ/БФ не проявляют значительной токсичности [50-51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необычные физико-химические свойства многочисленного семейства ксенобиотиков ПХД/ПХДФ/ПХБФ/ПХБ и родственных соединений, вездесущих загрязнителей окружающей среды обусловлены их липофильностью и электронной структурой – планарной геометрией, а также малой способностью к электрофильным и радикальным атакам. Именно последнее обстоятельство является определяющим критерием их биологической устойчивости, а следовательно, и экотоксичности.

Следует отметить, что окисление ряда субстратов до ПХД/ПХДФ является энергетически очень выгодным процессом, который, возможно, и определяет токсичность таких соединений, как ПХБФ, ПХАВ, ПХАОБ и прочих ксенобиотиков.

Учитывая высокую токсичность, термическую устойчивость, малую реакционную способность и способность аккумулялироваться в живой ткани для семейства ксенобиотиков ПХД/ПХДФ/ПХБФ/ПХБ, следует не допускать их появления в окружающей природной среде.

Список использованных источников

1. Фокин, А.В. Диоксин-проблема научная или социальная / А.В.Фокин, А.Ф.Коломиец // Природа. – 1985. – №3. – С. 3-15.
2. Кунцевич, А.Д. Дибензо-*п*-диоксины: Методы синтеза и оценка опасности / А.Д.Кунцевич, В.Ф.Головков, В.Р.Рембовский // Успехи химии. – 1996. – Т. 65. – №1. – С. 29-42.
3. Monopropylchlorodibenzo-*p*-dioxins and Dibenzofurans in Municipal Waste Incinerator Flyash / H.Y.Tong, S.J.Monson, M.L.Gross, L.Q.Huang // Analytical Chemistry. – 1991. – Vol. 63. – №23. – P. 2697-2705.
4. Федоров, Л.А. Диоксины: химико-аналитические аспекты проблемы / Л.А.Федоров, Б.Ф.Мисоедов // Успехи химии. – 1990. – Т. 59. – №11. – С. 1818-1866.
5. Synthesis of polychlorinated biphenyls (PCBPs): structural characterization of 2,3,6,7-TCBP and analysis for PCBPs in human adipose tissue by negative-ion chemical ionization (NCI) mass-spectrometry / E.R.Barnhart, D.G.Patterson, D.L.Ashley etc // Chemosphere. – 1987. – Vol. 16. – №8-9. – P. 2057-2062.
6. Polychlorinated biphenyls: A toxicological review / Camille J.George, Gary F.Bennett, Denise Simoneaux, William J.George // J.Hazardous Mater. – 1988. – Vol. 18. – №2. – P. 113-114. – Реф. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1988. – 23/1484.
7. In vitro bioassays for toxic polychlorinated azobenzenes / G.Suridstrom, T.Sawyer, O.Hutzinger, S.Safe // Chemosphere. – 1986. – Vol. 15. – №9-12. – P. 2105-2107.
8. Occurrence of polychlorinated terphenyls (PCTs) in Indoor Particulate Matter / U.Seidel, E.Schweizer, F.Schweinsberg etc // Environmental Health Perspectives. – 1996. – Vol. 104. – №11. – P. 1172-1179.

9. Sinkkonen Seija. Polychlorinated dibenzothiorphenes: new environmental hazard from combustion and chlorinations: [Реп.] 2nd Finn.-Russ. Semin. Chem. and Ecol. Organoelem. Compounds, Yuvaskyla, June 9-11, 1992 / Sinkkonen Seija // Res. Rep. Dep. Chem, Univ. Yuvaskyla. – 1992. – №41. – P. 10-11. – Реф. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1992. – 22/1482.

10. Синтез и свойства некоторых бромсодержащих дибензо-*п*-диоксинов / А.Д.Кунцевич, В.Ф.Головков, С.А.Чернов и др. // Докл. Академии наук. – Т. 332, №4. – С. 461-465.

11. Marshall, B. Основные опасности химических производств / В.Маршалл. Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 672 с.

12. Milnes, M.N. Formation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-dioxin by thermal decomposition of sodium 2,4,5-trichlorophenolate / M.N.Milnes // Nature. – 1971. – Vol. 232. – №5310. – P. 395-396. – Реф. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1972. – 5Ж346.

13. Preparation properties et identification de la "Dioxine" (tetrachloro-2,3,7,8-dibenzo-*p*-dioxine) dans les ruisselants de defolants a base d'acide trichloro-2,4,5-phenoxyacetique et de ses esters et des vegetaux contaminés / Вuu-Hai P. Nguyen, Germain Sant-Ruf, Patrick Bigot, Michel Mangane // C. r. Acad. sci. – 1971. – Vol. D273. – №7. – P. 708-711. – Реф. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1972. – 5Н682.

14. Химическая энциклопедия: В 5 т. Т. 2: Дафа-Меди / Под ред. Кунянина И.Д. (гл. ред.) и др. – М.: Сов. энцикл. – 1990. – Т. 2. – 671 с.

15. Dioxins // <http://www.gtde/uvr/publika/English/vol336.htm>. – 2002. – Авт.

16. Lisa Bithell Kirk. Potential Dioxin Release Associated with Tire Derived Fuel Use in a Cement Kiln Gallatin County, Montana / Lisa Bithell Kirk // http://www.etsu.edu/etox_fall02/resources/Case%20Study/Dioxin3.pdf. – 2002. – Авт.

17. Martre, L. Water solubility of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin / L.Martre, R.Brunk, L.Throop // Environmental Science and Technology. – 1986. – Vol. 20. – №2. – P. 180-182.

18. Physicochemical properties of chlorinated dibenzo-*p*-dioxins / W.Y.Shui, W.Doucette, F.A.P.C.Gobas etc // Environmental Science and Technology. – 1988. – Vol. 22. – №6. – P. 651-658.

19. Friesen Kenneth J. Aqueous solubilities of selected 2,3,7,8-substituted polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) / Kenneth J.Friesen, Jeffery Vilk, Derek C.G.Muir // Chemosphere. – 1990. – Vol. 20. – №1-2. – P. 27-32.

20. Kim, Y. Solubility enhancement of PCDD/F in the presence of dissolved humic matter / Y.Kim, D.Lee // Journal of Hazardous Materials. – 2002. – Vol. 91. – №1. – P. 113-127.

21. Water Resource Characterization DSS – Organics // <http://h2osparc.wq.ncsu.edu/info/organics.html>. – 2002. – Авт.

22. Kim, Y.-J. Effect of dissolved humic matters on the leach ability of PCDD/F from fly ash – Laboratory experiment using Aldrich humic acid / Y.-J.Kim, D.-H.Lee, M.Osako // Chemosphere. – 2002. – Vol. 47. – №6. – P. 599-605.

23. Vapor pressure correlations for low-volatility environmental chemicals / D.Mackay, A.Bobra, D.W.Chan, W.Y.Shui // Environmental Science and Technology. – 1982. – Vol. 16. – №10. – P. 645-649.

24. Rordorf, B.F. Vapor pressure determination for several polychlorodibenzo-dioxins by two gas saturation methods / B.F.Rordorf, L.P.Sanna, G.R.B.Webster // Chemosphere. – 1986. – Vol. 15. – №9-12. – P. 2073-2076.

25. Marple, L. Measurement of the water-octanol partition coefficient of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin / L.Marple, B.Berridge, L.Thoor // Environmental Science and Technology. - 1986. - Vol. 20. - №4. - P. 397-399.
26. Octan-1-ol/water partition coefficients of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans: experimental values determined with a stirring method / D.T.H.M.Slijm, H.Weaver, P.J. de Vries, A.Opperhuizen // Chemosphere. - 1989. - Vol. 19. - №1-6. - P. 263-266.
27. The crystal and molecular structure of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin / F.R.Boer, F.R.emoortere, P.P. van North, M.A.Neuman // Acta crystallogr. - 1972. - Vol. B28. - №4. - P. 1023-1029. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1972. - 18B439.
28. Boer, F.P. The preparation and structure of 2,3,7,8-tetrachloro-p-dioxin and 2,7-dichloro-p-dioxin / F.R.Boer, F.R.emoortere, W.W. van Mielder // J. Amer. Chem. Soc. - 1972. - Vol. 94. - №3. - P. 1006-1007. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1972. - 13B499.
29. Boer, F.P. The crystal and molecular structure of 2,7-dichlorodibenzo-p-dioxin / F.R.Boer, P.P. van North // Acta crystallogr. - 1972. - Vol. B28. - №5. - P. 1613-1618. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1972. - 18B439.
30. Boer, F.P. The preparation and structure of 2,3,7,8-tetrachloro-p-dioxin and 2,7-dichloro-p-dioxin / F.R.Boer, F.R.emoortere, W.W. van Mielder // J. Amer. Chem. Soc. - 1972. - Vol. 94. - №3. - P. 1006-1007. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1972. - 13B499.
31. Boer, F.P. The crystal and molecular structure of 2,7-dichlorodibenzo-p-dioxin / F.R.Boer, P.P. van North // Acta crystallogr. - 1972. - Vol. B28. - №5. - P. 1613-1618. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1972. - 18B439.
32. Dibenzo-p-dioxin, C₁₂H₈O₂ / M.Senna, J.Tagar, T.Tagar, K.Osaki // Cryst. Struct. Commun. - 1973. - Vol. 2. - №2. - P. 311-314. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1975. - 21B678.
33. Rissanen, K. 1,2,3,4-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin / K.Rissanen, J.Volkonen, J.Terhaenen // Acta crystallogr. - 1987. - Vol. C43. - №3. - P. 488-490. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1987. - 19B2205.
34. Desiraju, G.R. Dipole-dipole interactions and the inversion motif in the crystal structures of planar chloroaromatics: the unusual packing of 1,2,3-trichlorobenzene and 1,2,3,7,8,9-hexachlorodibenzo-p-dioxin / G.R.Desiraju, J.A.R. Sampa, T.S.R.Krishna // Chem. Phys. Lett. - 1986. - Vol. 131. - №1-2. - P. 124-128. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1987. - 6B2155.
35. Rissanen Kotti. Polychlorinated diphenyl ethers precursors of the highly toxic polychlorinated dibenzofurans: Crystal and molecular structure of 2,2',4,4'-tetra-, 3,3',4,4'-tetra- and 2,2',3,4,4',5'-hexachlorodiphenyl ether / Rissanen Kotti // Z.Kristallogr. - 1988. - Bd. 185, №1-4. - S. 161. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1990. - 1B2246.
36. Piriya Singh. 3,3',4,4'-Tetrachlorophenyl ether, [bis(3,4-dichlorophenyl) ether] / Piriya Singh, James D.McKinney // Acta crystallogr. - 1980. - Vol. B36. - №1. - P. 210-212. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1980. - 14B566.
37. Field, L.D. Structural studies of some 2,6(2',6')-halogen substituted biphenyl derivatives / L.D.Field, B.W.Skelton, A.H.White // Austral. J. Chem. - 1985. - Vol. 38. - №3. - P. 391-399. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1986. - B2205.
38. Structure of 2,4-dichlorobiphenyl (PCB8) / P. van der Sluis, G.W.N.Moes, H.Behm etc. // Acta Crystallogr. - 1990. - Vol. 46. - №11. - P. 2169-2171. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1991. - 11B2119.
39. Structure of 2,4-dichlorobiphenyl (PCB8) / P. van der Sluis, G.W.N.Moes, H.Behm etc. // Acta Crystallogr. - 1990. - Vol. 46. - №11. - P. 2169-2171. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1991. - 11B2119.
40. 2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl (PCB153) / H.J.Geise, A.T.H.Lenstra, C.deBoer, G.W.N.Moes // Acta Crystallogr. - 1986. - Vol. C42. - №9. - P. 1176-1178. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1986. - 8B2120.
41. Singh, P. Crystal and energy-refined structures of 2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl / P.Singh, L.G.Redersen, J.D.McKinney // Acta Crystallogr. - 1986. - Vol. C42. - №9. - P. 1172-1175. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1987. - 8B2123.
42. Dipole moments and induction effects in a series of polychlorinated biphenyls / J.Jedzy, K.Praat, D.Wilczyska, N.Iamrosysuk // Pol. J. Chem. - 1985. - Vol. 59. - №10-12. - P. 1255-1258. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1987. - 6B1451.
43. Rissanen, K. X-Ray crystallography of model environmental toxicants / K.Rissanen. [Rep] 2nd Find. - Russ. Sem. Chem. And Ecol. Organoelem. Compounds, Jyväskylä, June 9-11, 1992 // Res. Rep. Der. Chem., Univ. Jyväskylä - 1992. - №41. - P. 46. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1992. - 20B2120.
44. Электронное строение и геометрия кенобиотиков типа диоксина и их экотоксичность / А.В.Фокин, Ю.А.Борисов, В.Г.Вячев и др. // ДАН СССР. - 1991. - Т. 316. - №5. - С. 1165-1168.
45. Электронное строение и модели рецептора индукторов монооксигеназа из числа полихлорированных полициклических соединений. Сообщение 2. Расчеты субстрат-рецепторных пар в приближении теории возмущения / А.В.Фокин, Н.П.Воробьева, Ю.А.Борисов, А.Ф.Колмоиц // Изв. АН СССР, Сер. Хим. - 1989. - №11. - С. 2540-2544.
46. Электронное строение и модели рецептора индукторов монооксигеназа из числа полихлорированных полициклических соединений. Сообщение 1. Расчет субстратов в приближении ПНЦ/2 / А.В.Фокин, Н.П.Воробьева, Ю.А.Борисов, А.Ф.Колмоиц // Изв. АН СССР, Сер. Хим. - 1989. - №7. - С. 1586-1591.
47. Электронное строение и модели рецептора индукторов монооксигеназа из числа полихлорированных полициклических соединений. Сообщ. 5. МПД расчеты галоидзамещенных азобензолов / А.В.Фокин, Е.Б.Волыч, Н.И.Равевский и др. // Изв. АН СССР, Сер. Хим. - 1991. - №1. - С. 101-105.
48. Электронное строение и модели индукторов монооксигеназа из числа полихлорированных полициклических соединений. Сообщ. 4. МПД расчеты галоидзамещенных азобензолов / А.В.Фокин, Е.Б.Волыч, Н.И.Равевский и др. // Изв. АН СССР, Сер. Хим. - 1990. - №8. - С. 1797-1801.
49. Vetter Chenev, B. Electronic factors affecting receptor binding of dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans / Vetter B.Chenev, T.Toly // Int. J. Quantum Chem. - 1979. - Vol. 16. - №1. - P. 87-110. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1980. - 3B49.
50. Электронное строение и модели рецептора индукторов монооксигеназа из числа полихлорированных полициклических соединений. Сообщ. 3. Расчеты методом МПДП хлор- и фторзамещенных дибензо-п-диоксинов / А.В.Фокин, Ю.А.Борисов, Н.И.Равевский и др. // Изв. АН СССР, Сер. Хим. - 1989. - №11. - С. 2544-2547.
51. Ab initio MO Optimization of Molecular Structures of Fluoro- and Chloro-Substituted Dibenzo-p-dioxines and the Effect of Halogen Substitution at the 2,3,7,8-Positions on Metabolic Attack / Weber Roland, Kuehn Till, Hagemmaier Hanspaul, Haefflinger Guenter // Zeitschrift für Naturforschung B. - 1997. - Bd. 52. - №11. - S. 1418-1431.

Глава 3. ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ ДИОКСИНОПОДОБНЫХ СУПЕРТОКСИКАНТОВ

Несмотря на высокую опасность диоксинов и диоксиноподобных ксенобиотиков для человека и объектов окружающей природной среды в СССР, а теперь и в России, официальные власти неадекватно относились к существованию диоксиновой проблемы. В отличие от большинства стран Запада, в России наблюдается явное запаздывание с разработкой и реализацией экологических программ. В настоящей главе мы попытались показать, что источники образования диоксинов чрезвычайно много, поэтому обеспечение защиты окружающей природной среды и человека невозможно без организации систематического контроля за содержанием и поведением ксенобиотиков типа диоксина в объектах окружающей природной среды [1]. А между тем в СССР отсутствовали (если вообще существовали) открытые данные о диоксиновом загрязнении. Хотя в последнее время отдельными институтами были проведены исследования по содержанию диоксинов в объектах окружающей среды и тканях людей, но это, учитывая масштабы проблемы, — лишь капля в море [2-8]. Давно назрела необходимость создания структур, которые бы занимались мониторингом природных и промышленных объектов, а также населения на предмет установления уровня воздействия диоксинов, выявления новых источников ксенобиотиков в окружающей среде и выработкой рекомендаций по предотвращению эмиссии диоксиноподобных соединений [9].

Следует заметить, что источники эмиссии супертоксикантов и пути их проникновения в окружающую среду весьма разнообразны. Последние образуются в основном в результате хозяйственной деятельности человека в промышленно развитых странах, особенно в городах, где сосредоточено большинство населения, и имеют, как правило, техногенное происхождение [10-14].

Развитие промышленности и сельского хозяйства, энергетики, транспорта, добыча полезных ископаемых приводят к поступлению в воздух супертоксикантов, проникновению их в организм человека и животных [15]. Ни в тканях эскимосов, замерзших 400 лет назад, ни в тканях мумий чилийских индейцев не удалось найти диоксиноподобные супертоксиканты даже в следовых количествах. В тканях эскимосов, поребенных людьми в результате катастрофы более 100 лет назад, обнаруживаются лишь небольшие количества гепта- и октахлордифени-

зодиоксинов, концентрация которых значительно ниже, чем в телах современных эскимосов. Сегодня приходится осознавать, что ксенобиотики типа ПХДД/ПХДФ/ПХВ можно найти практически где угодно. Причем изомерный состав ПХДД/ПХДФ в окружающей природной среде состоит преимущественно из гепта- и октаизомеров для ПХДД и тетра- и пентаизомеров для ПХДФ. При этом состав незначительно меняется от пробы к пробе из окружающей природной среды и соответствует изомерному составу ПХДД/ПХДФ в дымовых газах мусоросжигателей, выбросов металлургических предприятий, выхлопных газов автомобилей, что говорит об источниках загрязнения [16-20].

По хозяйственно-территориальным признакам источники супертоксикантов удобно подразделить на локальные и диффузные (пространственно распределенные), а по скорости эмиссии в окружающую среду и объекту живой природы — на регулярные и экстремально-запальные. Особую опасность для окружающей среды представляют пространственно распределенные источники, поскольку, во-первых, они загрязняют большие территории (например, автомобильный транспорт) и, во-вторых, их трудно обнаружить до того, как они себя проявят [21]. К ним можно отнести лесные пожары (леса, обработанные хлорсодержащими пестицидами), сельскохозяйственные угодья после обработки пестицидами, домашние печи, использующие отходы деревообрабатывающих предприятий, в том числе пропитанные фенол- и галогенсодержащими веществами [23-24].

Что касается основных источников поступления супертоксикантов в окружающую среду и организм человека, то по характеристикам процессов их поступления можно отнести [25-28]:

- процессы, связанные с производством хлорфенолов;
- процессы, связанные с производством хлорбензолов и других хлорароматических соединений;
- процессы синтеза хлорсодержащих алифатических соединений;
- процессы, в которых хлор входит в состав молекулы промежуточного соединения, а не конечного продукта;
- процессы, связанные с неорганическими соединениями хлора;
- процессы, связанные с использованием хлорсодержащих растворителей и катализаторов.

То же самое и не в меньшей степени справедливо для бром-производных, если принимать во внимание образование бром- и смешанных бром-хлорсупертоксикантов, по формальным признакам, для которых можно выделить следующие источники [29-32]:

- несовершенные производственные процессы в горнодобывающей, нефтехимической, целлюлозно-бумажной, металлургической и других отраслях промышленности;
- использование продукции, в которой супертоксиканты содержатся изначально или образуются при ее применении; либо в случае аварии;
- несовершенство технологий очистки воды, уничтожения промышленных отходов, захоронения и утилизации бытового мусора;
- применение упаковочных материалов и тары, содержащих супертоксиканты;
- применение сельскохозяйственных пестицидов, содержащих полихлорированные соединения.

Наличие или отсутствие источников супертоксикантов зависит и от подходов к обеспечению экологической безопасности. Так, в странах, где отсутствует контроль за содержанием супертоксикантов в промышленных изделиях и пищевых продуктах, они могут быть опасны при контакте населения с продукцией, тогда как в других, где применяются более строгие стандарты, – лишь при контакте с отходами производства, сжигании бытового мусора на мусороперерабатывающих заводах [33].

Защита от диоксиноподобных супертоксикантов – одна из самых сложных проблем. Крайне низкие концентрации этих веществ невозможно установить простыми методами массового анализа. Эти ксенобиотики невозможно уничтожить в биосфере доступными для массового применения методами и средствами. Единственный реальный путь решения проблемы – не допустить накопления диоксиноподобных супертоксикантов в природе [34].

Как показал опыт, основным источником ксенобиотиков в биосфере в настоящее время является химическая продукция, производство, эксплуатация и утилизация которой сопровождается многочисленными побочными процессами, приводящими к образованию данных супертоксикантов [35].

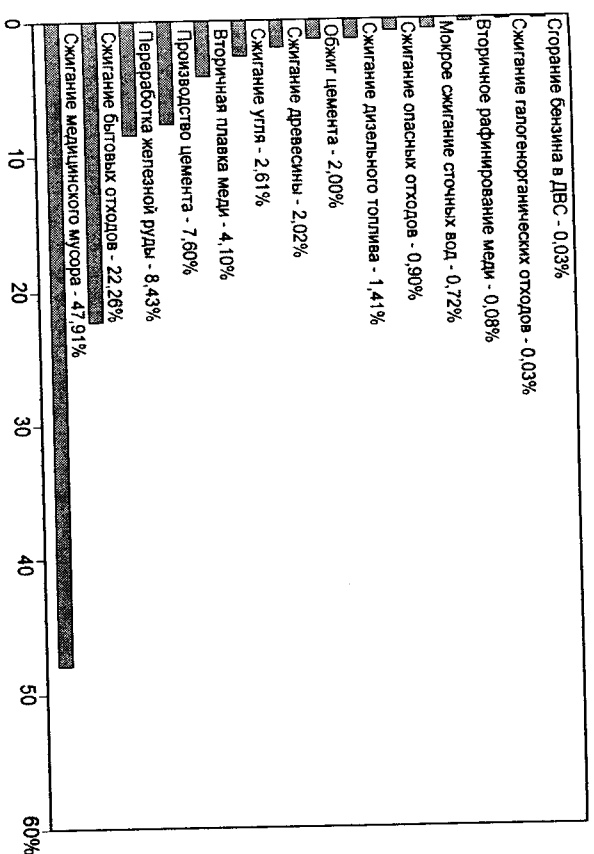


Рис. 3.1. Относительные величины эмиссий ПХДД/ПХДФ для процессов антропогенного характера [36]

Причем следует иметь в виду, что в окружающей среде при определенных условиях и целевые вещества могут служить предшественниками этих ксенобиотиков. Поэтому кардинальное решение проблемы поступления диоксиноподобных супертоксикантов может быть достигнуто лишь свертыванием всех химических производств, связанных с образованием этих супертоксикантов.

3.1. Основные источники диоксиноподобных токсикантов

Говоря об основных источниках диоксиноподобных токсикантов, следует учесть следующее:

1. Диоксины никогда не синтезируются преднамеренно и присутствуют в следовых количествах как побочные продукты в технологических процессах, главным образом, высокотемпературных [37].

2. Главными «первичными» источниками этих ксенобиотиков остаются процессы сжигания бытовых и промышленных отходов, а также лесные пожары, при этом наблюдается перенос экотоксикантов в почву, водоемы и прочее [38-39].

3. В некоторых ферментативных процессах может происходить димеризация хлорофенолов с образованием ПХДД/ПХДФ. Однако по сравнению с технологическими процессами и сжиганием мусора данный источник диоксиноподобных ксенобиотиков кажется незначительным.

3.1.1. «Первичные» источники диоксинов

«Первичные» источники ксенобиотиков связаны, прежде всего, с производством и применением хлорорганических соединений, а также с лесными пожарами [40]. В странах с развитой промышленностью эмиссия из техногенных источников превышает эмиссию ксенобиотиков из природных источников, но, в свою очередь, эмиссия токсикантов из последних представляет собой весьма внушительной [41]. В технологических процессах, где участвуют галогеносодержащие соединения, способность образовывать ПХДД/ПХДФ уменьшается в ряду от хлорофенолов к неорганическим хлоридам [42].

Факторами, способствующими образованию диоксинов, являются высокая температура, щелочная среда, наличие УФ-излучения и присутствие радикалов в реакционной смеси или технологическом процессе. Как было указано выше, главные источники диоксинов – высокотемпературные процессы, наряду с производством бумаги (отбеливание целлюлозы хлором). Эти технологические процессы являются источниками большого количества отходов, содержащих в качестве примеси ПХДД и ПХДФ, которые представляют значительную опасность. Конечно, работники управления и общественность должны быть заинтересованы если не в полном устранении, то хотя бы в существенном снижении уровней эмиссии диоксинов в окружающую среду. Такое положение дел имеется лишь в развитых странах, имеющих собственные диоксиновые программы. Результаты не заставляют долго ждать. Так, эмиссия диоксинов от мусоросжигателей бытовых отходов в 1988/1989 годах составляла около 400 г в эквиваленте наиболее токсичного 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-*h*-диоксина. Модернизация этих предприятий и пересмотр технологий сжигания мусора, а также использования систем очистки позволили сократить эмиссию диоксинов с отходами газами в окружающую среду до менее чем 4 г в ТЕР начиная с 1997 года [43-46].

3.1.2. «Вторичные» источники диоксинов

«Вторичными» источниками диоксиноподобных ксенобиотиков являются объекты окружающей среды, в которые попадает диоксин из «первичных» источников. Так, «вторичные» источники располагаются, как правило, вблизи «первичных» источников диоксиноподобных ксенобиотиков. Это мусорохранилища предприятий, почва, водоемы, находящиеся вблизи предприятий, являющихся источниками эмиссии диоксинов в окружающую среду. Для человека основными вторичными источниками жиро-растворимых ксенобиотиков, поступающих по цепи питания, являются растения и животные [47]. Кроме того, источниками диоксинов могут служить трансформаторы, содержащие диэлектрики на основе полихлорированных бифенилов, материалы из дерева, пропитанные хлорсодержащими соединениями, например, фунгицидами. Источником ксенобиотиков является также почва и растительность, обработанная хлорсодержащими пестицидами и пр. Естественно, что термическое разложение таких объектов превращает их из «вторичных» в «первичные» источники токсикантов, со всеми вытекающими отсюда последствиями [48-51].

3.1.3. Естественные источники диоксинов

Образование диоксинов может наблюдаться и в биологических процессах, например, происходящих в компосте и водах вблизи хранилищ шламов. Также обсуждалась возможность образования диоксиноподобных ксенобиотиков в природных осадках и почве [52-53].

Имеются данные, что такое соединение, как пентахлорфенол, может подвергаться димеризации с образованием полигалогенированных dibenzo-*h*-диоксинов в природных условиях [54-55].

То же самое можно сказать и о менее хлорированных производных хлорфенола – они также способны образовывать ПХДД/ПХДФ в подходящих условиях [56-60].

Более удобными прекурсорами для образования диоксинов являются полигалогенированные бифенилы. При этом следует обратить внимание на то, что в обычных природных условиях, т.е. процессах, не протекающих при высокой температуре, образование ксенобиотиков типа диоксина кажется ничтожно малым. Высокие концентрации ксенобиотиков, главным образом, полихлорированных dibenzo-*h*-диоксинов, были найдены в залежах глинозема в США, залежах каолина в Германии, а также в почве на большой глубине в Великобритании и в морских и озер-

ных осадках в Австралии и США соответственно [61]. Для всех проб типичны отсутствие полигалогенированных дибензофуранов и высокая идентичность конгенов и распределение изомеров для разных географических точек.

3.1.4. Технологические источники ПХДД/ПХДФ

В последнее время основные усилия исследователей сосредоточены на понимании механизма образования диоксиноподобных супертоксикантов при высокотемпературных процессах. Многочисленные исследования процессов сжигания как бытовых, так и промышленных отходов и лабораторное моделирование этих процессов позволили сделать некоторые предположения относительно путей образования диоксиноподобных ксенобиотиков. Широко разнообразие органических материалов, присутствие кислорода, высокие температуры, разные времена сжигания представляют собой слишком сложную задачу для предотвращения эмиссии ксенобиотиков. В целом источники ПХДД/ПХДФ условно можно разделить на три категории. Первую группу источников ксенобиотиков составляют органические материалы, которые уже изначально содержат примеси ПХДД/ПХДФ, выделяющихся при сгорании в неизменном виде. Вторую группу источников составляют органические материалы, дающие при расщеплении или термических молекулярных перегруппировках продукты, структурно схожие с ПХДД/ПХДФ, т.е. газофазное образование ПХДД/ПХДФ при температурах около 700°C. В основном это полигалогенированные ароматические углеводороды, как продукты неполного сгорания и доноры хлора. Наконец, третью группу источников диоксиноподобных соединений составляют материалы, из которых возможен синтез ПХДД/ПХДФ *de novo* при гетерогенных процессах, происходящих при температуре ниже 500°C. Синтез *de novo* заключается в образовании ПХДД/ПХДФ на летучей золе, содержащей углерод, в присутствии кислорода, водорода и хлора на гетерогенных катализаторах – переходных металлах [62-65].

Многочисленные исследования в этой области показали возможность образования циклических интермедиатов – прекурсоров, ведущих в дальнейшем к образованию ПХДД/ПХДФ [66].

Сегодня общепризнанно, что важнейшим источником появления диоксиноподобных ксенобиотиков в окружающей среде является уничтожение бытовых и промышленных отходов, главным образом, при их сжигании. При этом ксенобиотиками типа

диоксина обнаруживаются в летучей золе, в колосниковой золе, в дымовых газах, в воздухе вокруг установок сжигания, в заводской пыли, в почве, а также в крови людей из состава производственного персонала [67-70].

И все же пламенное уничтожение промышленных и бытовых отходов используется уже более сотни лет, вместо переработки и захоронения отходов, особенно в тех странах, где отсутствие свободного пространства и технологии утилизации отходов не предлагает другой альтернативы [71-75].

В мусоросжигателях отходы, содержащие пищевые продукты, бумагу, полимерные материалы, текстиль, древесину и большое количество других материалов при температурах сжигания от 800 до 1000°C, превращаются в газы, золу и несжигаемый остаток. При этом отходящие газы состоят, главным образом, из диоксида углерода, азота, оксидов азота, хлористого водорода, оксидов серы, окиси углерода, паров воды, кислорода и аммиака [76]. Летучая зола почти целиком состоит из неорганических компонентов, содержащих соединения кремния, железа, алюминия, кальция, магния, калия, натрия, а также следовых количеств тяжелых металлов: свинца, меди, мышьяка, ртути, кадмия, хрома, кобальта и никеля. Органические соединения в летучей золе представлены следовыми количествами органических соединений, выбрасываемых из мусоросжигателей [77]. При этом главную опасность представляет полигалогенированные дибензо-п-диоксины и бензофураны, полихлорированные дибензо-п-диоксины и бензофураны, фенолы, а также бифенилы, полигалогенированные бензолы, фенолы, а также нехлорированные полициклические ароматические углеводороды, которые в дальнейшем аккумулируются по пищевой цепи, вдыхаются с воздухом и адсорбируются с кожей, проявляя при этом свои токсические эффекты. Интересно, что различные конгены ПХДД/ПХДФ проявляют одинаковое распределение на частицах летучей золы различных размеров, однако около 90% ПХДД/ПХДФ было найдено на частицах с аэродинамическим диаметром <1,35 мкм [78-83]. При этом весьма значительными являются выбросы ПХБ, которые находятся в исходных образцах еще до сжигания и выбрасываются в еще больших количествах, преимущественно в виде 4-, 2,5- и 2,4,5-замещенных конгенов [84-85].

Несмотря на то, что изомерный состав ПХБ значительно отличается у разных мусоросжигателей, тем не менее, профили конгенов остаются узнаваемыми в пробах, взятых в окружающей среде [86]. То же самое касается и ПХДД/ПХДФ – продуктов эмиссии МСЗ [86-87].

Производители и торговые названия продуктов
на основе полихлорированных терфенилов

Страна	Производитель	Торговое название
США	Monsanto Industrial Chemical Co.	Aroclor 5460, 5442, 5432
Франция	Produits Chimique Ugué Kuhlmann Prodelec	Electrophényl T-60, Phenoclor Terphenyl Chloré T-60
Италия	Caltaro	Cioresil A, B, 100
Германия	Bayer AG	Clorphen Harz W, Letomoll 112-90, Letomoll 141
Япония	Kanagafuchi Chemical Co.	Kanechlor-C
	Mitsubishi-Monsanto Chemical Co.	Aroclor

При этом было показано (табл. 3.2), что анализ газов, попадающих в системы очистки мусоросжигательных печей в результате огневого уничтожения отходов с потоком хлора (~80 кг/ч) и брома (~51 кг/ч), обнаруживает образование значительного количества ксенобиотиков, полигалогенированных ДД и ДФ, а также их прекурсоров [104]. Надо учесть, что грамотная эксплуатация мусоросжигательных установок в значительной мере снижает риск воздействия с отходящими газами, но, кроме проблемы эмиссии токсикантов с отходящими газами, существует проблема уничтожения их в золе мусоросжигателей.

Таблица 3.2

Анализ эмиссии полигалогенированных ДД/ДФ
и прочих соединений из инсинератора

Анализ пробы	Параметры	1	2	3
1	2	3	4	5
Производительность печи	т/ч	19,1	19,5	20,7
Объем отходящих газов	м ³ /ч	37900	40200	37900
CO ₂	об.-% сух. газа	6,1	6,1	6,0
Эффективность сжигания $SC=(1-[CO]/[CO_2]) \cdot 100$	%	99,99	99,97	99,96
Температура после сжигания	°C	1030	1020	1000

Можно назвать очень много других примеров источников: это и производство стали, лесные пожары, пожары на промышленных объектах, инциденты, связанные с использованием трансформаторных жидкостей, отбеливание бумаги, производство хлора на графитовых электродах, вторичная плавка меди. В качестве прочих источников можно назвать использование хлорсодержащих пестицидов и растворителей и их утилизацию, а также попадание диоксиноподобных ксенобиотиков вместе со сточными водами, хранилищами отходов и процессы хлорирования воды [75, 88-99].

Разумеется, что в глобальном масштабе все же основным источником диоксиноподобных ксенобиотиков являются процессы сжигания хлор/бромсодержащих продуктов. Главным источником галогенов – это поливинилхлорид, поваренная соль (в пищевых продуктах) и, кроме этого, самые различные противовоспламенятельные добавки являются мощным источником преддиоксинов [100].

В качестве таких противовоспламенятельных добавок – антипиренов используется, например, Firemaster BR-6 (смесь на основе тексабромбифенила, где главный компонент – 2,2',4,4',5,5'-тексабромбифенил), Firemaster PH74 (антидрид тетрабромфталевой кислоты и декабромдифениловый эфир (РВДЕ 209). Исходя из механистической концепции связывания ксенобиотиков с арилуглеводородным рецептором, экотоксикант должен иметь планарную конформацию, а поскольку в случае полибромированных дифениловых эфиров последняя невозможна [101-102], то сами полибромированные эфиры представляли опасность, главным образом, как прекурсоры при синтезе смешанных бром-, хлор-ДД/ДФ. Хотя некоторые из них обладают эстрогенной, а другие антиэстрогенной активностью, что составляет определенный экологический риск для здоровья человека и животных.

Кроме полибромированных дифениловых эфиров, в качестве антипиренов и пластификаторов с 1930-х годов используются полихлорированные терфенилы (табл. 3.1), структурно родственные с ПБХ, и могут характеризоваться определенной биологической активностью, главным образом, эстрогенной [103].

Все же считается, что ПХБ/ПХТ представляют большую опасность, как преддиоксины, при сжигании которых образуются более прозные токсиканты.

1	2	3	4	5
Хлориды в виде HCl				
В газах до очистки	мг/м ³	2250	1800	2300
В газах после очистки	мг/м ³	45	32	67
Эффективность очистки	%	98	98	97
Бромиды в виде HBr				
В газах до очистки	мг/м ³	32	1100	530
В газах после очистки	мг/м ³	3	23	11
Эффективность очистки	%	91	98	98
Время эксперимента	ч	5	5	4

При этом уровни полибромированных и смешанных ДД/ДФ на установках с многоступенчатой системой очистки абгазов находятся на пределе детектирования, а иногда и меньше. Если же говорить о неконтролируемом сжигании бромхлорсодержащих материалов, то эмиссия бром-, бромхлорсодержащих ксенобиотиков превышает уровни ПХДД/ПХДФ и представляет значительную угрозу для здоровья человека и животных [105]. При этом следует отметить значительный рост эмиссии полибромированных дифениловых эфиров в окружающую среду, во много раз превосходящий эмиссию их хлорсодержащих аналогов и ПХБ, что также крайне неблагоприятно сказывается на состоянии окружающей среды [106].

Понадобилось 20 лет для того, чтобы высчитать некоторые аспекты образования диоксинов в высокотемпературных процессах. Сложность реальных объектов и невозможность точно воспроизвести в лабораторных условиях процессы сжигания не позволяют оценить величину эмиссии диоксинов в окружающую среду [107]. Так, мусоросжигатели в Бельгии являются мощными источниками диоксиновой нагрузки, выделяющими примерно в 30-50 раз больше диоксиноподобных ксенобиотиков, чем предполагалось в проекте. Сегодня модернизацией старых заводов по переработке бытовых и промышленных отходов, в частности, за счет лучшего сжигания и фильтрации отходящих газов удалось достигнуть некоторого снижения содержания диоксинов в выбросах этих предприятий, но оно все же остается на достаточно высоком уровне. Например, общая эмиссия ксенобиотиков за счет мусоросжигателей оценивалась на уровне 3,6-5,4 г в 1993 г., на что в целом приходится около 4-5,7% всей эмиссии диоксиноподобных токсикантов в Швеции [108-109]. Кроме того, эмис-

сия ксенобиотиков находится в сильной зависимости от режима работы мусоросжигательной установки, и это, как правило, служит основной из главных причин высоких уровней эмиссии токсикантов. Индикатором образования ПХДД и ПХДФ здесь является CO , превышение концентрации которого до 100 частей на миллион и более свидетельствует об увеличении эмиссии ПХДД/ПХДФ. Кроме того, снижение температуры сжигания ниже 820°C и коэффициент избытка воздуха меньше 5% по O_2 также приводят к повышению концентраций ксенобиотиков типа ПХДД/ПХДФ вместе с отходящими газами [110-111].

Обынком от эмиссии диоксинов в воздух стоит проблема загрязнения окружающей природной среды диоксинами, находящимися в остатках после сжигания мусора. Причем, это во много раз более мощный источник диоксинов, чем эмиссия с отходящими газами. При этом таких отходов после сжигания накапливается очень много, примерно 30-40% по весу от сжигаемого материала, и они подлежат захоронению. Кроме того, опасность таких отходов очень велика и они практически не разлагаются очень длительное время. Опасность золы, оставшейся после сжигания, многократно возрастает в присутствии полимерных материалов, особенно поливинилхлорида, которого очень много в бытовых отходах. И в качестве альтернативы ее захоронения может быть применена переработка золы в рециркулируемые и утилизируемые продукты [112].

Были сделаны приблизительные оценки эмиссии диоксинов мусоросжигателя Savenas в Гетеберге, Швеция. Целью исследований была попытка более тщательного изучения процессов сжигания мусора и снижения эмиссии диоксинов в окружающую среду с отходящими газами с 0,5 мг/м³ до 0,1 мг/м³. Исследованиями было показано, что общая диоксиновая эмиссия данного предприятия составляет 7,4 г в эквиваленте 2,3,7,8-ТХДД ежегодно. Причем, 74% всех диоксинов приходится на эмиссию со шлаком, 22% с летучей золой и только 2% экоотоксикантов «вылетают» с отходящими газами мусоросжигательного завода [113].

Анализ ситуации, связанной с эмиссией диоксинов, проведенный на мусоросжигателе в Испании в 1997 г., показал, что эмиссия ПХДД/ПХДФ в воздух вместе с отходящими газами довольно мала, в то же время 97% ксенобиотиков остаются в твердом остатке. Ежегодная эмиссия ПХДД/ПХДФ данного мусоросжигательного завода составляет 2,4 г в пересчете на 2,3,7,8-ТХДД. Сходная ситуация также наблюдается в Австрии. Уровни ПХДД/ПХДФ в летучей золе варьируются от 600 мг/кг до 6000 мг/кг, со средним содержанием диоксинов в летучей

золе на мусоросжигательном заводе Spritelau 2170 нг/кг. Общая диоксиновая эмиссия на данном предприятии в течение 1998 г. составила 11 г и 97,9% от всех ПХДД/ПХДФ обнаруживались в твердом остатке. Завод переработал 260 тыс. т отходов, и фактор диоксиновой эмиссии в данном случае составляет 42,2 мг ПХДД/ПХДФ в пересчете на токсичность 2,3,7,8-ТХДД на тонну отходов.

Датским агентством по защите окружающей среды было установлено, что в 1996 г. количество ПХДД/ПХДФ в твердых остатках мусоросжигателей составляло примерно 100 г. В Дании ежегодно сжигаются 2,2 млн. т твердых бытовых отходов, что примерно на 20% больше, чем в Швеции.

Несмотря на многочисленные протесты общественности, неконтролируемое сжигание бытовых и промышленных отходов все еще применяется для их утилизации, а часть биомассы и продуктов ее переработки с незапамятных времен используется для отопления [114-115]. Поводом для такого способа ликвидации отходов служат его удобство, влияние привывчек, низкая стоимость. Все это становится дополнительным мощным источником ПХДД/ПХДФ и прочих соединений в окружающей среде, поскольку довольно низкая температура и условия сжигания при недостатке кислорода, а также значительное время нахождения способствуют неполному уничтожению органических материалов и увеличению эмиссии галогенорганических соединений [116-118]. В противоположность этому, современные мусоросжигательные заводы имеют высокие дымовые трубы, специальные печи для сжигания, довольно эффективные системы для очистки газов, обеспечивают строгий контроль параметров сжигания, что, в конечном итоге, ведет к уменьшению эмиссии ПХДД/ПХДФ в окружающую природную среду [119-120]. Это ни в коей мере не является рекламой мусоросжигательных заводов, хотя нам кажется, что из двух зол более разумным было бы выбрать меньшее. Мусоросжигательные заводы являются мощными источниками высокотоксичных отходов, содержащих ПХДД/ПХДФ в значительно больших количествах, чем имелось до этого в исходном мусоре. По всей видимости, простых, дешевых и безопасных методов утилизации отходов как бытовых, так и промышленных пока никто не придумал. Так что на сегодняшний день вопрос ликвидации отходов и возникновения при этом различных ПХДД/ПХДФ и родственных соединений является важнейшей технологической и хозяйственной проблемой. Что же касается конкретных факторов эмиссии ПХДД/ПХДФ при неконтролируемом сжигании, то следует за-

метить, что эмиссия ксенобиотиков в этом случае значительно выше, чем у МСЗ. Однако одними ксенобиотиками типа ПХДД/ПХДФ дело не ограничивается. Если говорить о других полициклических ароматических соединениях, алифатических галогенсодержащих органических соединениях, то их эмиссия достигает довольно значительной величины. Кроме того, они могут являться прекурсорами для синтеза ПХДД/ПХДФ при высоких температурах.

Большинство развитых стран уделяют большое внимание созданию более технологичных мусоросжигательных установок и вместе с тем создающих меньший экологический риск для окружающей природной среды и человека. Все же остается очень важная проблема неконтролируемого огневого уничтожения отходов, особенно содержащих органические и неорганические соединения хлора. В странах с недостаточно развитой экологической контролируемой сжигание отходов, включая также и опасные отходы, берет верх над их переработкой или их более цивилизованной утилизацией. На сегодняшний день нет безопасных приемов огневого уничтожения промышленных и бытовых отходов. Причем, если выбросы высокотоксичных загрязнителей удается снизить, благодаря использованию ряда технических решений, то остается нерешенным вопрос о дальнейшей судьбе высокотоксичного шлама, которого, как было уже отмечено выше, образуется до 30-40% от исходной массы мусора.

По существу, огневые методы уничтожения твердых бытовых отходов – тупиковый путь. И дело здесь не только в образовании супертоксикантов типа ПХДД/ПХДФ/ПХБ и родственных им соединений, а также эмиссии их в окружающую природную среду. Инсинераторы выделяют в атмосферу большое количество пыли, тяжелых металлов – ртути, свинца, никеля, хрома, кадмия, меди, оксида углерода, серы, азота, продуктов пиролиза органических соединений, что часто приводит к потере невозобновляемых природных ресурсов.

На современных установках по огневому уничтожению мусора используется многостадийная система очистки отходящих газов в порядке, приведенном в табл. 3.3 [121], что существенно удорожает процесс утилизации отходов.

Если рассматривать захоронение бытовых и промышленных отходов, то здесь имеется ряд преимуществ. Во-первых, здесь нет мощного источника супертоксикантов путем синтеза их *de novo* или из прекурсоров. Источниками суперэкоотоксикантов являются только содержащиеся в исходных материалах ПХДД/ПХДФ/ПХБ и их аналоги.

Таблица 3.3

Порядок многостадийной системы очистки отходящих газов на современных установках по огневому уничтожению мусора

1.	Электростатический фильтр
2.	Разбрызгиватель воды
3.	Электростатический фильтр
4.	Скруббер для поглощения кислотных газов
5.	Скруббер с раствором щелочи
6.	Обработка сточных вод после скрубберов (нейтрализация, флокуляция, осаждение)
7.	Теплообменник
8.	Реактор с дополнительным вводом активного угля
9.	Пылевые фильтры
10.	Разогрев газов перед каталитическим дожигом оксидов азота
11.	Реактор подавления оксидов азота
12.	Реактор каталитического дожиги ПХД/ПХДФ/ПХБ

Во-вторых, вывоз мусора обходится во много раз дешевле, чем строительство мусоросжигательных заводов, установок дополнительных систем очистки абгазов и принятие мер по сохранению высокоокислительных шлаков инсинераторов. И, наконец, при грамотной организации хранения отходов прилегающие территории подвергаются значительно меньшему экологическому риску.

Но у сторонников захоронения отходов есть, по меньшей мере, несколько аргументов против. Это – необходимость захоронения большого количества отходов с созданием огромных мусорных полигонов для хранения мусора, причем разложение отходов происходит очень медленно, что сопровождается эмиссией далеко небезвредных соединений в атмосферу. При этом нельзя сбрасывать со счетов загрязнение почвы и грунтовых вод.

Широкое использование для утилизации отходов сжигания и захоронения лишь усугубляет ситуацию масштабного, неблагоприятного антропогенного воздействия на окружающую природную среду. Пожару, самая верная альтернатива двум вышеупомянутым подходам – это широкое применение безотходных технологий, а также комплексная переработка отходов.

В настоящее время в России действует несколько мусоросжигательных заводов, которые естественно являются мощными источниками диоксиноподобных токсикантов и большого количества других загрязнителей, подвергая тем самым риску здоровье людей и благополучие окружающей природной среды. Было бы фатальной ошибкой перенимать неудачный опыт эксплуатации мусоросжигательных заводов на Западе и реализовывать нечто подобное

в России. Как показывает практика эксплуатации мусоросжигательных заводов, организация процессов огневого уничтожения отходов далека от совершенства. В западных странах эксплуатация мусоросжигательных предприятий сопровождается нештатными ситуациями – пожарами и взрывами. Кроме того, стабильная эксплуатация мусоросжигательных заводов требует оптимальных по составу твердых бытовых и промышленных отходов.

Количество выбросов токсикантов в воздух и их остаточное количество в шлаках зависит во многом от организации процесса мусоросжигания и применения систем очистки абгазов. Как уже было указано выше, эмиссия из природных источников в окружающую среду представляется весьма внушительной, но все-таки огневые методы уничтожения отходов лидируют среди техногенных источников по выбросам ксенобиотиков типа диоксинов в окружающую природную среду. Существующие методы улавливания и каталитического превращения ПХД/ПХДФ/ПХБ не решают полностью проблему предотвращения эмиссии ксенобиотиков в природную среду, она по-прежнему остается значительной, во многом из-за образования больших количеств высокоокислительного шлака. Но, кроме того, это и значительно удорожает процесс утилизации мусора, проигрывая тем самым и по экономическим показателям захоронению отходов.

Необходимо внедрять новейшие технологии для избежания от бытовых и промышленных отходов, что позволит избежать неприятия экологического риска. К числу прогрессивной ответственности, строительство новых мусоросжигательных заводов приостанавливается под действием общественного мнения.

Решение проблемы переработки и уничтожения отходов диктует совершенно иной подход, а именно: сбора, сортировки, переработки и вторичного использования бытовых и промышленных отходов. Разумеется, что рециклизация ресурсов требует проведения большой воспитательной работы среди населения, организации служб сбора, переработки отходов. В настоящий момент необходимо четко понять, что поворот с гибельного пути развития и нерационального использования ресурсов возможен только при формировании нового мировоззрения, основанного на высокой экологической культуре. Опыт стран Западе в решении этой проблемы наглядно показывает правильность такого решения.

В России уже реализуются программы по переработке и вторичному использованию твердых бытовых отходов, которые уже действуют в Калужской, Нижегородской областях и Татарстане. И сегодня следует перенимать данный опыт и распространять как можно шире, за пределами этих регионов.

3.2. Эмиссия ПХДД/ПХДФ из органического топлива

Начнем рассмотрение выбросов ПХДД/ПХДФ, являющихся примесями в органическом топливе. Этот механизм включает либо выброс диоксиноподобных ксенобиотиков – примесей к органическому топливу в неизменном виде или же их неполную деструкцию. Рассматривая в данном контексте в качестве органического топлива отходы для мусоросжигательных заводов, нетрудно себе представить, что почти невозможно даже приблизительно оценить реальное количество ПХДД/ПХДФ и прочих диоксиноподобных ксенобиотиков. В работе [122] собраны бытовые отходы отсортировывали по фракциям и определяли содержание ПХДД/ПХДФ и других галогенорганических соединений. При этом ПХДД/ПХДФ найдены во всех фракциях бытовых отходов и их содержание варьируется в широком диапазоне: бумага и картон – 3,1–45,5 мкг/кг; пластика, дерево, кожа, текстиль – 9,5–109,2 мкг/кг; растительные материалы – 0,9–16,9 мкг/кг и тонкий мусор – 0,8–83,8 мкг/кг.

Проведенный анализ массового баланса ПХДД/ПХДФ у двух стационарных мусоросжигательных заводов в Канаде показал, что эмиссия ПХДД/ПХДФ во много раз больше, чем их исходное содержание в сыром материале [123–125]. Профили распределения ПХДД/ПХДФ также весьма различны [126]. Примечательно, что высокохлорированные конгенеры обнаруживаются как примеси в отходах, в то время как менее хлорированные/бромированные соединения обнаружены в отходящих газах. Показано, что при температуре около 800°C разложение ПХДД достигает 99,95%, однако, при понижении температуры скорость ресинтеза весьма велика. Теоретически было показано, что деструкция ПХДД/ПХДФ с эффективностью 99,99% осуществляется при температуре в зоне стгорания 977°C за 1 с; при 1000°C тот же результат обеспечивается за 0,5 с; при 1227°C – за 4 мс и при 1727°C – за 5 мкс [127–128]. Все же выжогом диеоксиноподобных ксенобиотиков при сжигании органических материалов не основной источник супертоксикантов. Главную роль в эмиссии ПХДД/ПХДФ и других родственных соединений играет их образование из разнообразных прекурсоров, а также синтез *de novo*.

3.3. Образование ПХДД/ПХДФ из прекурсоров

Данный механизм включает образование ПХДД/ПХДФ из ароматических соединений – прекурсоров в присутствии доноров хлора. Как было установлено, реакция между ароматическими соединениями происходит в присутствии источников хлора и при наличии катализаторов – переходных металлов на поверхности частиц сажи. В качестве прекурсоров могут выступать такие ароматические соединения, как хлорбензолы, хлорфенолы, фенолы и производные бензола [129–133]. Донорами хлора могут выступать поливинилхлорид и газообразный хлористый водород [134–136].

Хлорфенолы и хлорбензолы были найдены в газах после сжигания мусоросжигательных заводов, как продукты неполного стгорания. При этом образование прекурсоров, в частности, полихлорированных фенолов, в мусоросжигательных установках подвержено влиянию множества факторов и главные из них – концентрация хлороводорода и температура сжигания [137–138].

Лабораторными исследованиями была подтверждена высокая эффективность образования диоксиноподобных ксенобиотиков из прекурсоров. Так, например, термическим разложением промышленной партии 2,4,5-трихлорфенолата натрия при 230–260°C получается 1,6·10⁻³ весовых частей ТХДД [139]. Кроме того, Jansson получил ПХДД при пиролизе древесины, обработанной три-, тетра- и пентахлорфенолами при 500–600°C [140]. Stehl сжиганием травы и бумаги, обработанной гербицидом 2,4,5-трихлорфеноксиуксусной кислотой при 600–800°C, получил ТХДД на уровне мг/кг [141]. Пиролиз прочих дефолиантов на основе 2,4,5-трихлорфеноксиуксусной кислоты и ее эфиров и зараженных растений при 240–250°C также обнаруживает наличие ТХДД. Примечательно, что превращение бутливого эфира 2,4,5-Т и материалов, обработанных им, при 500–600°C также дает ТХДД [142]. При этом было замечено, что уменьшение содержания кислорода ведет к увеличению выхода ПХХД. Кроме того, добавление медных солей к тетрахлорфенолу значительно повышает выход ПХДД. Это может указывать на то, что медь является катализатором в процессах конденсации хлорфенолов в диоксины. Сжигание пентахлорфенола ведет к образованию ПХДД, но с низким выходом. Однако, если сжигание полигалогенированных фенолов проводилось при недостатке кислорода, то преимущественно образуются производные от тетра- до октагалогенированных конгенов. Это подтверждает тот факт, что образование ПХДД/ПХДФ может протекать по различным механизмам. И в самом деле, посредством межмолекулярной конденсации 2,4,5-ТХФ возможны четыре пути образования ПХДД и восемь путей, идущих по радикальному механизму [143–144].

Анализ «лежачей» и «летучей» золы продуктов сжигания отходов (табл. 3.4), содержащих пентахлорфенол, показывает, что димеризация и дехлорирование – главный путь образования ПХДД. При этом уровни ПХДФ составляли всего лишь по-

ловину от ПХДД, которые оказались минорными примесями из предшественников коммерческих хлорофенолов – полихлорированных дифениловых эфиров.

Таблица 3.4

Уровни ПХДД и ПХДФ (мг/г) из образцов сжигания пентахлорсодержащих отходов

Изомеры	Летучая зола	Нелетучая зола
Общий уровень ПХДД	5,2	0,31
Общий уровень тетра-ХДД	0,96	0,01
1,3,6,8-ТХДД	0,68	0,007
1,2,7,9-ТХДД	0,23	0,003
Другие изомеры	0,05	-
Общий уровень пента-ХДД	1,4	0,02
1,2,4,6,8-ПХДД	0,4	-
1,2,3,6,8-ПХДД	0,4	-
1,2,3,7,9-ПХДД	0,4	-
1,2,3,4,7-ПХДД	0,2	-
Общий уровень гекса-ХДД	2,0	0,04
1,2,3,4,6,7,8-пента-ХДД	0,32	0,05
1,2,3,4,6,7,9-пента-ХДД	0,39	0,05
ОХДД	0,21	0,14
Общий уровень ПХДФ	2,6	-
Общий уровень тетра-ХДФ	0,90	-
1,2,7,9-ТХДФ	0,20	-
1,3,6,8-ТХДФ	0,10	-
2,3,7,8-ТХДФ	0,10	-
Другие изомеры	0,50	-
Общий уровень пента-ХДФ	1,50	-
1,2,3,7,8-пента-ХДФ	0,10	-
2,3,4,7,8-пента-ХДФ	0,05	-
Др-угие изомеры	1,35	-
Общий уровень гекса-ХДФ	0,15	-
1,2,3,4,7,8-гекса-ХДФ	0,02	-
Другие изомеры	0,11	-
Общий уровень гекса-ХДФ	0,06	-
ОХДФ	0,006	-

Отсутствие в нелетучей саже ПХДФ можно объяснить тем, что ПХДФ обнаружился в условиях *de novo* на частицах летучей золы [145].

Buser, нагревая три-, тетра- и пентахлорбензолы при 620°C в кварцевой ампуле в присутствии кислорода, получил порядка 0,001-0,08% ПХДД/ПХДФ по весу, но он не заметил образования полигалогенированных фенолов, как интермедиатов при образовании ПХДД/ПХДФ [146].

Пожар конденсатора высокой частоты, содержащего Agoslor 1242, который произошёл в 1982 г. в Швеции, не показывает наличия ПХДД в образцах сажи, но здесь было обнаружено небольшое количество ПХДФ (табл. 3.5). Сгоревший в 1981 г. в Binghamton State Office Building (Binghamton, N.Y., USA) трансформатор содержал диэлектрики из Agoslor 1254 (65%) и хлорированные бензолы (35%), вместе с некоторыми дополнительными примесями. Образование ПХДФ из хлорбензолов происходит более эффективно, что сказывается на высоком их содержании в пробах сажи [145].

Таблица 3.5

Уровни ПХДД и ПХДФ (мг/г) из образцов сгорания ПХБ-содержащих жидкостей

Изомеры	Конденсатор Skovde (Швеция)	Трансформатор Binghamton (США)
1	2	3
Общий уровень ПХДД	0,8	2160
Общий уровень тетра-ХДД	0,6	28
2,3,7,8-тетра-ХДД	0,1	12
Другие изомеры	0,5	16
Общие уровни пента-ХДД	0,1	670
1,3,4,7,8-	-	65
1,2,4,7,8-	-	25
1,2,4,7,9-	-	22
1,2,3,7,8-	-	310
1,2,3,6,7-	-	60
1,2,6,7,8-	-	25
2,3,4,7,8-	-	48
2,3,4,6,7-	-	12
Другие изомеры	-	110
Общие уровни гекса-ХДД	0,04	965
1,2,3,4,6,8-гекса-ХДД	-	30
1,3,4,6,7,8-	-	125

Окончание табл. 3.5

1	2	3
1,2,4,6,7,8-	-	50
1,2,3,4,7,8-	-	310
1,2,3,6,7,8-	-	150
1,2,3,6,8,9-	-	38
2,3,4,6,7,8-	-	10
Другие изомеры	-	250
Общие уровни гепта-ХДФ	0,01	460
1,2,3,4,6,7,8-гепта-ХДФ	-	230
1,2,3,4,6,7,9-	-	120
1,2,3,4,6,8,9-	-	55
1,2,3,4,7,8,9-	-	55
ОХДФ	0,005	40
Общие уровни ПХДД	-	20
Общие уровни тетра-ХДД	-	1,2
2,3,7,8-тетра-ХДД	-	0,6
Другие изомеры	-	0,6
Общие уровни пента-ХДД	-	5,0
1,2,3,7,8-пента-ХДД	-	2,5
Другие изомеры	-	2,5
Общие уровни гекса-ХДД	-	4,7
1,2,4,6,8,9-	-	1,2
1,2,3,4,7,8-	-	0,7
1,2,3,6,8,9-	-	0,6
1,2,3,7,8,9-	-	0,4
1,2,3,4,6,7-	-	0,5
1,2,3,4,6,7,9-гепта-ХДД	-	4
1,2,3,4,6,7,8-гепта-ХДД	-	3
ОХДД	-	2

Весьма интересными продуктами термического превращения хлорфенолов при высокотемпературных условиях являются хлорированные 4,4'-дифенохиноны – структурно изомерные диоксинам, найденные в летучей золе мусоросжигателей и продуктах пиролиза нефти. При этом уровни эмиссии хлорированных дифенохинонов сравнимы с уровнями ПХДД/ПХДФ, а также ПХБ [147].

Наиболее важный фактор образования ПХДД/ПХДФ – это температура отходящих газов. По всей видимости, образование диоксиноподобных ксенобиотиков происходит вне зоны сгорания, где температура отходящих газов вследствие охлаждения варьируется от 200 до 450°C [148–150].

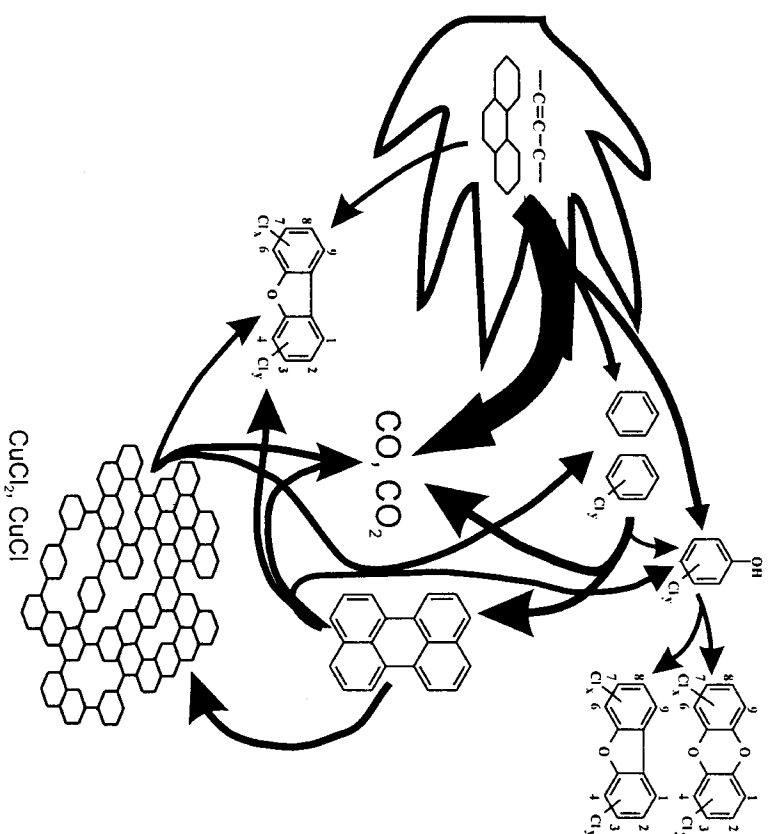


Рис. 3.2. Образование ПХДД/ПХДФ из полициклических соединений [151]

После тщательного удаления органических примесей из летучей золы мусоросжигательных заводов, добавив известную концентрацию меченого ПХДД, смесь нагревали 2 ч в лабораторных условиях, при разных температурах. Так, обработанная летучая зола подвергалась воздействию высоких температур с инкрементом 50°C в интервале от 150 до 500°C. Из-за увеличения относительных концентраций ПХДД/ПХДФ при варьировании температуры было сделано заключение, что температура газа играет решающую роль в образовании ПХДД/ПХДФ на поверхности летучей золы. В температурном интервале от 200°C до 450°C концентрации ПХДД/ПХДФ увеличивались до некоторого максимума; вне этого интервала концентрации диоксиноподобных ксенобиотиков имели тенденцию к уменьшению. Фалгетак нашел, что ПХДД/ПХДФ проявляют сходную зависимость от температуры и времени термического воздействия в проме-

жутке между 260 и 430°C с максимумом образования при 340°C. Область охлаждения горячих газов после сжигания часто называют зоной после сжигания [152].

Dickson и Katssek предположили, что образование ПХДД может быть результатом молекулярных перегруппировок или изомеризации, происходящей в результате дехлорирования, дегидрогалогенирования и транс-хлорирования, имеющих место до протекания конденсации. Эти реакции собственно и контролируют образование диоксиноподобных экзотоксикантов из прекурсоров [153].

В условиях сжигания мусора на стационарных мусоросжигательных заводах окисление хлорфенолов ведет, главным образом, к образованию CO_2 и CO как главных продуктов. В то же время были обнаружены следы полигалогенированных бензолов, монобензофуранов и негалогенированных дибензо-*n*-диоксинов. Образование этих органических соединений происходит за время порядка 7-8 с, за которое возможно быстрое образование прекурсоров. Зависимость образования ПХДД от концентрации летучей золы отражает высокогетерогенную природу летучей золы. В то же время оцененная адсорбция порядка 6-10⁻⁵ участков на грамм летучей золы подтверждает присутствие высокоэнергетических участков, которые могут быть важны при реакциях гетерогенного катализа с образованием ПХДД. В литературе отсутствует описание детальных механизмов образования ПХДД/ПХДФ на гетерогенных фазах.

Условием синтеза ПХДД/ПХДФ из ароматических прекурсоров является присутствие переходных металлов, промоторных химических реакции на поверхности летучей золы. Хлорид меди является весьма эффективным катализатором, ускоряющим превращение ароматических прекурсоров до хлорированных диоксинов и дибензофуранов [154-156].

По всей видимости, хлорид меди катализирует конденсацию на летучей золе через реакцию Ульмана. Собственно, по реакции Ульмана медь катализирует образование дифениловых эфиров при взаимодействии фенолятов щелочных металлов, с участием меди в нуклеофильном ароматическом замещении. Используя реакцию Ульмана как модельную, Vogt высказал предположение, что окислительный путь реакции приводит к увеличению образования ПХДД/ПХДФ вне зоны сжигания из-за следующих факторов [157]:

1. Газообразный хлороводород образуется термолитически как продукт сжигания топлива, содержащего хлорированные ароматические соединения и неорганические хлориды.

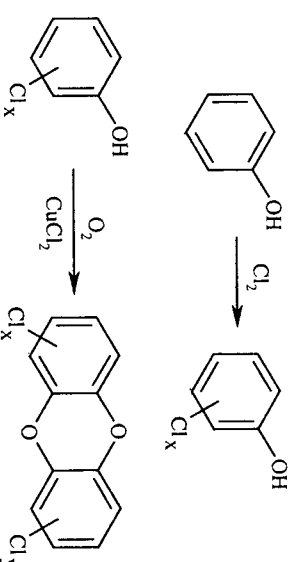
2. Окисление хлороводорода с хлорной медью как катализатора дает газообразный хлор по реакции Дикона.
3. Соединения фенольного характера (присутствуют в липиносодержащих отходах) дают разнообразные галогенпроизводные при замещении фенольного ядра свободным хлором.

4. Хлорированные прекурсоры способны образовывать ПХДД/ПХДФ при их окислении на катализаторах.

Таким образом, начальный шаг образования диоксиноподобных ксенобиотиков состоит в образовании хлора из газообразного хлористого водорода в присутствии кислорода. Этот процесс хорошо известен как реакция Дикона [158-159]:



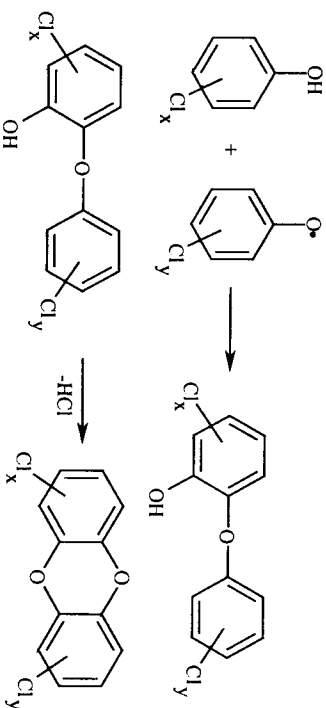
Фенольные соединения, адсорбируясь на поверхности летучей золы, подвергаются хлорированию до образования прекурсоров диоксина, а затем собственно и образуется диоксин как продукт расщепления и молекулярных перегруппировок прекурсоров. Реакции катализируются хлоридом меди:



С другой стороны, Екlund наблюдает при высокой температуре большое разнообразие хлорированных ПХДД/ПХДФ, полученных из прекурсоров при окислении фенола с HCl при 550°C. В качестве продуктов термического превращения фенола с хлористым водородом при 550°C в течение 5 мин были идентифицированы следующие основные продукты: трихлорбензол, дихлорфенол, дихлорбензофуран, тетрахлорбензол, трихлорфенол и тетрахлорфенол. К минорным продуктам можно отнести следующие: моноклорбензол, дихлорбензол, тетрахлордибензофуран, трихлордибензо-*n*-диоксин, тетрахлордибензо-*n*-диоксин, пентахлордибензо-*n*-диоксин, октахлордибензофуран и октахлордибензо-*n*-диоксин [160].

Считают, что образование диоксинов из галогенированных фенолов может протекать по различным газофазным меха-

низмам, однако ключевым процессом, ведущим к образованию дифениловых эфиров, является замена *o*-галогена в галогенфеноле с образованием феноксильного радикала, который в дальнейшем ведет к появлению *o*-гидроксидифенилового эфира. По всей вероятности, дифениловый эфир быстро превращается в дибензо-*n*-диоксин, выбрасывая при этом молекулу хлористого водорода, однако в некоторых исследованиях показано образование ПХДФ из полихлорированных дифениловых эфиров [161-164]:



Энергия активации реакции образования дифенилового эфира оценивается на уровне 26 ккал/моль и должна протекать только при высоких температурах. Исследования термических превращений 2,4,5-трихлорфенолов, 2,4,6-tribромфенолов в диапазоне температур от 300 до 800°C показали образование полигалогенированных дибензо-*n*-диоксинов и дибензофуранов, причем максимальный выход наблюдался при температуре 600°C [165].

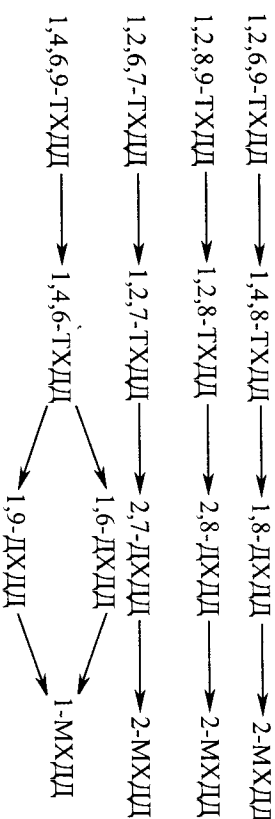
Энергия активации для реакции образования полихлорированных дифениловых эфиров лежит в пределах от 1 до 19,5 ккал/моль, а для полибромированных производных фенолов она составляет около 8,8 ккал/моль. В данном случае игнорируется альтернативная конденсация — при рекомбинации двух хлор/бромфеноксильных радикалов. Как известно, длительные времена термической конверсии полигалогенированных фенолов ведут к образованию полигалогенированных (хлор/бром) дибензофуранов. Кроме того, хлорированные фенолы, содержащие атом водорода в ортоположении, реагируют аналогично ортогалогенированным фенолам. В той ситуации, когда в ортоположении находятся атом хлора, и атом водорода, например, у *o*-хлорфенола, образуются дихлордибензофураны, а также не содержащий хлора дибензо-*n*-диоксин.

Ряд исследователей склоняются к тому выводу, что хлорированные органические соединения могут образовываться из фе-

нолов, кислот и любого источника хлора в зоне после сжигания с достаточно высокой температурой [167-168]. Кроме того, реакции такого рода очень чувствительны к концентрации хлористого водорода [169]. Так, при концентрации хлористого водорода менее 10^{-3} молей образование хлорированных соединений не наблюдается. Имеются сообщения, что термолитическая реакция между бензолом и треххлористым железом при температуре выше 150°C дает на поверхности силикатов ПХДД/ПХДФ. Sidhu и Edwards, проводя термические превращения 2-хлорфенола и 2-хлоранизола в газовой фазе в температурном интервале 400-800°C и концентрации 4 мг/кг, времени термического воздействия 2,0±0,10 с, получили большое количество продуктов. Среди продуктов термических превращений оказались дибензофуран, дибензо-*n*-диоксин, 4-хлордибензофуран, 1-хлордибензо-*n*-диоксин, 4,6-дихлордибензофуран и 1,6-дихлордибензо-*n*-диоксин. Главными продуктами, получающимися в этом эксперименте, являлись: 2,6-дихлорфенол, 3-фенил-2-пропенол, 1-инданон, 1,3-изобензофурандион, 3-фенил-2-пропенолхлорид. По результатам экспериментов были сделаны выводы, что при газовой фазе процесс образования ПХДД/ПХДФ доминирующим является радикал-радикальный механизм. Кроме того, концентрация радикалов в процессе окисления была определяющим фактором в распределении конгенов полихлорированных дибензо-*n*-диоксинов и дибензофуранов [164].

При этом в общем имеются довольно однозначные корреляции между числом атомов хлора в молекулах ПХДД/ПХДФ и числом атомов хлора в галогенированной молекуле прекурсора.

Однако некоторые прекурсоры дают ПХДД/ПХДФ с заметно меньшим числом галогенов, что связано, прежде всего, с термическими превращениями — детегенированием промежуточных соединений [170-172]. Термическое детегенирование можно продемонстрировать на примере превращений тетра-хлордибензо-*n*-диоксина, а для октахлордибензо-*n*-диоксинов этот процесс рассматривается в следующей главе [173-174]:



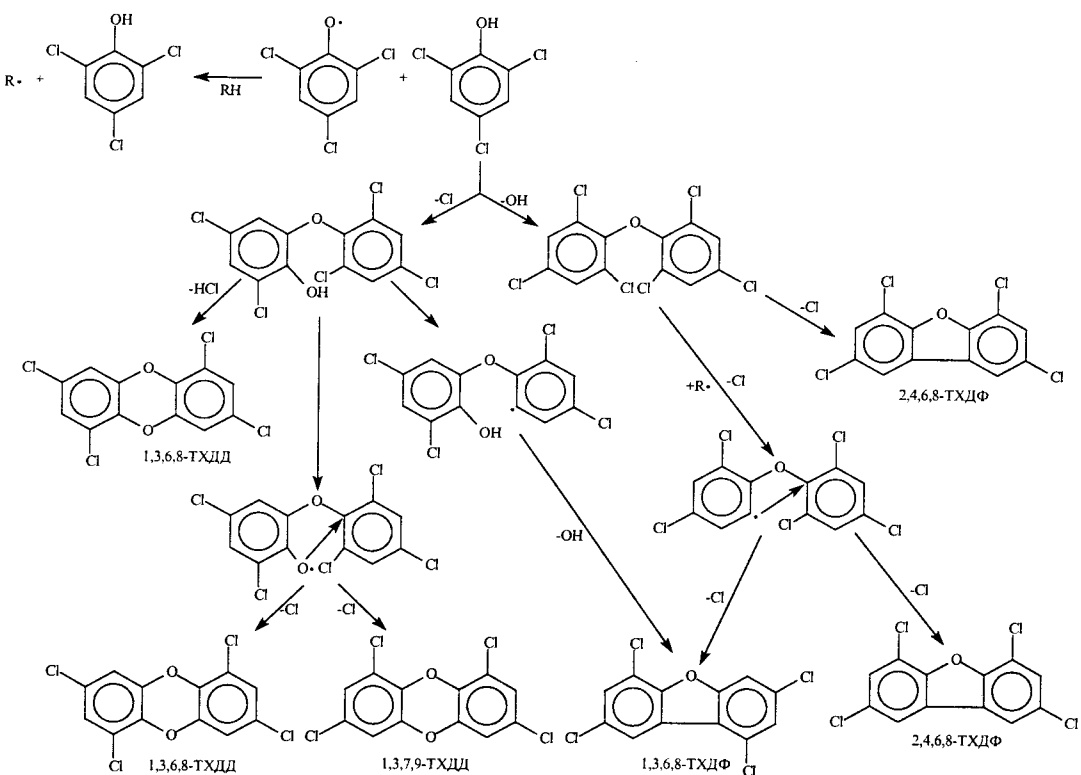


Рис. 3.3. Пример газофазного образования ПХДД/ПХДФ их прекурсоров [166]

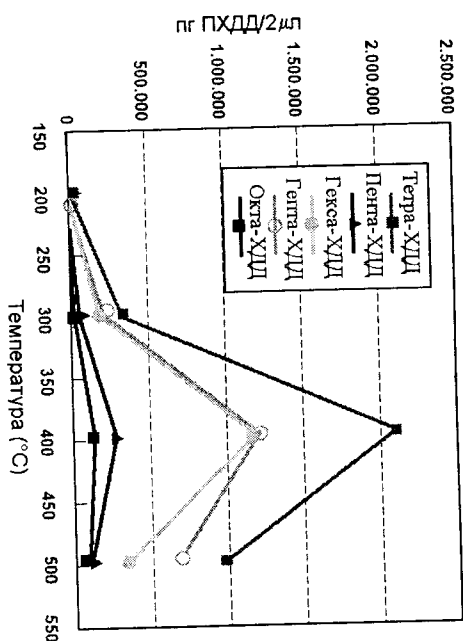


Рис. 3.4. Температурная зависимость образования ПХДД из хлорфенолов на Cu(II) [166].

При этом анализ влияния температуры прокалывания в ин-тервале от 120 до 600°C показал, что значительное количество ПХДД/ПХДФ образуется по поверхности летучей золы в дымо-вых газах, где температура находится на уровне 250°C. При по-вышении температуры до 600°C происходит быстрое термиче-ское разложение ПХДД/ПХДФ до содержания их в летучей золе менее 0,1 нг/г [175-176].

3.4. Де ново-синтез ПХДД/ПХДФ при сжигании органических материалов

Наконец, третий механизм образования диоксиноподобных ксенобиотиков состоит в де ново-синтезе ПХДД/ПХДФ в про-цессах сжигания на угледе, катализируемых переходными металлами в присутствии хлора [177]. Основной момент образо-вания ПХДД/ПХДФ таким способом состоит в образовании промежуточных интермедиатов как галогенированных, так и негалогенированных, являющихся впоследствии прекурсорами для образования диоксиноподобных ксенобиотиков [178-179].

Помимо образования ПХДД/ПХДФ в зоне сжигания пред-ставляется важным механизм быстрого де ново-образования этих ксенобиотиков, который протекает на летучей золе при нагревании без присутствия пламени. При воздействии пла-

мени в последнем происходит образование активных частиц – радикалов Cl, OH и других, которые, реагируя с углеродом летучей золы, способны образовывать разнообразные ПХДД/ПХДФ [180-183].

Для более детального исследования такого рода термических процессов были предприняты попытки моделирования *de novo*-синтеза ПХДД/ПХДФ в лабораторных условиях. Так, например, нагревали летучую золу в присутствии катализаторов – переходных металлов, без предварительной генерации промежуточных интермедиатов. Но, несмотря на все приложенные усилия, ключевые процессы синтеза ПХДД/ПХДФ остаются малоизученными.

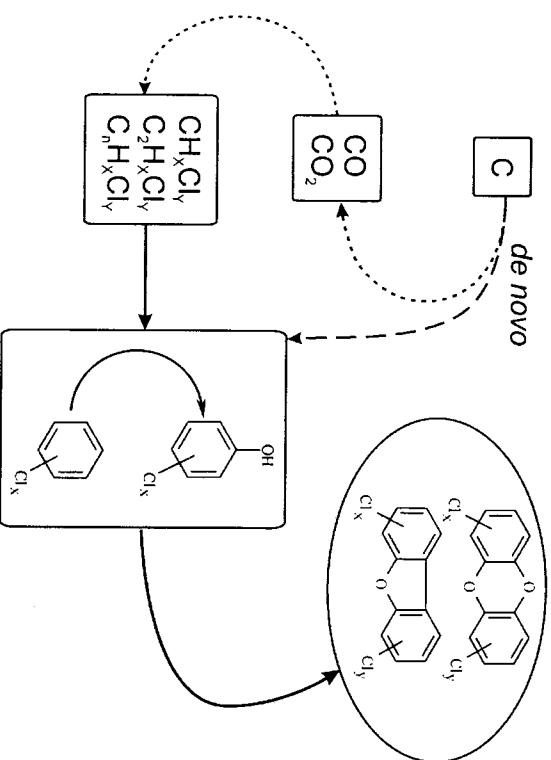


Рис. 3.5. Потенциально возможные пути образования ПХДД/ПХДФ [151]

Это вовсе и неудивительно, поскольку синтез ПХДД/ПХДФ *de novo* – это целая серия гетерогенных высокотемпературных процессов, протекающих при изменении температуры и концентрации реагентов [183].

По существу, синтез *de novo* состоит в окислительном расщеплении макромолекулярных углеродных структур и образования структуры ПХДД/ПХДФ путем присоединения по ароматическим углерод-кислородным функциональным группам [184]. Например, такая схема реализуется в процессе коксования уг-

ля, который помимо углерода содержит органические, неорганические соединения, а также элементарноорганические соединения. Содержание хлора определяется наличием солей Na, K, Ca, Mg и, кроме того, рядом органических соединений, что, в общем, составляет около 60% от исходного сырья [185].

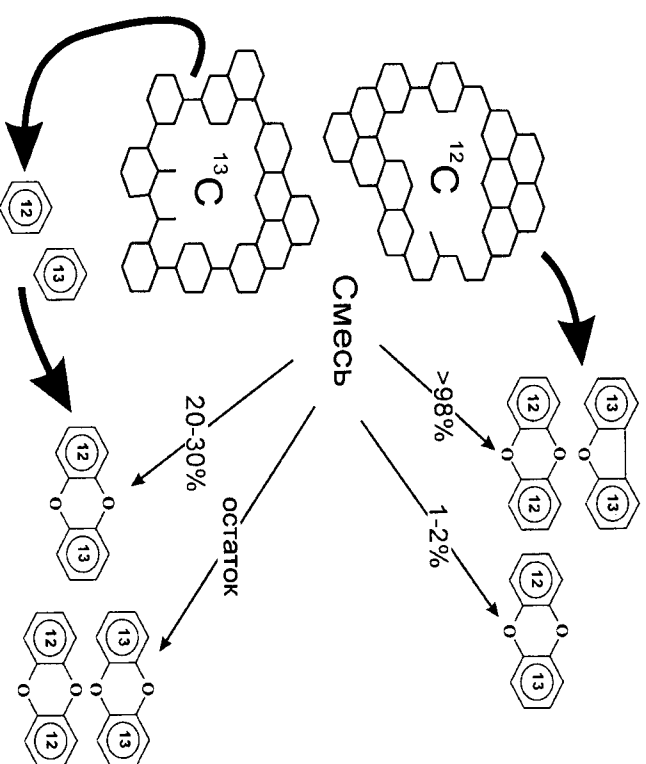


Рис. 3.6. Образование ПХДД/ПХДФ путем фрагментации на углероде [151]

Что касается летучей золы, то она представляет собой матрицу на основе алюминио-силикатной конструкции, с содержанием кремния 5-10%, хлора в виде неорганических хлоридов, серы и калия. Углерод составляет примерно 20% по весу частиц летучей золы, имея при этом площадь удельной поверхности около 2-4 м².

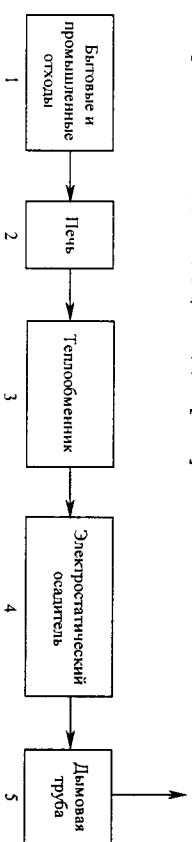
Характерное отличие синтеза *de novo* от уже рассмотренного образования ПХДД/ПХДФ из прекурсоров состоит в окислении углерода на начальной стадии процесса с образованием прекурсоров. По всей видимости, дальнейшие превращения прекурсоров схожи с уже рассмотренными трансформациями галогенированных ароматических соединений.

Весьма важным источником ПХДД/ПХДФ, а также поли-

циклических ароматических соединений являются моторные топлива. Последние способны при термическом расщеплении в присутствии источников хлора образовывать галогенированные ароматические соединения, являющиеся предшественниками ПХДД/ПХДФ [166].

3.5. Роль хлора в процессах образования ПХДД/ПХДФ при сжигании

Процессы образования ПХДД/ПХДФ при сжигании органических материалов связаны с наличием газообразного хлора. В технологических процессах сжигания бытовых и промышленных отходов источниками хлора являются присутствие в топливе и сжигаемом мусоре хлорсодержащих соединений. Разумеется, весьма важен вопрос о влиянии концентрации газообразного хлора на выход ПХДД/ПХДФ [186].



Примечания. * 2 – газофазное образование ПХДД/ПХДФ при температуре > 900°C. Определительные параметры: температура, присутствие O_2 , время смешивания, наличие органических материалов и источников хлора;

** 3-5 – образование ПХДД/ПХДФ в твердой фазе при температуре < 900°C. Определительные параметры: температура, наличие летучей золы и органических материалов, меди, диоксида серы, углерода и источников хлора [186].

Схема 3.1

Результаты различных исследований позволяют сделать весьма неоднозначные выводы о связи концентрации хлора как органического, так и неорганического с величиной эмиссии ПХДД/ПХДФ в высокотемпературных процессах. Синтез *de novo* требует наличия двух обязательных условий. Во-первых, переноса хлора на углеродный фрагмент, с последующим формированием связей углерод-хлор. Во вторых, должно протекать окисление этого макромолекулярного комплекса с образованием диоксида углерода и выбросом органической молекулы. Данный процесс катализируется переходными металлами, такими, как хлорид меди. Главным источником хлора здесь остается хлористый водород, присутствие которого отмечено в органическом топливе, используемом для сжигания отходов со средним содержанием от 400 до 600 мг/кг. Содержание хлора в твердых бытовых отходах оценивается на уровне 0,45-0,90% по весу. При

этом реакция Дикона является основным поставщиком хлора при высокотемпературном образовании ПХДД/ПХДФ. Уменьшение концентрации хлористого водорода приводит к сокращению эмиссии ксенобиотиков типа диоксиана. Для синтеза ксенобиотиков в данном случае наиболее благоприятным является диапазон температур от 200 до 450°C. Эмиссия хлора может быть уменьшена сокращением начальной концентрации хлористого водорода или уменьшением времени проведения Дикон-процесса.

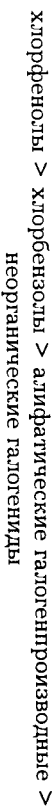
Вопл также наблюдал увеличение образования оксихлорированных прекурсоров и формирование ПХДД/ПХДФ в зоне после сжигания с увеличением концентрации хлористого водорода [188]. Однако Addink заметил, что в атмосфере хлористого водорода или хлора образуется примерно равное количество ПХДД/ПХДФ при *de novo*-синтезе на углероде летучей золы. Результаты экспериментов позволяют сделать вывод о том, что *de novo*-синтез ПХДД/ПХДФ протекает не только через образование элементарного хлора, но и, вероятно, непосредственным хлорированием молекулой хлористого водорода [186].

При сжигании отходов, содержащих поливинилхлорид, одним из продуктов является хлористый водород. Так, при термоллизе поливинилхлорида при температуре 400°C образуется 550 мг/г HCl, что составляет 94% выхода хлороводорода от общего количества хлора в молекуле.

Сжигание искусственного топлива, содержащего 34% бумаги, 30% пшеничной муки, 14% пыли, 7% полистилена и 2% металлов с различным количеством органического хлора – ПВХ и неорганического хлора – $CaCl_2 \cdot H_2O$ от 0,12 до 2% – приводило к образованию ПХДД/ПХДФ и хлорбензолов. Для предотвращения образования поливинилиденхлорида и нафталинов, как продуктов неполного сжигания чистого поливинилхлорида, термическое превращение проводилось в печи с эффективностью 99,99%, причем условия процесса сжигания оставались постоянными. В результате наблюдались в 1000 раз большие концентрации полихлорированных бифенилов по отношению к ПХДД/ПХДФ. При содержании общего хлора как органического, так и неорганического от 0,5 до 1,7% наблюдается 5-кратное увеличение концентрации ПВХБ и происходит образование более токсичных конгенов [190].

Исследования по образованию прекурсоров ПХДД/ПХДФ подтвердили малую чувствительность к источнику хлора. По крайней мере, эффективность образования хлорированных прекурсоров мало отличается от того, какой в этом случае был основным источником хлора – ПВХ или неорганические хлориды. Но в тоже время уменьшение содержания хлорсодержащих соединений в твердых бытовых отходах резко снижает выходы прекурсоров, идущих на синтез ПХДД/ПХДФ [191].

Таким образом, нет существенных различий между органическим и неорганическим хлором, хотя ряд авторов указывает различную эффективность синтеза ПХД/ПХДФ из прекурсоров и *de novo*. При этом способность к образованию ПХД/ПХДФ снижается в следующем ряду [192]:



Кроме того, следует учитывать и другие факторы, способствующие образованию ПХД/ПХДФ, а именно: высокие температуры, целочная среда, присутствие радикалов в реакционной смеси или процессе.

Что же касается брома, то это отдельный аспект. Исследования показали, что процессы образования полибромированных и смешанных хлор-бромпроизводных типа диоксина в целом вполне аналогичны только что описанным. Однако весьма интересен тот факт, что соотношение бромированных конгенов по отношению к хлорированным всегда выше, при прочих равных условиях. Не секрет, что бромистый водород оказывается более реакционноспособным при реакциях типа процесса Дикона — соотношение Br_2/HBr всегда выше, чем соотношение Cl_2/HCl [193]. А поскольку броморганические соединения находятся в бытовом мусоре в значительных количествах, то образование полибромированных и смешанных хлор-бромксенобиотиков типа диоксина вызывает особую озабоченность [194].

Довольно давно для придания огнестойкости полимерам вносят добавки на основе полибромированных ароматических соединений. Так, например, в полиэтилен [195] вносят добавки смеси 5-15 вес% триоксида сурьмы и 5-15 вес% октабромдифенилена из расчета на полимер. Этот способ нашел широкое применение для получения формованных изделий для строительства: труб, изоляции электропроводки и других изделий. Данные полимерные материалы отличаются тем, что они не горят, будучи изъятными из пламени. Но, по всей вероятности, горение такого материала сулит мало хорошего. Учитывая тот факт, что полимерные материалы по окончании срока службы оказываются на свалке, то они вносят существенный вклад в эмиссию диоксиноподобных ксенобиотиков, поскольку в условиях высокой температуры в присутствии кислорода происходит гомогитический распад молекулы октабромдифенилена с образованием радикалов дифениловых эфиров, производных дибензофурана, которые, впрочем, превращаются в более устойчивые диоксин. Аналогичная ситуация наблюдается в случае декабромдифенилового эфира, применяемого в качестве антивоспламенятельных добавок к полимерным материалам. Их действие также основывается

на легком отщеплении радикалов брома, что, в свою очередь, оставливает цепную свободнорадикальную реакцию горения.

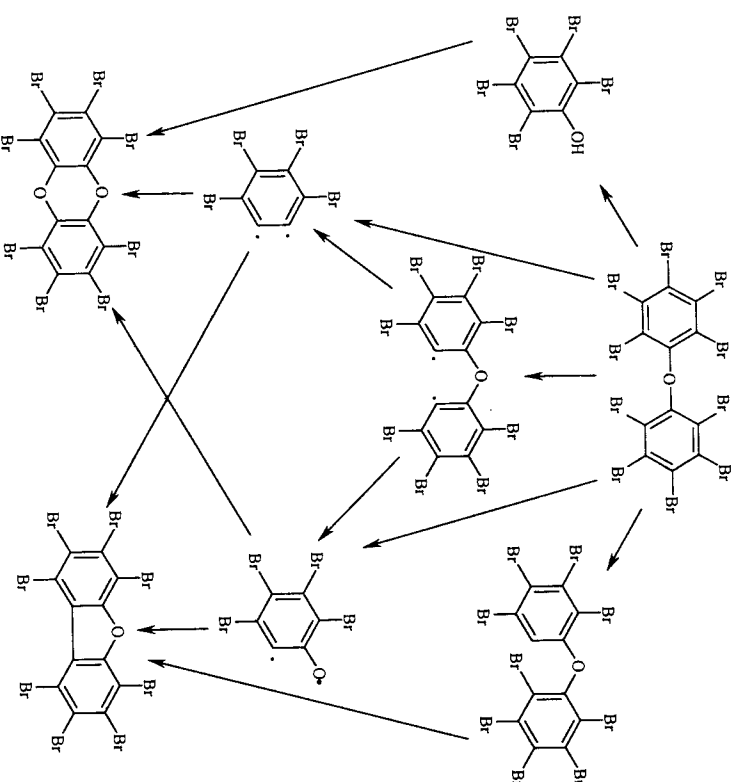


Рис. 3.6. Образование полигалогенированных дибензофуранов и дибензо-*n*-диоксинов из декабромдифенилового эфира в условиях высокой температуры в присутствии кислорода [196]

При этом было показано, что в летучей золе мусоросжигателей образуются моно- и дибромполихлорированные дибензо-*n*-диоксинны и дибензофураны, где наличие бромсодержащих ДД и ДФ объясняется наличием антипиренов в исходной смеси [197].

В условиях высокотемпературного процесса возможен обмен атомов брома на атомы хлора, причем при повышении температуры пиролиза 1,2,3,4-тетрабромдифензо-*n*-диоксина с 800 до 900°C общая доля образующихся хлорсодержащих молекул в $\text{Br}_n\text{Cl}_{4-n}$ ($n=0-4$) возрастает с 46 до 69% с образованием в пределье 1,2,3,4-тетрахлордифензо-*n*-диоксина [198].

Таким образом, термоллиз поливинилхлорида в процессах сжигания бытового мусора представляет собой один из важ-

нейших источников хлора, способствующего образованию хлорированных ароматических соединений, выход которых в первую очередь зависит от продолжительного термического воздействия, присутствия кислорода и температуры. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что в диапазоне температур от 570 до 1130°C наблюдается образование разнообразных изомеров дихлор-, трихлор-, тетрахлор- и гексахлорбензолов. По всей видимости, образование полигалогенированных ароматических соединений обусловлено радикальным замещением на хлор, окисление которых впоследствии ведет к появлению радикалов хлорфенолов, в том числе и ортогалогензамещенных. Наконец, хлорированные фенолы являются наиболее подходящими прекурсорами для синтеза полигалогенированных дибензо-*п*-диоксинов и дибензофуранов. Помимо широкого распространения в бытовых отходах поливинилхлорида, источниками свободного хлора при термических превращениях могут быть и другие алифатические хлорпроизводные.

Таблица 3.6
Максимальное содержание хлора и эмиссия ПХД/ПХДФ [199]

Содержание хлора и эмиссия ПХД/ПХДФ в различных процессах				
Процесс	Max % Cl	Min ПХД/ПХДФ	Max ПХД/ПХДФ	Замечания
1	2	3	4	5
Сжигание медицинских отходов	7	800	5000	1
Сжигание медного кабеля	20	3,7	2280	5
Сжигание древесины (обработанной ПХФ)	1	25	500	6
Сжигание твердых химических отходов	6	3,6	310	1
Сжигание бытовых отходов	0,5	7	277	1
Сжигание жидких/газообразных химических отходов	5	4,4	222	1
Сжигание крашеного дерева	1	5	100	6
Сжигание хлорированных отходов	69	2,7	93	1
Крематории	0,15		53	1
Переработка лома меди/латуни/бронзы	-	5	35	1
Переработка лома алюминия	-	1,7	35	1
Сжигание дров	1	13	28,5	6
Высокотемпературные процессы (стекло, цемент)	-	0,3	8,7	7
Образование шлака	-	1	8	3
Дизельные моторы морских судов	0,000011	3,2	6,5	2

Окончание табл. 3.6

1	2	3	4	5
Переработка лома черных металлов	-	4,4	6	1
Сжигание отработанных смазочных материалов	-		5	1
Переработка свинца	-		5	1
Сжигание бытовых отходов	0,1		5	1
Возгорание ПВХ на хозяйственных объектах	57		4	1
Сжигание промышленных отходов	-	3,2	4	1
Возгорание электромоторов	-		3,3	1
Сжигание чистой древесины (для отопления)	1	1	3,3	1
Сжигание отходов производства хлорвинила	69	0,35	2,7	8
Сжигание каменного угля	-		1,6	1
Автомобильные моторы на этилированном бензине	0,000048		1,2	1
Сжигание биотоплива	-		1,1	1
Дизельные моторы рейских барж	0,000001		1	2
Производство кокса	-		0,3	1
Выплавка железа и стали	-		0,13	4
Производство хлорвинила	57		0,1	1
Термическая очистка	-		0,07	1
Автомобильные моторы без катализаторов	0,000001		0,06	1
Асфальт	-		0,05	1
Дизельные моторы грузовых автомобилей	0,000001		0,03	1
Автомобильные моторы с катализаторами	0,000001		0,01	1

Примечания:

1. RIVM/TNO inventory of dioxin sources report no. 770501003.
2. TNO report no. 51115, Emissions of toxic organic microcontaminants from ship's engines.
3. Вычислено для 4000 Кг железа.
4. Основывалась на 4000 Кг железа.
5. Наибольшие значения для старого медно-бумажно-стального-свинцового кабеля. Сжигание медного кабеля в ПВХ оболочке дает в 200 раз меньшую эмиссию.
6. Измерения проводились на открытом огне.
7. Несмотря на наличие девяти стеклянных печей против одной Roskwool печи, оценка эмиссии ПХД/ПХДФ была произведена только для последней. Условия протекания процессов в целом идентичны, хотя вторичная переработка стекла, содержащего различные органические материалы, может приводить к образованию диоксинов. Оцененная эмиссия диоксинов печей по плавке стекла составляет свыше 1 $\mu\text{г}$ на т.
8. Хлорсодержащие кислоты, которые образуются в процессе сжигания, используются повторно в процессе производства хлорвинила.

Для выявления условий образования диоксинов в мусоросжигателях бытовых отходов условия равновесия были рассчитаны для различных температур и соотношений компонентов. При вычислении были сделаны допущения о том, что система является гомогенной. Результаты расчетов показывают, что эмиссия диоксинов очень мала, даже при благоприятных условиях. По всей видимости, образование диоксинов при сжигании бытовых отходов является гетерогенным процессом, обнаруживающим значительную зависимость от температуры, концентрации кислорода, галогенов и присутствия катализаторов [200-201].

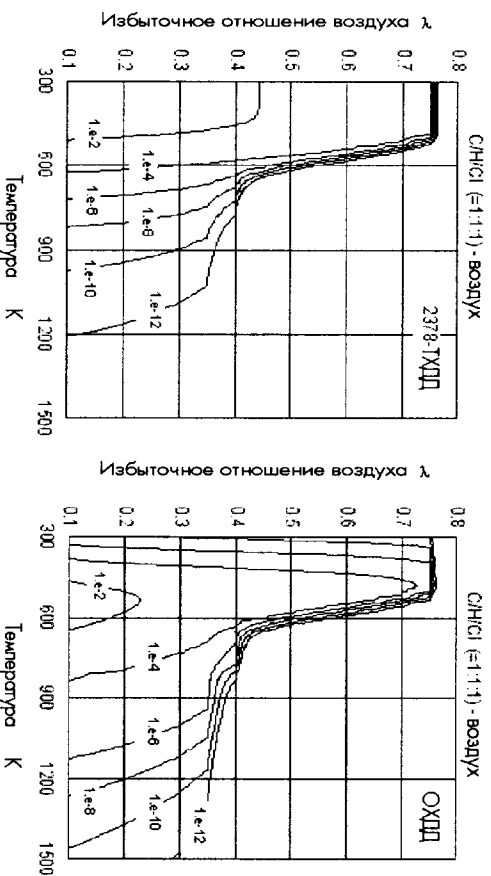


Рис. 3.7. Диаграмма мольных фракций 2,3,7,8-ТХДД и ОХДД

На рис. 3.7 показаны мольные фракции 2,3,7,8-ТХДД и ОХДД, значения температуры, а также избыточное отношение воздуха λ для атомного отношения реагентов 1:1:1. Мольные фракции ТХДД и ОХДД представлены суммой конденсированного и газообразного фазовых состояний. Весьма интересен тот момент, что ТХДД образуется при температурах ниже 600°K и отношении избытка воздуха ниже 0,75. Однако равновесная концентрация ОХДД достигает максимума при незначительно более высокой температуре, чем ТХДД. Это показывает, что, скорее всего, образуется ОХДД, превращаясь далее в ТХДД, на протяжении процесса охлаждения.

Хорошо известно, что диоксины образуются при охлаждении отходящих газов, то есть в интервале температур 550-750°K.

При температуре ниже 300°K скорость образования диоксинов чрезвычайно низка.

Как было уже отмечено, полихлорированные бензолы, полихлорированные фенолы являются прекурсорами для образования диоксинов. И, кроме того, было замечено, что высокохлорированные бензолы и фенолы являются более устойчивыми. Эта тенденция также просматривается и у диоксинов. Поэтому концентрации нехлорированных и монохлорированных диоксинов значительно ниже, чем, например, ТХДД или ОХДД.

Здесь немаловажную роль играет присутствие в бытовых отходах значительного количества неорганических хлоридов, в частности, хлорида натрия. Последний может выполнять функцию донора хлора, необходимого для образования прекурсоров ПХДД/ПХДФ. Хотя сам по себе хлористый натрий довольно устойчивое соединение, но, тем не менее, в присутствии диоксида кремния и солей переходных металлов он способен к диссоциации. Поскольку источником свободного хлора является Дипроцесс, то необходимым хлористый водород образуется из менее стойких соединений, чем хлористый натрий [202].

Кроме исследования роли органических соединений в качестве доноров хлора, было изучено влияние неорганического хлорид-иона на образование ПХДД/ПХДФ. В такого рода экспериментах используют изотопы хлора, например, Na^{27}Cl [203]. Хлорид-ион в неорганических хлоридах способен образовывать С-С связь на частичках сажи во время сжигания. Тем самым становится возможным внедрение хлора в структуру углерода, при окислении которого происходит ряд превращений, дающих, в конечном итоге, разнообразные ПХДД/ПХДФ. Кроме того, возможен обмен хлорид-иона с переходными металлами, являющимися катализаторами применительно к высокотемпературным процессам образования ПХДД/ПХДФ.

Следует заметить, что сжигание углеводородного топлива в присутствии источников хлора также является средством эмиссии ксенобиотиков типа ПХДД, причем наблюдается экспоненциальная зависимость между концентрацией хлористого водорода и количеством образующихся ПХДД/ПХДФ.

Исследования влияния диоксида серы на процесс образования диоксинов показали отсутствие ингибирующего эффекта на реакцию Дикона. По всей видимости, роль диоксида серы должна была бы заключаться в восстановлении свободного хлора до хлористого водорода, однако реакция Дикона

протекает при температурах выше 400°C и диоксид серы окисляется. Но, с другой стороны, возможна ингибирующая роль триоксида серы в *de novo*-синтезе ПХДД/ПХДФ, заключающаяся в сульфировании катализаторов переходных металлов, препятствуя тем самым синтезу ПХДД/ПХДФ на частицах золы [204].

Несмотря на сложность объектов исследований процессов сжигания органических материалов, особенно это касается работы мусоросжигательных печей, было достоверно установлено влияние присутствия хлора на величины эмиссии ПХДД/ПХДФ. Самые высокие концентрации хлора отвечают наиболее высокой эмиссии ПХДД/ПХДФ. И, наоборот, низкой концентрации хлора при высокотемпературных процессах сжигания отвечают наименьшие концентрации ПХДД/ПХДФ. Наиболее типичные концентрации хлора в различных материалах оцениваются на уровне: углерод – 1300 мкг/г, бытовые отходы – 250 мкг/г, этилированный бензин – 300–1600 мкг/г, неэтилированный бензин – 1–6 мкг/г. Из двигателей внутреннего сгорания по выбросам диоксиноподобных ксенобиотиков в окружающую среду лидируют двигатели автомобильного транспорта [205–206].

Это обусловлено, прежде всего, составом используемого топлива, добавлением галогеносодержащих соединений – «мусорцинов», которые призваны способствовать более полному сжиганию топлива. Кроме того, при постоянно меняющемся режиме работы двигателей очень трудно обеспечить оптимальные условия сгорания моторного топлива [207]. На рис. 3.7. продемонстрирована возможность образования ПХДД/Ф и их прекурсоров в процессах термического превращения алифатических соединений.

Используя модельную реакцию между источниками хлора и ароматическими углеводородами, можно изучить образование супертоксиантов в процессе горения топлива. Так, бензол, будучи нагрет с гидрированным треххлористым железом при температуре 150–400°C в течение 10–20 мин, дает полихлорированные дибензо-*n*-диоксины с выходом 4·10⁻⁵%, а полихлорированные дибензофураны получаются с выходом 9,913% от количества исходного бензола [208].

С еще большим выходом получают другие хлорпроизводные ароматического ряда, например, хлорбензолы, полихлорированные бифенилы, полигалогенированные дифениловые эфиры. Помимо перечисленных соединений, в продуктах сгорания присутствуют различные углеводороды, чаще ароматического и алифатического рядов.

Термическое расщепление алифатических соединений

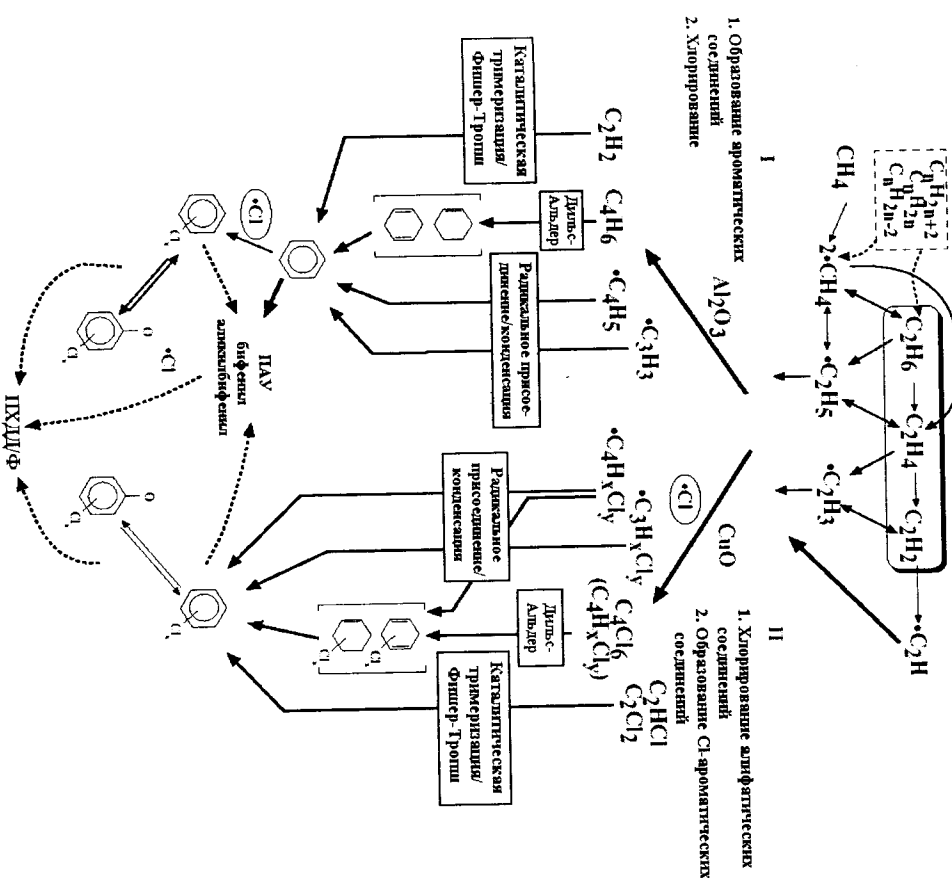


Рис. 3.7. Механизм газофазного образования ПХДД/ПХДФ при термических превращениях C₂-алифатических соединений при температуре около 600°C [166]

Кроме того, весьма интересно сравнить эффективность различных катализаторов синтеза ПХДД/ПХДФ. Исследования образования ПХДД/ПХДФ на синтетической летучей золе состава: 1% С, 1% KCl, 0,4% CuCl₂, остальное силикаты Mg-Al при нагревании в течение 2-х ч при 300°C с различными катализаторами показали следующие результаты [209]:

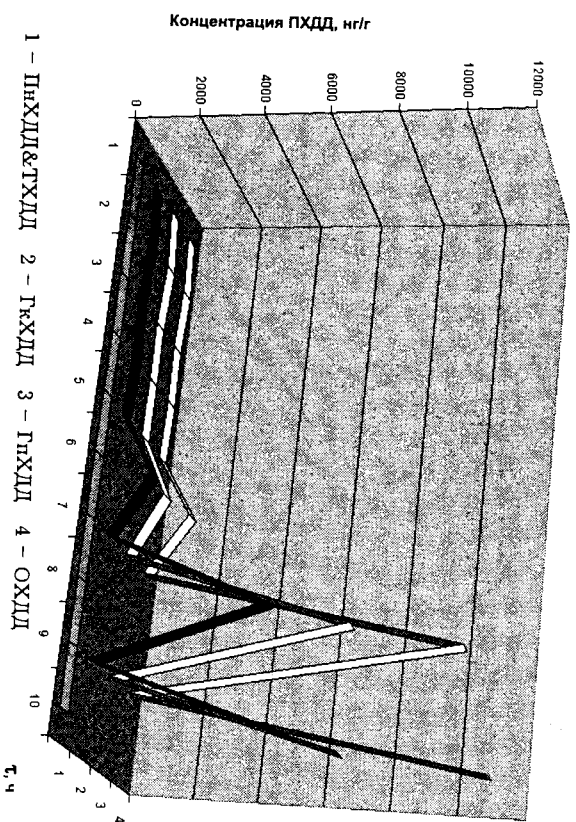


Рис. 3.8. Образование ПХДД на синтетических смесях зола, углерода, KCl и CuCl_2 при 300°C

Таблица 3.7
Сравнительные характеристики различных катализаторов синтеза ПХДД/ПХДФ

Хлорид металла 1%	ПХДД (нг/г)	ПХДФ (нг/г)
нет	<0,5	<0,5
$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	2,0	3,6
CaCl_2	<0,5	<0,5
ZnCl_2	8,1	10,4
$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,2	7,4
$\text{FeCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	<0,5	<0,5
$\text{FeCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	7,6	53,0
$\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	3,0	4,9
$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0,4	5,5
$\text{CdCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	<0,5	<0,5
HgCl_2	0,5	7,4
PbCl_2	5,0	20,0
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	679,0	4340,0

Из приведенных данных в табл. 3.7 видно, что наиболее эффективными катализаторами являются хлориды меди и железа, которые присутствуют в значительных количествах в сжижаемом на МСЗ материале. И как видно из рис. 3.8. синтез ПХДД на синтетических смесях в присутствии наиболее эффективного катализатора CuCl_2 обнаруживается преимущественное образование высокохлорированных ОХД, TxHCl и TxHCl . Данное положение вполне согласуется с вышеказанным предположением о преимущественном образовании высокохлорированных токсикантов и последующим их термическим дегалогенированием.

3.6. Роль поливинилхлорида в образовании полихлорированных диоксинов и дибензофуранов

Как известно, образование диоксиноподобных ксенобиотиков происходит при наличии доноров хлора или брома при высоких температурных процессах. Таким образом, источниками хлора могут быть производства, связанные с использованием хлоросодержащих соединений. Так, важными промышленными источниками хлора являются поливинилхлоридные пластмассы, отбеливание целлюлозы хлором, пестициды и хлорсодержащие растворители.

Производство поливинилхлорида как заменителя резины непрерывно нарастало со второй мировой войны, и на сегодняшний день ПВХ является одним из самых популярных материалов среди пластмасс и лидером среди источников связанного хлора. В США каждая четвертая упаковка для медицинских продуктов изготовлена из ПВХ с добавками пластификатора — ди-2-этилгексилфталата, что обуславливает большую опасность такого рода отходов для сжигания [210-213].

Если источники ПХДД/ПХДФ в воздух от ПВХ в США составляют 11 г I-TEQ/год, то от сжигания твердых бытовых отходов эмиссия достигает 1100 г I-TEQ/год, где около половины органического хлора приходится на изделия из ПВХ [214-217]. При этом значительное количество ПВХ, имеющего в своем составе около 50% хлора, содержится в медицинских отходах, до 15-30% по массе, что вдвое больше, чем в обычных бытовых отходах. Поэтому огневое уничтожение медицинских отходов создает значительный экологический риск вследствие очень высоких уровней эмиссии супертоксикантов [218]. Роль ПВХ в структуре доноров хлора показана в табл. 3.8.

Источники ПХД/ПХДФ и их доноры хлора

Источники ПХД/ПХДФ	Источники хлора
Сжигание бытовых отходов	ПВХ, отбеленная бумага, опасные бытовые отходы
Сжигание медицинских отходов	ПВХ
Сжигание опасных отходов	Растворители, отходы химической промышленности, пестициды
Сжигание древесины	Пентахлорфенол, химические отвердители
Вторичная плавка меди	ПВХ-кабели, ПВХ в электронном оборудовании, хлорсодержащие растворители, эмульсии для охлаждения
Химические производства	Хлор или хлорорганические соединения как химические реагенты
Пожары	ПВХ, пентахлорфенол, ПХБ
Плавка черных металлов	ПВХ, эмульсии для охлаждения, хлорсодержащие растворители
Сжигание топлива в ДВС	Хлорсодержащие добавки
Лесные пожары	Пестициды, осаждение из воздуха хлорорганических соединений
Сжигание остатков сточных вод	Хлорированные побочные продукты
Вторичная плавка свинца	ПВХ

ПВХ на протяжении всего своего жизненного цикла является, пожалуй, самым значительным отдельным источником диоксиноподобных соединений [219]. Так, жизненный цикл ПВХ состоит из трех стадий, каждая из которых – источник ксенобиотиков в окружающую среду.

Первая стадия жизненного цикла поливинилхлорида – это его *производство*, которое осуществляется путем радикальной полимеризации мономера винилхлорида. В свою очередь, мономер винилхлорид получают термическим дегидрохлорированием этилендихлорида. Этот процесс проводят в жестких условиях при давлении 20–30 атмосфер и температуре 450–650°C с выходом винилхлорида и хлористого водорода в молярном соотношении 1:1. Сам этилендихлорид производят двумя путями. По первому способу – непосредственным хлорированием этилена хлором в присутствии катализатора, при температуре от 50 до 60°C и давлении 4–5 атм. По второму способу – оксихлорированием, по реакции этилена с хлористым водородом и кислородом

в присутствии катализатора и при температуре не выше 325°C, где источником хлористого водорода является процесс расщепления дихлористого этилена.

Общепризнано, что ПХД/ПХДФ образуются при производстве дихлористого этилена, винилхлорида и поливинилхлорида. При этом, согласно данным организации Greenpeace за 1993 г., ежегодно в окружающую среду попадает от 5 до 10 г 1-ТЕО на каждые 100 тыс. т произведенного винилхлорида [220].

При этом эмиссия в окружающую среду ПХД/ПХДФ при производстве ПВХ происходит со сточными водами. При анализе сточных вод четырех заводов США на присутствие ПХД/ПХДФ предел обнаружения составлял 10 мг/л, кроме ОХД и ОХДФ. Для ОХД и ОХДФ предел обнаружения составлял 50 мг/л.

ПХД и ПХДФ были обнаружены на всех без исключения заводах, производящих дихлорэтилен, хлористый винил и поливинилхлорид. При этом средняя эмиссия на заводах, производящих только поливинилхлорид, составляла 29 фг/1000 т при детектировании на половине предела обнаружения. Для предпритий, производящих дихлорэтилен, винилхлорид и поливинилхлорид, средний уровень эмиссии был равен 15 фг при детектировании на половине предела обнаружения.

В 1998 г. удалось установить, что в 1995 г. в США на 5212 тыс. произведенных т поливинилхлорида и 11115 тыс. т дихлорэтилена было выброшено на предприятиях, производящих только ПВХ, 0,15 г 1-ТЕО, а на предприятиях, производящих дихлорэтилен и винилхлорид, эмиссия составила 0,17 г 1-ТЕО при 1/2 предела обнаружения и, наконец, на предприятиях, производящих дихлорэтилен, хлористый винил, а также поливинилхлорид эмиссия достигала 0,32 г на половине предела обнаружения.

Вторая стадия жизненного цикла ПВХ – *использование*. Поливинилхлорид применяется в производстве огромного количества потребительских товаров, в качестве конструкционного материала и медицинских изделий. Здесь эмиссия диоксиноподобных ксенобиотиков происходит из-за аварийной эксплуатации ПВХ-содержащих материалов, например, из-за возгорания ПВХ-оболочки электрических проводов, возгорания зданий. Агентством по охране окружающей среды США эмиссия ПХД/ПХДФ из-за возгорания зданий оценивается на уровне от 0,074 до 8,6 г ТЕО/год с сажей, от 0,4 до 14 г ТЕО/год с 30-той, и в общем составляет 0,47 до 23 г ТЕО/год. Но, кроме того, ПХД/ПХДФ содержатся и в самом полихлорвиниле [221].

В 1994 г. шведское агентство по охране окружающей природной среды объявило о присутствии в чистой суспензии ПВХ шведского производства широкой гаммы конденсатов - полихлорированных дибензо-*n*-диоксинов, дибензофуранов и полихлорированных бифенилов. Причем, общая концентрация этих ксенобиотиков, включая ПВХ, варьировалась в пределах от 0,86 до 8,69 частей на триллон в эквивалентах токсичности. Еще ранее было замечено, что ПХДД/ПХДФ в концентрации до 170 частей на триллон были найдены в резине и трубках, сделанных из пост-хлорированного ПВХ. Кроме того, ПХДД/ПХДФ обнаружены в воздухе цехов по формированию готовых изделий.

Кроме того, нельзя забывать, что ПВХ является источником хлора на мусоросжигательных установках, хотя эмиссия ксенобиотиков на последних зависит, в первую очередь, от ПВХ, связанные с ним производства являются важными источниками ксенобиотиков типа ПХДД/ПХДФ в окружающую природную среду. Более чем 30% получаемого в мире хлора идет на производство ПВХ, причем эмиссия ксенобиотиков наблюдается на всех этапах связанного с ним процесса - от получения хлора до ликвидации использованного ПВХ.

Поэтому единственным способом предотвращения эмиссии ПХДД/ПХДФ, а также ПВХ в процессах, связанных с производством и использованием ПВХ, является его замена альтернативными материалами [222-223]. Конечно, сверत्यание технологий, завязанных с поливинилхлоридом, потребует значительных усилий и времени, поэтому определенным решением проблемы эмиссии ксенобиотиков при этих процессах на данный момент должна быть переработка и вторичное использование отходов [224]. Немаловажно и то, что в развитых странах для удобства вторичной переработки пластмасс ставят метки. Например, ПВХ имеет номер «3» и должен подвергнуться вторичной переработке. Но утилизация отходов ПВХ даже на Западе является проблемой, поскольку огромное количество изделий не имеет метки и не может быть переработано.

3.7. Диоксины в целлюлозно-бумажной и текстильной промышленности

Предприятия целлюлозно-бумажной и текстильной промышленности уже не одно столетие являются источниками ксенобиотиков типа ПХДД/ПХДФ при воздействии на окружающую среду, главным образом, сточными водами и содержат токсиканты в выпускаемой продукции. Особую тревогу вызывает от-

беливание pulpы хлорсодержащими соединениями при производстве целлюлозы, а также тканей в текстильной промышленности, поскольку этому процессу сопутствует образование высокотоксичных полихлорированных дибензо-*n*-диоксинов и дибензофуранов, а также большого количества различных хлорсодержащих органических соединений, не являющихся индикаторами воздействия сточных вод на водные объекты, но весьма важных при реализации программ по охране окружающей среды [225-227].

Анализ на 2,3,7,8-ТХДД сточных вод предприятий, производящих белёную сульфатную целлюлозу и бумагу, показал наличие 10-414 трл⁻¹ ТХДД, при этом соотношение ТХДД/ТХДФ различно для различных заводов и зависит от технологии отбелки [228-229].

Образование ПХДД/ПХДФ протекает через электрофильное ароматическое замещение хлором в молекуле прекурсора. В технологических процессах отбеливания были найдены высокотоксичные 2,3,7,8-ТХДД, 2,3,7,8-ТХДФ, а также 1,2,7,8-ТХДФ в очень высоких концентрациях. Примечательно, что ТХДДФ конгенеры-появляются в соотношении приблизительно 1:1.

В целлюлозно-бумажной промышленности уменьшение содержания ПХДД/ПХДФ может быть достигнуто за счет снижения концентрации применяемого хлора или заменой последнего на диоксид хлора, а также путем уменьшения количества остаточного лигнина [230]. При использовании оксидов хлора реакция образования побочных ПХДД/ПХДФ идет по другому пути, а именно - через хлорноватистую кислоту. Однако здесь более предпочтительной является окислительная деструкция и поэтому хлорорганических соединений образуется значительно меньше, чем в случае использования хлора [231]. Замена хлора на его оксиды не полностью решает задачу, поскольку не снимает проблему образования полихлорированных органических соединений, в том числе и ПХДД/ПХДФ. Окислительная щелочная дегградация сахаридов и древесины неизбежно приводит к образованию разнообразных семикхинов, включающих также и структуру дибензо-*n*-диоксина, нафтолов и многочисленных фенольных соединений, являющихся прекурсорами при образовании высокотоксичных ПХДД/ПХДФ [232-234].

Кроме того, сжигание отходов при отбеливании крафт-целлюлозы также вносит ощутимый вклад в эмиссию целлюлозно-бумажными предприятиями ксенобиотиков в окружающую среду, причем источником супертоксикантов здесь является летучая зола и шлак, образующийся после сжигания [235].

В текстильной промышленности максимальное количество ПХД/ПХДФ генерирует отбеливание гипохлоритом натрия, а использование перекиси водорода не дает таких количеств ксенобиотиков. Источником ароматических структур являются природные и сопутствующие компоненты хлопка, а также возможно превращение остаточных количеств гербицидов, всегда присутствующих в хлопчатобумажной ткани [236-237]. Образующиеся ПХД/ПХДФ остаются в текстильных материалах и способны проникать через кожные покровы, накапливаясь преимущественно в жировой ткани [238]. Недопущение образования ПХД/ПХДФ при существующих хлорных технологиях – весьма труднореализуемая задача, поэтому единственным решением этой проблемы является создание новых бесхлорных технологий для отбеливания материалов и дезинфицирующих средств [239].

Кроме того, следует оптимально решать проблему вторичного использования бумаги и картона, которые в России зачастую оказываются на свалках или в печах МСЗ вместе с полимерными материалами, что ведет к эмиссии значительного количества ксенобиотиков [240].

3.8. Образование диоксинов в процессах сжигания твердого ракетного топлива

В результате антропогенной деятельности появилось много самых разнообразных источников токсикантов типа диоксина. Анализ разнообразных техногенных процессов, к сожалению, выявляет все новые источники загрязнения. EPA недосчиталось источников выбросов вынудительного количества диоксиноподобных супертоксикантов, несмотря на инвентаризацию всех путей поступления токсикантов и источников. При этом до недавнего времени процессы сжигания твердого ракетного топлива не рассматривались в качестве потенциальных источников ПХД/Ф и ПХБ.

Вес только одного из двух твердотопливных ускорителей системы «Шаттл» составляет 590 т, после выгорания топлива – 78 т. Время работы твердотопливных ускорителей длится около 120 с, доставляя корабль на высоту порядка 45 км, таким образом, все продукты сгорания рассеиваются в атмосфере и распространяются на значительное расстояние [241]. Следует учитывать, что кроме твердотопливных ускорителей космических кораблей гражданского назначения аналогичное топливо ис-

пользуется и в управляемых ракетах класса «поверхность-поверхность» до межконтинентальных баллистических ракет.

Составы композиционных смесей представляют собой томогенную смесь или монолитную гетерогенную композицию. В качестве окислителя используется перхлорат аммония (перхлорат калия, нитрат аммония), горючее-связующее – каучук, полиуретаны, полиэфирные или эпоксидные смолы и добавки металлов для повышения энергетических характеристик топлива, таких, как алюминий, магний и др [242].

Исследование продуктов сжигания перхлоратного топлива на модельных установках методами хромато-масс-спектрометрии показывает, что на 1 кг топлива приходится до 10 мкг ПХД и ПХДФ, до 50 мкг ПХБ и значительное количество ароматических углеводородов [243]. Кроме того, значительные количества ПХД/ПХДФ и ПХБ были обнаружены в почве, в районах стартовых комплексов [243], в трудно и козьем молоке на территории, прилегающей к местам сжигания твердого ракетного топлива [244].

Максимум эмиссии среди ПХД приходится на высокохлорированные 1,2,3,4,6,7,8-ГлХД и ОХД, причем концентрации в газовой-аэрозольной фракции примерно в два раза превосходят концентрации в твердом остатке. Из выбросов ПХДФ лидируют ГлХДФ и ОХДФ, концентрации которых почти на порядок превосходят таковую для высокохлорированных ПХД. Среди ПХБ максимальная эмиссия приходится на тетра- и пентахлорированные бифенилы.

Несмотря на заявления отдельных источников, как, например, в статье «Анализ возможности образования диоксиноподобных веществ при старте и в полете твердотопливных ракет» журнала «Двойные технологии» от 2001 г. за №3 [245], факты из независимых источников показывают всю серьезность проблемы [246]. В настоящее время большую опасность представляют существующие в России технологии утилизации твердого ракетного топлива путем пиролиза – совершенно неприемлемого в плане экологического риска и это несмотря на то, что в США используется менее опасная технология гидроамыва.

Здесь следует помнить, что перхлоратное ракетное топливо является идеальным источником супертоксикантов типа диоксина, поскольку токсикантов образуется намного больше, чем при сжигании ПХБ-содержащего мусора. Только в газовой фазе остается примерно 100-160 нг 1-ТЕО на кг топлива, что представляет значительную угрозу для человека и окружающей природной среды [244].

В данной ситуации нет единственного простого метода решения данной проблемы, поскольку при любом высокотемпературном способе переработки будут выделяться супертоксиканты. Даже технологии гидрокрекинга не полностью решает проблему утилизации твердого ракетного топлива. Необходимо создать безопасную в экологическом плане технологию утилизации топлива с последующим использованием продуктов переработки.

Завершая характеристику источников диоксиноподобных экотоксикантов, надо сказать, что мы не ставили задачу перечислить их все, поскольку в одной главе это сделать невозможно. В табл. 3.9 приведена характеристика некоторых источников эмиссии ПХД/ПХДФ при различных технологических процессах.

Характеристика эмиссии ПХД/ПХДФ при различных технологических процессах

Таблица 3.9

Процесс	Эмиссия ПХД/ПХДФ I-Тер	Замечания
1	2	3
Крематории		
Крематории «холодного» типа (Нидерланды)	2,4 мкг/тепло	247
Крематории «горячего» типа (Нидерланды)	4,9 мкг/тепло	247
Крематории (Германия)	28 мкг/тепло	248
Крематории (Великобритания)	70-80 мкг/тепло	249
Крематории (США)	0,5 мкг/тепло	250
Крематории (Япония)	9,2 мкг/тепло	251
Сжигание остатков сточных вод		
Сжигание остатков сточных вод (США)	90-3400 мкг/кг	252
Сжигание остатков сточных вод (Великобритания)	2,5-28 мкг/кг	253
Сжигание остатков сточных вод (Нидерланды)	5 мкг/кг	247
Сжигание покрышек		
Сжигание покрышек (Великобритания)	18-13,1 мкг/кг	253
Сжигание покрышек (США)	-0,282 мкг/кг	254
Сжигание остатков сточных вод после отбеливания хлором		
Сжигание остатков сточных вод после отбеливания хлором (США)	0,4 мкг/кг	255

Продолжение табл. 3.9

1	2	3
Сжигание биогаса		
Сжигание биогаса (Германия)	1,4-13,1 мкг/м³	256
Сжигание биогаса (США)	0,46 мкг/м³	257
Сжигание топлива в автомобильных двигателях		
Сжигание топлива в автомобильных двигателях (Швейцария)	20-220 мкг/км	258
Сжигание топлива в автомобильных двигателях (США)	1-39 мкг/км	259
Сжигание топлива в автомобильных двигателях (Швейцария)		
Этилированное топливо/перед глушителем	2,4-6,3 мкг/км	258
Этилированное топливо/в выхлопной трубе	1,1-2,6 мкг/км	258
Неэтилированное топливо/катализатор/в выхлопной трубе	0,36 мкг/км	258
Неэтилированное топливо/перед глушителем	0,36-0,39 мкг/км	258
Сжигание топлива в автомобильных двигателях (Германия)		
Этилированное топливо	1080 мкг/л	260
Неэтилированное топливо/катализатор	7,2 мкг/л	260
Неэтилированное топливо/без катализатора	50,9 мкг/л	260
Дизельное топливо	20,8 мкг/л	260
Сжигание древесины		
Сжигание древесины (Германия)	720 мкг/кг	261
Сжигание древесины (Канада)	211-246 мкг/кг	262
Сжигание древесины обработанной солью (Канада)	7706 мкг/кг	262
Открытое сжигание букового дерева (Швейцария)	0,77 мкг/кг	263
Закрытое сжигание букового дерева (Швейцария)	1,25 мкг/кг	263
Закрытое сжигание древесных отходов (Швейцария)	3230 мкг/кг	263
Закрытое сжигание древесных отходов (Дания)	-1,9 мкг/кг	264
Сжигание древесины для отопления (США)	2 мкг/кг	265
Сжигание масел		
Сжигание масел (США)	150 мкг/л	266
Сжигание масел, промышленные источники (Нидерланды)	3200-6500 мкг/кг	247
Сгорание масел в ДВС (Нидерланды)	1000 мкг/кг	247
Сжигание угля		
Сжигание угля (Нидерланды)	0,35 мкг/кг	247
Сжигание угля (Великобритания)	0,6 мкг/кг	253
Сжигание угля (США)	0,6 мкг/кг	267

1	2	3
Сжигание угля в домашних печах (Великобритания)		
Антрацит	2,1 нг/кг	268
Битумный уголь	5,7-9,3 нг/кг	268
Домашние печи (США)		
Антрацит	2,1 нг/кг	268
Битумный уголь	7,5 нг/кг	268
Производство цемента		
Производство цемента (США)	20,91 нг/кг	269
Производство асфальта		
Производство асфальта (Нидерланды)	47 нг/т	247
Производство асфальта (Германия)	3,5-3,8 нг/т	270
Производство асфальта (США)	14 нг/т	270
Регенерация катализаторов риформинга нефти		
Регенерация катализаторов риформинга нефти (США)	0,26-2,4 нг/кг	271
Курение табака		
Курение табака (Германия)	2,7 нг/пачка	272
Курение табака (Швейцария)	2,7 нг/пачка	273
Курение табака (США)	8,6 нг/пачка	274
Пиролиз полибромированных антипиренов		
Пиролиз полибромированных антипиренов (Швейцария) ГибДФ/ОБДФ	1,5-9/4,5-45 нг/кг	275
Регенерация угля		
Регенерация угля (США)	0,64 нг/кг	276
Сжигание ископаемого газа		
Сжигание ископаемого газа (США)	2,4 нг/м³	277
Сжигание ископаемого газа (Нидерланды)	1,4 нг/м³	247
Сжигание ископаемого газа (Германия)	0,28 нг/м³	270
Случайные пожары		
Материалы, содержащие большое кол-во ПВХ (США)	0,2-110 мкг/кг	278
ПВХ-содержащие материалы (Германия)	4,6-28,3 мкг/кг	279
Пожар на ковровом заводе (Швейцария)	28-138 нг/кг	280
Переработка пластмасс (Германия)	48-240 нг/кг	227, 281

1	2	3
Лесные пожары		
Лесные пожары (анализ сажки)	720 нг/кг	261
Лесные пожары (анализ СО)	1000 нг/кг	282
Лесные пожары (сожженная древесина)	2 нг/кг	282
Неконтролируемое сжигание ПВХ		
Неконтролируемое сжигание ПВХ (США) ПХДД/ПХДФ	20/765-2160 нг/г	283, 284
Неконтролируемое сжигание ПВХ (Франция)	-20 мкг/кг	285
Плавление и рафинирование меди и никеля		
Плавление и рафинирование меди (США)	0,5 г/год (возд.)	286
Плавление и рафинирование никеля (Норвегия)	1 г/год	287
Плавление и рафинирование магния (Норвегия)		
Эмиссия в воздух	6 г/год	287
Выбросы со сточными водами	500 г/год	287
Вторичная переработка металлов		
Вторичная переработка алюминия (США)	0,26-36,03 нг/кг	288
Вторичная переработка алюминия (Германия)	0,01-167 нг/кг	270
Вторичная переработка меди (США)	779 нг/кг	252
Сжигание отходов		
Сжигание бытового мусора (США)		
Эмиссия с твердым остатком в 1987 г.	7915 г	289-292
Эмиссия с твердым остатком в 1995 г.	1100 г	289-292
Эмиссия с летучей золой в 1987 г.	1800 г	293
Эмиссия с летучей золой в 1995 г.	1300 г	293
Сжигание опасных отходов (США)		
Эмиссия, связанная со сжиганием опасных отходов (1987 г.)	5,7 г	294
Эмиссия, связанная со сжиганием опасных отходов (1995 г.)	5,0 г	294
Сжигание медицинских отходов (США)		
Эмиссия, связанная со сжиганием медицинских отходов в 1987 г.	2440 г	294
Эмиссия, связанная со сжиганием медицинских отходов в 1995 г.	461 г	294
Неконтролируемое сжигание	120-432 г/год	294

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Печальная практика существования техногенной цивилизации наглядно показывает, что несовершенство технологии приводит к далеко идущим неблагоприятным экологическим последствиям на нашей планете. В настоящее время несовершенные высокотемпературные процессы, а также производственное и эксплуатационное производство диоксинов главными источниками суперэкоотоксикантов типа диоксинов в окружающей природной среде, что представляет значительный экологический риск.

В сложившейся ситуации необходимо нравственное и экологическое воспитание населения в формировании общества устойчивого развития по пути прогресса и экологической безопасности. Пересмотр и совершенствование техногенных систем на предмет их экологического риска и его устранения – главная задача, стоящая перед новым поколением.

Список использованных источников

1. Котлов, В.А. Оценка масштабов и степени загрязнения территории Сибири диоксинами и другими особоопасными токсикантами / В.А.Котлов, В.Ф.Старченко, С.В.Морозов // *Химия и проблемы экологии*, анализ и контроль объектов окружающей среды. Росс.-Амер. симп. «Химия и проблемы мепатологии». Сб. ст. XVI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – М. 1998. – С. 128-129.
2. Lipids and PCDD/Fs in Human Blood Fractions / Z.Amirnova, R.Challiov, R.Shukova, E.Loshkina. The Environmental Research Center of the Republic of Bashkortostan, Bashkir State Agrarian University // <http://www.ufaru.ru/~ecocnt/docs/lipids.html>. – 2001. – Apr.
3. Dioxin in Russia. II. The Republic of Komi / Z.Amirnova, R.Challiov, E.Kruglov, E.Loshkina. The Environmental Research Center of the Republic of Bashkortostan, Bashkir State Agrarian University Ufa // <http://www.ufaru.ru/~ecocnt/docs/komih.html>. – 2001. – Apr.
4. PCDD/PCDFs levels in blood, human milk and adipose tissue in general population of Ufa / Z.Amirnova, R.Challiov, E.Kruglov, E.Loshkina. The Environmental Research & Protection Center of the Republic of Bashkortostan // <http://www.ufaru.ru/~ecocnt/docs/pcdd.html>. – 2001. – Apr.
5. Dioxins in Russia. III. Chuvash Republic / Z.Amirnova, R.Challiov, E.Kruglov, E.Loshkina. The Environmental Research & Protection Center of the Republic of Bashkortostan // <http://www.ufaru.ru/~ecocnt/docs/chuv.html>. – 2001. – Apr.
6. Dioxins in Russia. I. Sverdlovsk region / Z.Amirnova, R.Challiov, E.Kruglov, E.Loshkina. The Environmental Research & Protection Center of the Republic of Bashkortostan // <http://www.ufaru.ru/~ecocnt/docs/sver.html>. – 2001. – Apr.
7. Levels of dioxins and dibenzofurans in breast milk of women residing in two cities in the Irkutsk region of Russian Siberia compared with American levels / A.Schecter, A.L.Piskac, E.L.Groshcheva etc. // *Chemosphere*. – 2002. – Vol. 47. – №2. – P. 157-164.

8. Characterization of dioxin exposure in firefighters, residents, and chemical workers in the Irkutsk Region of Russian Siberia / A.Schecter, A.L.Piskac, E.L.Groshcheva etc. // *Chemosphere*. – 2002. – Vol. 47. – №2. – P. 147-156.
9. Гусева, Л.Р. Контроль диоксинов в России / Л.Р.Гусева // *Химия в России*. – 2000. – №9. – С. 17-20.
10. Alcock, R.E. Dioxins in the Environment: A Review of trend Data / R.E.Alcock, K.C.Jones // *Environmental Science and Technology*. – 1996. – Vol. 30. – №11. – P. 3133-3143.
11. Fiedler, H. Formation and Sources of PCDD/PCDF / H.Fiedler // *Organohalogen Compounds*. – 1993. – Vol. 11. – P. 221-228.
12. Rappe, C. Sources of Exposure, Environmental Levels and Exposure Assessment of PCDDs and PCDFs / C.Rappe // *Organohalogen Compounds*. – 1992. – Vol. 9. – P. 5-8.
13. Fingerprints of dioxin from thermal industrial processes / A.Buckens, E.Cornelis, H.Nuang, T.Dewettinck // *Chemosphere*. – 2000. – Vol. 40. – №9-11. – P. 1021-1024.
14. Luthardt, P. Total TEQ emissions (PCDD/F and PCB) from industrial sources / P.Luthardt, J.Mayer, J.Fuchs // *Chemosphere*. – 2002. – Vol. 46. – №9-10. – P. 1303-1308.
15. Mithchum, R.K. Environmental levels and fate of dioxins and furans / R.K.Mithchum // *Chemosphere*. – 1987. – Vol. 16. – №8-9. – P. 2193-2194.
16. Sources of dioxins in the environment: second stage study of PCDD/Fs in ancient human tissue and environmental samples. [Rap.] 9th Int. Symp. «Chlorinat. Dioxins and Relat. Compounds», Toronto, 17-22 Sept., 1989. Pt. 1 / H.Y.Tong, M.L.Gross, A.Schecter etc. // *Chemosphere*. – 1990. – Vol. 20. – №7. – P. 987-992. – Реч. в. РЖХим / ВИНИТИ. – 1993. – 4М518.
17. Fiedler, H. Dioxins: Sources of Environmental Load and Human Exposure / H.Fiedler, O.Hutzinger, C.Timms // *Environmental Toxicology and Chemistry*. – 1990. – Vol. 29. – P. 157-234.
18. Wagrowski, D. M. Insights into the global distribution of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans / D.M.Wagrowski, R.A.Hites // *Environmental Science and Technology*. – 2000. – Vol. 34. – №14. – P. 2952-2958.
19. Comment on "Evidence for the presence of PCDD/Fs in the environment prior to 1900 and further studies on their temporal trends (multiple letters)" / J.I.Baker, R.A.Hites, R.E.Alcock etc. // *Environmental Science and Technology*. – 1999. – Vol. 33. – №1. – P. 205-207.
20. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and polychlorinated biphenyls in polar bear, penguin and south polar skua / K.S.Kumar, K.Kamran, S.Corsolini etc. // *Environmental Pollution*. – 2002. – Vol. 119. – №2. – P. 151-161.
21. Майстренко, В. Н. Эколого-аналитический мониторинг супертоксикантов / В.Н.Майстренко, Р.З.Хамитов, Г.К.Будников. – М.: Химия, 1996. – 319 с.
22. Fiedler, H. PCDD/PCDF, chlorinated pesticides and PAN in Chinese teas / H.Fiedler, C.K.Cheung, M.N.Wong // *Chemosphere*. – 2002. – Vol. 46. – №9-10. – P. 1429-1433.
23. Masunaga, S. Dioxin and dioxin-like PCB impurities in some Japanese agrochemical formulations / S.Masunaga, T.Takasuga, J.Nakanishi // *Chemosphere*. – 2001. – Vol. 44. – №4. – P. 873-885.

24. Weisch-Pausch, K. Fate of airborne polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in an agricultural ecosystem / K.Weisch-Pausch, M.S.McLachlan // *Environmental Pollution*. – 1998. – Vol. 102. – №1. – P. 129-137.
25. Heindl, A. Search for industrial sources of PCDD/PCDF. 1. Approaches in Federal Republic of Germany / A.Heindl, O.Huizinger // *Chemosphere*. – 1986. – Vol. 15. – №9. – P. 2001-2002. – Ref. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1987. – 8И732.
26. Human exposure to PCDD/Fs in the UK: The development of a modelling approach to give historical and future perspectives / A.J.Sweetman, R.E.Alocock, J.Wiltsiepe, K.C.Jones // *Environment International*. – 2000. – Vol. 26. – №1-2. – P. 37-47.
27. Everaert K. The formation and emission of dioxins in large-scale thermal processes / Everaert K., Baeyens J. // *Chemosphere*. – 2002. – Vol. 46. – №3. – P. 439-448.
28. Weber R. Formation characteristics of PCDD and PCDF during pyrolysis processes / Weber R., Sakurai T. // *Chemosphere*. – 2001. – Vol. 45. – №8. – P. 1111-1117.
29. Anderson, D.R. Sources of dioxins in the United Kingdom: The steel industry and other sources / D.R.Anderson, R.Fisher // *Chemosphere*. – 2002. – Vol. 46. – №3. – P. 371-381.
30. Thornton, J. A National Strategy for Dioxin Elimination / J.Thornton // <http://www.greens.org/s-r/07-8dioxin.html>. – 2002. – Авт.
31. Trends in Dioxin Emissions and Exposure in the United States // <http://www.trifacs.org/dioxin/index.htm>. – 2002. – Центр.
32. Bohme, F. Uptake of airborne semivolatile organic compounds in agricultural plants: Field measurements of interspecies variability / F.Bohme, K.Weisch-Pausch, M.S.McLachlan // *Environmental Science and Technology*. – 1999. – Vol. 33. – №11. – P. 1805-1813.
33. *Dien Liem A. K. Exposure of populations to dioxins and related compounds / A.K.Dien Liem, F.Furst, C.Rappe // Food Additives and Contaminants*. – 2000. – Vol. 17. – №4. – P. 241-259.
34. Фоксин, А. В. Диоксин-проблема научная или социальная / А.В.Фоксин, А.Ф.Коломенец // *Природа*. – 1985. – №3. – С. 3-15.
35. Федоров, Л.А. Диоксины: химико-аналитические аспекты проблемы / Л.А.Федоров, Б.Ф.Марсеев // *Успехи химии*. – 1990. – Т. 59. – №11. – С. 1818-1866.
36. Cormoner, B. Dioxin fallout in the Great Lakes (Summary) / B.Cormoner, M.Cohen, P.Woods Bartlett // <http://www.qc.edu/CBNS/dxnsun.html>. – 1999. – Дек.
37. Dioxin Sources // <http://www.greenpeace.org/nz/toxics-map/sources.htm>. – 2002. – Авт.
38. PCDD/F levels in the vicinity of an old municipal solid waste incinerator: Temporal variation in soils / J.L.Domingo, M.Schuhmacher, S.Granero etc. // *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. – 1999. – Vol. 36. – №4. – P. 377-383.
39. Weiss, P. Regional aspects and statistical characterisation of the load with semivolatile organic compounds at remote Austrian forest sites / P.Weiss, G.Lorbeer, S.Scharf // *Chemosphere*. – 2000. – Vol. 40. – №9-11. – P. 1159-1171.
40. Analysis of dioxin-like compounds in vegetation and soil samples burned in Catalan forest fires: Comparison with the corresponding unburned material

- Martinez, J.Diaz-Ferrero, R.Marti etc. // *Chemosphere*. – 2000. – Vol. 41. – №12. – P. 1927-1935.
41. Gribble, G.W. Natural Organohalogen – Many more than you think! / G.W.Gribble // *Journal of Chemical Education*. – 1990. – Vol. 20. – P. 1533-1536.
42. Achieving Zero Dioxin // http://www.greenpeace.org/nz/achieving_zero_dioxin.htm. – 2002. – Авт.
43. Evaluating the environmental impact of an old municipal waste incinerator: PCDD/F levels in soil and vegetation samples / J.L.Domingo, M.Schuhmacher, L.Muller etc. // *Journal of Hazardous Materials*. – 2000. – Vol. 76. – №1. – P. 1-12.
44. Klicius, R. The national incinerator testing and evaluation program: pollution and control technology assessment results / R.Klicius, A.Finkelstein, D.Hay // *Hazardous Waste and Hazardous Materials*. – 1988. – Vol. 5. – №1. – P. 53-64.
45. PCDD/F concentrations in soil and vegetation in the vicinity of a municipal waste incinerator after a pronounced decrease in the emissions of PCDD/Fs from the facility / J.L.Domingo, M.Schuhmacher, J.M.Llobet etc. // *Chemosphere*. – 2001. – Vol. 43. – №2. – P. 217-226.
46. PCDD/F levels in the neighbourhood of a municipal solid waste incinerator after introduction of technical improvements in the facility / J.L.Domingo, M.Schuhmacher, M.C.Agramunt etc. // *Environment International*. – 2002. – Vol. 28. – №1. – P. 19-27.
47. Fries George F. Evaluation of potential transmission of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin contaminated incinerator emissions to humans via foods / F.George Fries, J.Dennis Paustenbach // *Journal of Toxicology and Environmental Health*. – 1990. – Vol. 29. – №1. – P. 1-43.
48. ПХД и ПХДФ в отходах термического разложения рекахапориноклорексана / Zhiheng Bao, Xianglan Ding, Zhang Yun, Xu Xibobai // *Environ. Chem.*. – 1990. – Vol. 9. – №6. – P. 29-32. – Ref. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1991. – 12И13.
49. Jan, J. Formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins on heating lindane in the presence of hydrogen peroxide / J.Jan, H.R.Buser // *Chemosphere*. – 1989. – Vol. 29. – №8-9. – P. 1163-1164.
50. Fournic, R. L'accident de Reims. Premier bilan des analyses / R.Fournic // *Rev. gen. Elec.*. – 1986. – №1. – P. 1-9. – Ref. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1987. – 1И503.
51. Malisch, R. Increase of the PCDD/F-contamination of milk, butter and meat samples by use of contaminated citrus pulp / R.Malisch // *Chemosphere*. – 2000. – Vol. 40. – №9-11. – P. 1041-1053.
52. Fricke Klaus. Compost quality: Physical characteristics, nutrient content, heavy metals and organic chemicals / Fricke Klaus, Vogtmann Hartmut // *Toxicology and Environmental Chemistry*. – 1994. – Vol. 43. – №1-2. – P. 95-114.
53. De novo Formation of PCDD/Fs in Compost and Sewage Sludge – a Status Report / L.G.Öberg, N.Wagman, R.Andersson, C.Rappe // *Organohalogen Compounds*. – 1993. – Vol. 11. – P. 297-302.
54. Öberg, L.G. De novo Formation of Hepta- and Octachlorodibenzo-p-dioxins from Pentachlorophenol in Municipal Sewage Sludge / L.G.Öberg, R.Andersson, C.Rappe // *Organohalogen Compounds*. – 1992. – Vol. 9. – P. 351-354.
55. Öberg, L. G. Biochemical Formation of PCDD/F from Chlorophenols / L.G.Öberg, C.Rappe // *Chemosphere*. – 1992. – Vol. 25. – P. 49-52.

56. Peroxidase-catalyzed Oxidation of Chlorophenols to Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins and Dibenzofurans / L.G. Öberg, B.Glas, S.E.Swanson etc. // Archives of Environmental Contaminants and Toxicology. – 1990. – Vol. 19. – P. 930-938.
57. Wagner, H.C. Biogenes polychloriertes Dioxin aus Trichlorphenol / H.C.Wagner, K.-W.Schramm, O.Hüttinger // Zeitschrift für Umweltchemie und Ekotoxikologie. – 1990. – Bd. 2. – S. 63-65.
58. Myeloperoxidase-catalyzed formation of PCDD/F from chlorophenols / J.Wittsiepe, Y.Kullmann, P.Schrey etc. // Chemosphere. – 2000. – Vol. 40. – №9-11. – P. 963-968.
59. Peroxidase-catalyzed in vitro formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans from chlorophenols / J.Wittsiepe, Y.Kullmann, P.Schrey etc. // Toxicology Letters. – 1999. – Vol. 106. – №2-3. – P. 191-200.
60. Formation of Dibenzodioxins and Dibenzofurans in the Photochemical Transformation of Polychlorinated Phenols / Yu.I.Skulatov, L.S.Ernestova, E.V.Vichutinskaya etc. // Acta hydrochimica et hydrobiologica. – 1998. – Vol. 26. – №1. – P. 31-35.
61. Heideleore Fiedler: Dioxin and Furan Inventories – Source Releases and Past Inputs / Heideleore Fiedler // http://www.niehs.nih.gov/external/usvcrp/cont2002/abs_pdf/diox-055.pdf. – 2002. – Июнь.
62. Effects of oxygen on formation of PCB and PCDD/F on extracted fly ash in the presence of carbon and cupric salt / V.Pekarek, R.Grabic, S.Marklund etc. // Chemosphere. – 2001. – Vol. 43. – №4-7. – P. 777-782.
63. Stannore, B.R. An empirical model for the de novo formation of PCDD/F in medical waste incinerators / B.R.Stannore, C.Clunies-Ross // Environmental Science and Technology. – 2000. – Vol. 34. – №21. – P. 4538-4544.
64. Ryan, S.P. The formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins/dibenzofurans from carbon model mixtures containing ferrous chloride / S.P.Ryan, E.R.Altwicker // Chemosphere. – 2000. – Vol. 40. – №9-11. – P. 1009-1014.
65. Voncina, E. Thermolysis of 2,4,6-trichlorophenol chemisorbed on aluminum oxides as example of fly ash mediated surface catalysis reaction in PCDD/PCDF formation / E.Voncina, T.Solmajer // Chemosphere. – 2002. – Vol. 46. – №9-10. – P. 1279-1286.
66. De novo synthesis mechanism of polychlorinated dibenzofurans from polycyclic aromatic hydrocarbons and the characteristic isomers of polychlorinated naphthalenes / F.Iino, T.Imagawa, M.Takeuchi, M.Sadakata // Environmental Science and Technology. – 1999. – Vol. 33. – №7. – P. 1038-1043.
67. Окадзима Сизэнобу. Современное состояние и тенденции развития исследований диоксинов / Окадзима Сизэнобу // Environ. Conserv. Eng. – 1989. – Vol. 18. – №12. – P. 759-768. – Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. – 1990. – 19И756.
68. PCDD and PCDF exposures in workers and controls living near an industrial waste incinerator / Y.Kim, S.Hun Yang, M.Kim, D.Chun Shin // Chemosphere. – 2001. – Vol. 43. – №4-7. – P. 985-987.
69. Health risk assessment of dioxin emissions from municipal waste incinerators: The Neerlandquarter (Wilrijk, Belgium) / J.Nouwen, C.Cornelis, R.De Fre etc. // Chemosphere. – 2001. – Vol. 43. – №4-7. – P. 909-923.
70. PCDD/F levels in the neighbourhood of a municipal solid waste incinerator after introduction of technical improvements in the facility / J.L.Domingo, M.Schumacher, M.C.Agramunt etc. // Environmental International. – 2002. – Vol. 28. – №1. – P. 19-27.
71. Shin, K.-J. Characterization of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, biphenyls, and heavy metals in fly ash produced from Korean municipal solid waste incinerators / K.-J.Shin, Y.-S.Chang // Chemosphere. – 1999. – Vol. 38. – №11. – P. 2655-2666.
72. The evaluation of PCDD/Fs from various Korean incinerators / J.-E. Oh, K.-T.Lee, J.-W.Lee, Y.-S.Chang // Chemosphere. – 1999. – Vol. 38. – №9. – P. 2097-2108.
73. Окадзима Сизэнобу // Environ. Conserv. Eng. – 1989. – Vol. 18. – №12. – P. 759-768. – Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. – 1990. – 19И756.
74. Юфим, С.С. Мысоросжигательные заводы – помощь на небе. Курс лекций «Яды вокруг нас»: Вып. 2. / С.С.Юфим // <http://www.ecoline.ru/articles/yufit/index.htm>. – 2002. – Июнь.
75. Hazardous Substances Series: Dioxins: 2002 OSPAR Background Document on Dioxins / OSPAR Commission. – Oslo, Paris: OSPAR Commission, 2002. – 50 p.
76. Part 3: Environmental Control of Incineration // <http://www2.vito.be/>. – 2002. – Авт.
77. Иконому, М.С. PCB levels and congener patterns from Korean municipal waste incinerator stack emissions / M.G.Ikonomu, P.Sather, Jeong-Eun Oh etc. // Chemosphere. – 2002. – Article in Press.
78. Kaupp, H. Distribution of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in atmospheric particulate matters with respect to particulate size / H.Kaupp, J.Towara, M.S.McLachlan // Atmospheric Environment. – 1994. – Vol. 28. – №4. – P. 585-594.
79. Gas-particle partitioning of PCDD/Fs in daily air samples / R.Lohmann, R.G.MLee, N.J.L.Green, K.C.Jones // Atmospheric Environment. – 2000. – Vol. 34. – №16. – P. 2529-2537.
80. Kaupp, H. Gas/particle partitioning of PCDD/Fs, PCBs, PCNs and PAHs / H.Kaupp, M.S.McLachlan // Chemosphere. – 1999. – Vol. 38. – №14. – P. 3411-3421.
81. A comparative study of the gas-particle partitioning of PCDD/Fs, PCBs, and PAHs / R.Lohmann, T.Harner, G.O.Thomas, K.C.Jones // Environmental Science and Technology. – 2000. – Vol. 34. – №23. – P. 4943-4951.
82. Food chain exposures from incinerators / R. K. White, C. C. Travis, V. Gamble, R. Borchers // Incinerat. Conf. «Therm. Treat. of Radiact., Hazardous Chem., Mixed and Med. Wastes», Knoxville, Tenn., May 13-17, 1991. Proc.-[Irvine Calif.], 1991. – P. 355-360. – Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. – 1992. – 12И733.
83. Municipal incinerator as source of polynuclear aromatic hydrocarbons in environment / I.W.Davies, R.M.Harrison, R.Perry etc. // Environmental Science and Technology. – 1976. – Vol. 10. – №5. – P. 451.
84. Schulz, D.E. Complete characterization of polychlorinated biphenyl congeners in commercial Aroclor and Clophen mixtures by multidimensional gas chromatography-electron capture detection / D.E.Schulz, G.Petrick, J.C.Dunker // Environmental Science and Technology. – 1989. – Vol. 23. – P. 852-859.
85. Chung, Y.-S. PCBs contributions to the total TEQ released from Korean municipal and industrial waste incinerators / Y.-S.Chang, S.-B.Kong, M.G.Ikonomu // Chemosphere. – 1999. – Vol. 39. – №15. – P. 2629-2640.
86. Resolving polychlorinated biphenyl source fingerprints in suspended particulate matter of San Francisco Bay / G.W.Johnson, W.M.Jarman, C.E.Bacon etc. // Environmental Science and Technology. – 2000. – Vol. 34. – №4. – P. 552-559.

87. Domingo, J.L. Congener profiles of PCDD/Fs in soil and vegetation samples collected near to a municipal waste incinerator / J.L.Domingo, S.Granero, M.Schunmacker // *Chemosphere*. – 2001. – Vol. 43. – №4-7. – P. 517-524.
88. Öberg, T. Chlorinated aromatics from metallurgical industries – process factors influencing production and emissions / T.Öberg, G.Allhammar // *Chemosphere*. – 1989. – Vol. 19. – №1-6. – P. 711-716.
89. Dioxins from thermal and metallurgical processes: Recent studies for the iron and steel industry / A. Buekens, L. Stieglitz, K. Hell etc. // *Chemosphere*. – 2001. – Vol. 42. – №5-7. – P. 729-735.
90. Hamilton, B. Fighting Dioxin / B. Hamilton. – // <http://yarchive.net/env/dioxin.html>. – 2002. – Abr.
91. Characteristics of PAHs, PCDD/Fs and PCBs in sediment following forest fires in northern Alberta / S.Gabos, M.G.Ikonomou, D.Schopflocher etc. // *Chemosphere*. – 2001. – Vol. 43. – №4-7. – P. 709-719.
92. Öberg, T. Chlorinated Aromatics from the Combustion of Hazardous Waste / T.Öberg, J.-P.Aitola, J.G.T.Bergstrom // *Chemosphere*. – 1985. – Vol. 14. – №2. – P. 215-221.
93. Vikesøe, J. Estimation of dioxin emission from fires in chemicals / J.Vikesøe, E.Johansen // *Chemosphere*. – 2000. – Vol. 40. – №2. – P. 165-175.
94. Wobst, M. Surface contamination with PASH, PAH and PCDD/F after fire accidents in private residences / M.Wobst, H.Wichmann, M.Bahadir // *Chemosphere*. – 1999. – Vol. 38. – №7. – P. 1685-1691.
95. Ruokojärvi, P. Toxic chlorinated and polycyclic aromatic hydrocarbons in simulated house fires / P.Ruokojärvi, M.Aitamäki, J.Ruuskanen // *Chemosphere*. – 2000. – Vol. 41. – №6. – P. 825-828.
96. Formation of PCDDs and PCDFs by chlorination of water / C.Rappe, S.E.Swanson, B.Glas, K.Kringstad // *Chemosphere*. – 1989. – Vol. 19. – №12. – P. 875-1880. – Ref. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1990. – 12И387.
97. Riß, A. «Dioxinschleuder» Kupferhütte Brixlegg / A.Riß // *Umweltschutz*. – 1989. – №6. – S. 24-25. – Ref. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1990. – 1И499.
98. Patterns and levels of PCDD/F in a Chinese graphite electrode sludge / Y.Xu, Q.Zhang, W.Wu, W.Li // *Chinese Science Bulletin*. – 2000. – Vol. 45. – №16. – P. 1471-1476.
99. 2,3,7,8-TCDD in sediment samples from Love Canal storm sewers and creeks / R.H.Smith, P.W.O'Keffe, K.M.Aldous etc. // *Environmental Science and Technology*. – 1983. – Vol. 17. – №1. – P. 6-10.
100. Buser, H.R. Brominated and brominated/chlorinated dibenzodioxins / dibenzofurans: potential environmental contaminants / H.R.Buser // *Chemosphere*. – 1987. – Vol. 16. – №4. – P. 713-732. – Ref. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1987. – 18И604.
101. Analysis of brominated flame retardants and brominated dibenzodioxins and biphenyls for Ah receptor activation using the CALUX® bioassay / D.J.Brown, I. van Overmeire, L.Goeyens etc. // <http://www.dioxins.com/pdfiles/Microsoft%20Word%20-%20Brominated.pdf>. – 2002. – Abr.
102. Comparison of CALUX-TEQ values with PCB and PCDD/F measurements in human serum of the Flanders Environmental and Health Study (FLEHS) / G.Koppen, A.Covaci, R. van Cleuvenbergen etc. // *Toxicology Letters*. – 2001. – Vol. 123. – №1. – P. 59-67.
103. Occurrence of polychlorinated terphenyls (PCTs) in Indoor Particulate Matter / U.Deidel, E.Schweizer, F.Schweinsberg etc. // *Environmental Health Perspectives*. – 1996. – Vol. 104. – №11. – P. 1172-1179.
104. Öberg, T. Brominated aromatics from combustion / T.Öberg, K.Warman, J.Bergström // *Chemosphere*. – 1987. – Vol. 16. – №10-12. – P. 2451-2465.
105. Öberg, T. Bromine and waste incineration – an environmental risk? / T.Öberg, K.Warman, J.Bergström // <http://www.tomasoberg.com/articles.htm>. – 2002. – Abr.
106. Ikonomou, M.G. Exponential increases of the brominated flame retardants, polybrominated diphenyl ethers, in the Canadian Arctic from 1981 to 2000 / M.G.Ikonomou, S.Rayne, R.F.Addison // *Environmental Science and Technology*. – 2002. – Vol. 36. – №9. – P. 1886-1892.
107. Stanmore, B.R. Modeling the formation of PCDD/F in solid waste incinerators / B.R.Stanmore // *Chemosphere*. – 2002. – Vol. 47. – №6. – P. 565-573.
108. Atmospheric deposition of PCDD/Fs near an old municipal solid waste incinerator: Levels in soil and vegetation / M.Schunmacker, S.Granero, J.Rivera etc. // *Chemosphere*. – 2000. – Vol. 40. – №6. – P. 593-600.
109. Evaluation of polychlorinated benzo-p-dioxin/dibenzofuran (PCDD/F) emission in municipal solid waste incinerators / D.Shin, S.Choi, J.-E.Oh, Y.-S.Chang // *Environmental Science and Technology*. – 1999. – Vol. 33. – №15. – P. 2657-2666.
110. Visa Hi Joseph R. A comparison of dioxin, furan and combustion gas data from test programs at three MSW incinerators / R.Visa Hi Joseph // *J. Air Pollut. Contr. Assoc.* – 1987. – Vol. 37. – №12. – P. 1451-1463. – Ref. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1988. – 13И722.
111. Moo Been Chang. The effects of temperature and oxygen content on the PCDD/PCDFs formation in MSW fly ash / Moo Been Chang, Tsai Fei Huang // *Chemosphere*. – 2000. – Vol. 40. – №2. – P. 159-164.
112. Procède de detoxication // *Secur. Environ.* – 1990. – №4. – P. 252. – Ref. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1991. – 12И828.
113. Adsorption of PCDD/F on MWI fly ash / H.Matzing, W.Baumann, B.Becker etc. // *Chemosphere*. – 2001. – Vol. 42. – №5-7. – P. 803-809.
114. Launhardt, T. Investigation on organic pollutants from a domestic heating system using various solid biofuels / T.Launhardt, H.Thoma // *Chemosphere*. – 2000. – Vol. 40. – №9-11. – P. 1149-1157.
115. PCDD/PCDF emissions from small firing systems in households / F.Pfeiffer, M.Struschka, G.Baumbach etc. // *Chemosphere*. – 2000. – Vol. 40. – №2. – P. 225-232.
116. Emissions of PCDD/F from uncontrolled, domestic waste burning / B.K.Gullett, P.M.Lemieux, C.Clutes etc. // *Chemosphere*. – 2001. – Vol. 43. – №4-7. – P. 721-725.
117. Lohmann, R. Assessing the contribution of diffuse domestic burning as a source of PCDD/Fs, PCBs, and PAHs to the UK. *Atmosphere* / R.Lohmann, G.L.Northcott, K.C.Jones // *Environmental Science and Technology*. – 2000. – Vol. 34. – №14. – P. 2892-2899.
118. Determination of polychlorinated benzo-p-dioxins and dibenzofurans in solid residues from wood combustion by HRGC/HRMS / S.Wunderli, M.Zennegg, I.S.Dolezal etc. // *Chemosphere*. – 2000. – Vol. 40. – №6. – P. 641-649.

119. Effects of operation parameters of municipal solid waste incinerator on formation of dioxin / Y.-S.Liu, L.-J.Zhong, Y.-F.Nie, Q.-Z.Bai // *Modern Chemical Industry*. – 2001. – Vol. 21. – №10. – P. 44-47.
120. Influence of combustion parameters on the formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, benzenes, and biphenyls and polycyclic aromatic hydrocarbons in a pilot incinerator / I.Fangmark, B. van Bavel, S.Marklund etc. // *Environmental Science and Technology*. – 1993. – Vol. 27. – №8. – P. 1602-1610.
121. Юфим, С.С. Мусоросжигательные заводы – помощники на небесах. Курс лекций «Яды вокруг нас». Вып. 2. Типичные ошибки авторов проектов мусоросжигательных заводов / С.С.Юфим // <http://www.ecoline.ru/articles/yufit/index.htm>. – 2002. – Июнь.
122. Distribution of PCDD/PCDF and other organochlorine compounds in different municipal solid waste fractions / M.Wilken, B.Cornelsen, B.Zeschmar-Lahl, J.Jäger // *Chemosphere*. – 1992. – Vol. 25. – P. 1517-1523.
123. Ozuric, V. A review of stack sampling methodology for PCDDs/PCDFs / *V.Ozvacic* // *Chemosphere*. – 1985. – Vol. 15. – №9-12. – P. 1173-1178.
124. Baker, J.L. Is combustion the major source of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans to the environment? A mass balance investigation / J.L.Baker, R.A.Hites // *Environmental Science and Technology*. – 2000. – Vol. 34. – №14. – P. 2879-2886.
125. Dioxin mass balance in a municipal waste incinerator / E.Abad, M.A.Ad-rados, J.Caixaach etc. // *Chemosphere*. – 2000. – Vol. 40. – №9-11. – P. 1143-1147.
126. PCDD/F mass balance in the flue gas cleaning units of a MSW incineration plant / M.Guigliano, S.Cernuschi, M.Grosso // *Chemosphere*. – 2002. – Vol. 46. – №9-10. – P. 1321-1328.
127. Shaub, W.M. Dioxin formation in incinerators / W.M.Shaub, W.Tsang // *Environmental Science and Technology*. – 1983. – Vol. 17. – P. 721-730.
128. The stability of pentachlorophenol and chlorinated dioxins to sunlight, heat, and combustion / R.H.Stehl, R.R.Papenfuss, R.A.Bredeweg, R.W.Roberts. Edited by: E.H.Blaar. – Chlorodioxins – origin and fate. – Washington, DC: American Chemical Society. – 1973.
129. Chlorophenols as precursors of PCDD/Fs in incineration processes: Correlations, PLS modeling, and reaction mechanisms / K.A.Tuppurainen, P.H.Ruokojarvi, A.H.Aiskainen etc. // *Environmental Science and Technology*. – 2000. – Vol. 34. – №23. – P. 4958-4962.
130. Reaction pathways for the formation of polychlorodibenzodioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) in combustion processes: II. Chlorobenzenes and chlorophenols as precursors in the formation of PCDDs and PCDFs in flame chemistry / K.Ballschmiter, I.Braunmiller, R.Neimezyk, M.Swerew // *Chemosphere*. – 1988. – Vol. 17. – №5. – P. 995-1005.
131. Born, J.G.P. Formation of dibenzofurans and chlorobenzenes in fly ash catalyzed reactions of monochlorophenols / J.G.P.Born, R.Louw, P.Mulder // *Chemosphere*. – 1989. – Vol. 19. – №19. – P. 10-11. – Пер. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1990. – 10М17.
132. Muto, H. PCDD/F formations by the heterogeneous thermal reactions of phenols and their TiO_2 photocatalytic degradation by batch-recycle system / H.Muto, K.Saitoh, H.Funayama // *Chemosphere*. – 2001. – Vol. 45. – №2. – P. 129-136.
133. Reactions of 2,4,6-trichlorophenol on model fly ash. Oxidation to CO and CO_2 , condensation to PCDD/F and conversion into related compounds / K.Hell, L.Steglitz, E.R.Altwicker etc. // *Chemosphere*. – 2001. – Vol. 42. – №5-7. – P. 697-702.
134. Esposito, M.P. Dioxins / M.P.Esposito, T.O.Tierman, F.E.Drydent // *EPA-600/2-80-197*. Prepared for the U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH. November, 1980.
135. Formation of polychlorodibenzodioxins and polychlorodibenzofurans in urban incinerator emissions / A.Liberti, D.Brocco. Edited by: O.Hutzinger, R.W.Frei, E.Merian, F.Pocchari // *Chlorinated dioxins and related compounds*. – New York, NY: Pergamon Press. – 1982.
136. Dickson, L.C. Mechanism of formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins produced on municipal incinerator flyash from reactions of chlorinated phenols / L.C.Dickson, F.W.Karasek // *Journal of Chromatography*. – 1987. – Vol. 389. – P. 127-137.
137. Chlorine Input and Chlorophenol Emission in the Lab-Scale Combustion of Municipal Solid Waste / M.J.Kanters, R. van Nispen, R.Louw, P.Mulder // *Environmental Science and Technology*. – 1996. – Vol. 30. – №7. – P. 2121-2126.
138. Schetter, G. Dioxin- and Furanemissionen aus Mulilverbrennen – nungsanlagen Teil 2. Risikobewertung / G.Schetter // *Müll und Abfall*. – 1988. – Bd. 20, №4. – S. 141-142, 144, 146-148, 150. – Пер. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1988. – 191552.
139. Mines, M.H. Formation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin by thermal decomposition of sodium 2,4,5-trichlorophenolate / M.H.Mines // *Nature*. – 1971. – Vol. 232. – №5310. – P. 395-396. – Пер. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1972. – 5Ж346.
140. Jansson, B. Formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins during combustion of chlorophenol formulations / B.Jansson, G.Sundstrom, B.Ahling // *Science in the Total Environment*. – 1977. – Vol. 10. – P. 209-217.
141. Stehl, R. H. Combustion of several 2,4,5-trichlorophenoxy compounds: formation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin / R.H.Stehl, L.L.Lamparski // *Science*. – 1977. – Vol. 197. – P. 1008-1009.
142. Preparation proprietes et identification de la «dioxine» (tetrachloro-2,3,7,8-dibenzo-p-dioxine) dans les pyrolysats de defoliants a base d'acide trichloro-2,4,5-phenoxyacetique et de ses esters et des vegetaux contaminés / Nguyen P. Bui-Hoi, Sant-Ruf Germain, Bigot Patrick, Mangare Michel // *C.R.Acad. Sci.* – 1971. – Vol. D273. – №7. – P. 708-711. – Пер. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1972. – 5Н682.
143. Okamoto Yasuharu. Formation Pathways from 2,4,5-Trichlorophenol (TCP) to Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins (PCDDs): An *ab initio* Study / Okamoto Yasuharu, Tonomari Mutsumi // *Journal of the Physical Chemistry A*. – 1999. – Vol. 103. – №38. – P. 7686-7691.
144. Louw, R. Radical/radical vs radical/molecule reactions in the formation of PCDD/Fs from (chloro)phenols in incinerators / R.Louw, S.Lahonkhai // *Chemosphere*. – 2002. – Vol. 46. – №9-10. – P. 1273-1278.
145. Rappe, C. Thermal degradation of pesticides and xenobiotics: formation of polychlorinated dioxins and dibenzofurans / C.Rappe, S.Marklund // *Pesticide chemistry: Human welfare and the environment. Volume 3. Mode of Action, Metabolism and Toxicology. Proceedings of the 5th International Congress of Pesticide Chemistry*, Kyoto, Japan, 29 August – 4 September 1982. – Pergamon press, 1983. – 569 p.

146. Buser, H.R. Formation of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs), and dibenzo-p-dioxins (PCDDs) from the pyrolysis of chlorobenzenes / H.R. Buser // *Chemosphere*. - 1979. - Vol. 8. - P. 415-424.
147. Chlorinated Diphenylquinones: A New Class of Dioxin Isomeric Compounds Discovered in Fly Ashes, Slags, and Pyrolysis Oil Samples by Using HPLC/ELCD and HRGC/MS / Otto Frank, Leopold Guenther, Parlar Harun etc // *Analytical Chemistry*. - 1998. - Vol. 70. - №14. - P. 2831-2838.
148. Vogg, H. Recent findings on the formation and decomposition of PCDD/PCDF in municipal solid waste incineration / H. Vogg, M. Metzger, L. Steiglitz // *Waste Management and Research*. - 1987. - Vol. 5. - №3. - P. 285-294.
149. Öberg, T. Production of chlorinated aromatics in the post-combustion zone and boiler / T. Öberg, K. Warman, J. Berstrom // *Chemosphere*. - Vol. 19. - №1-6. - P. 317-322.
150. Weber, R. Mechanism of the formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans from chlorophenols in gas phase reactions / R. Weber, H. Hagenmaier // *Chemosphere*. - 1999. - Vol. 38. - №3. - P. 529-549.
151. Masao Takeuchi. Reduction and Destruction Technologies of Combustion Derived Dioxins / Masao Takeuchi // http://www.thpmtechshiba-ura-it.ac.jp/text/doc/dioxin_p.pdf - 2002. - Abt.
152. Influence of postcombustion temperature profiles on the formation of PCDDs, PCDFs, PCBs, and PCBs in a pilot incinerator / I. Fangmark, G. Stomberg, N. Berge, C. Rappe // *Environmental Science and Technology*. - 1994. - Vol. 28. - №4. - P. 624-629.
153. Dickson, L.C. Mechanism of formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins produced on municipal incinerator fly ash from reactions of chlorinated phenols / L.C. Dickson, F.W. Karasek // *Journal of Chromatography*. - 1987. - Vol. 389. - P. 127-137.
154. Bruce K.R. Cooper-based organic catalysis in formation of PCDD/PCDF in municipal and hazardous waste incineration / K.R. Bruce, L.O. Beach, B.K. Gullett // *Incinerat. Conf. «Therm. Treat. Of Radioact. Hazardous Chem. Mixed and Med. Wastes»*, Knoxville, Tenn., May 13-17. - 1991. Proc. - [Irvine (Calif.)]. 1991. - P. 321-325. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1992. - 12М879.
155. Weber, P. The role of copper (II) chloride in the formation of organic chlorine in fly ash / P. Weber, E. Dinjus, L. Steiglitz // *Chemosphere*. - 2001. - Vol. 44. - №5-7. - P. 579-582.
156. Formation of chlorinated dioxins and furans in a hazardous-waste-firing industrial boiler / B.K. Gullett, A. Touati, Chun Wai Lee // *Environmental Science and Technology*. - 2000. - Vol. 34. - №11. - P. 2069-2074.
157. Vogg, H. Recent findings on the formation and decomposition of PCDD/PCDF in municipal solid waste incineration / H. Vogg, M. Metzger, L. Steiglitz // *Waste Management and Research*. - 1987. - Vol. 5. - №3. - P. 285-294.
158. Griffin, R.D. A new theory of dioxin formation in municipal solid waste combustion / R.D. Griffin // *Proc. 78 APCAA Annu. Me-Detroit, Mich.*, June 16-21. - 1985. - Vol. 6. - Pittsburg, Pa., sa., 76A. 10/1-16A. 10/12. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1987. - 11И711.
159. Griffin, R.D. A new theory of dioxin formation in municipal solid waste combustion / R.D. Griffin // *Chemosphere*. - 1986. - Vol. 15. - №9-12. - P. 1987-1990. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1987. - 7И719.
160. Eklund, G. Phenol and HCl at 550°C yield a large variety of chlorinated toxic compounds / G. Eklund, J.R. Pedersen, B. Stromberg // *Nature*. - 1986. - Vol. 320. - №4. - P. 155-156.
161. Water, I. Reactions of Diphenyl ether with chlorine and bromine atoms around 750°K - relevance for gas-phase «Dioxin» formation / I. Water, R. Louw // *European Journal of Organic Chemistry*. - 1999. - P. 261-265.
162. Koistinen, J. PCDEs: Sources and environmental fate / J. Koistinen // *Toxicological and Environmental Chemistry*. - 1998. - Vol. 66. - №1-4. - P. 27-35.
163. Rissanen Karu. Polychlorinated diphenyl ethers precursors of the highly toxic polychlorinated dibenzofurans. Crystal and molecular structure of 2,2',4,4'-tetra-, 3,3',4,4'-tetra- and 2,2',3,4,4',5-hexachlorodiphenyl ether / Rissanen Karu // *Z. Kristallogr.* - 1988. - Bd. 185, №1-4. - S. 161. - Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1990. - 1Б2246.
164. Sukh Sidhu. Role of phenoxy radicals in PCDD/PCDF formation / Sukh Sidhu, Phil Edwards // *International Journal of Chemical Kinetics*. - 2002. - Vol. 34. - №9. - P. 531-541.
165. Buser, H.R. Formation of polychlorinated dibenzofurans (PCFDs) and polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) from pyrolysis of polychlorinated diphenyl ethers / H. R. Buser, R. Lindall, C. Rappe // *Chemosphere*. - 1980. - Vol. 19. - №5-6. - P. 351-361.
166. Gullett, B. Chlorinated Dioxin and Furan Formation, Control and Monitoring / B. Gullett, R. Secker // <http://www.eqstate.ut.us/EQAIR/PERMITS/wes/Research97.pdf> - 2002. - Abt.
167. Wikstrom, E. The influence of level and chlorine source on the formation of mono- to octa-chlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and coplanar polychlorinated biphenyls during combustion of an artificial municipal waste / Wikstrom, S. Marklund // *Chemosphere*. - 2001. - Vol. 43. - №2. - P. 227-234.
168. Hatataka, T. Formation of PCDD/Fs in artificial solid waste incineration in a laboratory-scale fluidized-bed reactor: Influence of contents and forms of chlorine sources in high-temperature combustion / T. Hatataka, T. Imagawa, M. Takeuchi // *Environmental Science and Technology*. - 2000. - Vol. 34. - №18. - P. 3920-3924.
169. Liberti Arnaldo. Formation of polychlorodibenzodioxins and polychlorodibenzofurans in urban wastes incineration / Liberti Arnaldo, Goretti Giancarlo, Russo Mario Vincenzo // *Gazzeta Chimica Italiana*. - 1983. - Vol. 113. - №9-10. - P. 641-644.
170. Dechlorination and destruction of PCDD, PCDF and PCB on selected fly ash from municipal waste incineration / R. Weber, T. Takasuga, K. Nagai etc. // *Chemosphere*. - 2002. - Vol. 46. - №9-10. - P. 1255-1262.
171. Uchinura Tomohiro. Supersonic Jet/Multiphoton Ionization/Mass Spectrometry of Dioxins Formed by the Thermal Reaction of Phenols in the Absence and Presence of an FeCl₃ Catalyst / Uchinura Tomohiro, Imasaka Totaro // *Analytical Chemistry*. - 2000. - Vol. 72. - №11. - P. 2648-2652.
172. Weber, R. Formation and destruction of PCDD/PCDF during heat treatment of fly ash samples from fluidized bed incinerators / R. Weber, T. Sakurai, H. Hagenmaier // *Chemosphere*. - 1999. - Vol. 38. - №11. - P. 2633-2642.
173. Jongki Hong. Formation of Tetra-chlorinated Dibenzo-p-dioxins and Their Thermal Decomposition Products from Pyrolysis Reactions of Trichloro-

- phenates / Jongki Hong, Jongsei Park, Kang-Jin Kim // Bulletin of Korean Chemical Society. – 1996. – Vol. 17. – P. 334-338.
174. Formation of octa-chlorinated dibenzo-p-dioxin and its thermal decomposition products from pyrolysis reaction of pentachlorophenates / Jongki Hong, Jongsei Park, Kang-Jin Kim // Bulletin of Korean Chemical Society. – 1995. – Vol. 16. – P. 79-81.
175. Dechlorination of polychlorinated biphenyls, dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans on fly ash / J.Stach, V.Fekarek, R.Grabic // Chemosphere. – 2000. – Vol. 41. – №12. – P. 1881-1887.
176. Vogg, H. Thermal behavior of PCDD/PCDF in fly ash from municipal incinerators / H.Vogg, I.Steiglitz // Chemosphere. – 1986. – Vol. 15. – №9-12. – P. 1373-1378.
177. Mechanism of formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in the catalyzed combustion of carbon / R.Luijk, D.M.Akerman, P.Slot // Environmental Science and Technology. – 1994. – Vol. 28. – P. 312-321.
178. Wikstrom, E. Secondary formation of chlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofuran, biphenyls, benzenes and phenols during MSW combustion / E.Wikstrom, S.Marklund // Environmental Science and Technology. – 2000. – Vol. 34. – №4. – P. 604-609.
179. On the *de novo* synthesis of PCDD/PCDF on fly ash of municipal waste incinerators / Z.Stieglitz, O.Zwick, J.Beck etc. // Chemosphere. – 1989. – Vol. 18. – №1-6. – P. 1219-1226.
180. Dellinger, B. 2000 Progress Report: Prevention of Dioxin Formation in Combustion and Thermal Processes / B.Dellinger, L.Khachatryan, S.Alderman // <http://esepa.gov/ncsr/progress/grants/97/enveug/dellinger00.html>. – 2002. – Центр.
181. Huang, H. Chemical kinetic modeling of *de novo* synthesis of PCDD/F in municipal waste incinerators / H.Huang, A.Buckens // Chemosphere. – 2001. – Vol. 44. – №6. – P. 1505-1510.
182. Matzing, H. A simple kinetic model of PCDD/F formation by *de novo* synthesis / H.Matzing // Chemosphere. – 2001. – Vol. 44. – №6. – P. 1497-1503.
183. Formation of PCDF, PCDD, PCB, and PCN in *de novo* synthesis from PAH: Mechanistic aspects and correlation to fluidized bed incinerators / R.Weber, Flino, T.Imagawa etc. // Chemosphere. – 2001. – Vol. 44. – №6. – P. 1429-1438.
184. Mechanistic studies on the role of PAHs and related compounds in PCDD/F formation on model fly ashes / J.Wilhelm, L.Stieglitz, E.Dinjus, R.Will // Chemosphere. – 2001. – Vol. 42. – №5-7. – P. 797-802.
185. Хазинюв, В. А. Диоксины и их образование в процессе коксования угля / В.А.Хазинюв, В.И.Погребняк, В.В.Хазинюва // Экотехнологии и ресурсосбережение. – 2000. – №6. – С. 49-55.
186. Liu, K. Study of chlorine behavior in a simulated fluidized bed combustion system / K.Liu, W.-P.Pan, J.T.Riley // Fuel. – 2000. – Vol. 79. – №9. – P. 1115-1124.
187. Dioxin formation and control at wes // <http://www.eg.state.ut.us/EQAIR/PERMITS/wes/Diagram.pdf>. – 2002. – Июль.
188. Born, J.G.P. Fly ash mediated reactions of phenol and monochlorophenols: Oxychlorination, deep oxidation, and condensation / J.G.P.Born, P.Mulder, R.Louw // Environmental Science and Technology. – 1993. – Vol. 27. – P. 1849-1863.

189. Addink, R. Influence of HCl and Cl on the formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins/dibenzofurans in a carbon/fly ash mixture / R.Addink, W.C.M.Bakker, K. Olie // Environmental Science and Technology. – 1995. – Vol. 29. – P. 2055-2058.
190. Imagawa, T. Correlation of polychlorinated naphthalenes with polychlorinated dibenzofurans formed from waste incineration / T.Imagawa, C.W.Lee // Chemosphere. – 2001. – Vol. 44. – №6. – P. 1511-1520.
191. Chlorine Input and Chlorophenol Emission in the Lab-Scale Combustion of Municipal Solid Waste / M.J.Kanfers, R. van Nispen, R.Louw, P.Mulder // Environmental Science and Technology. – 1996. – Vol. 30. – №7. – P. 2121-2126.
192. Persistent, Bioaccumulative and Toxic Chemicals in Central and Eastern European Countries – State-of-the-art Report // <http://recetox.chemimincz/PBTs/chapter7-7.htm>. – 2002. – Авт.
193. Lemieu, P. Interaction between bromine and chlorine in a pilot-scale hazardous waste incinerator / P.Lemieu, J.Ryan // <http://eneng.wits.ac.za/digitlib/topics/Waste%20Management/Hazardous%20waste%20Incineration.pdf>. – 2002. – Авт.
194. Buser, H.R. Brominated and brominated/chlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans: potential environmental contaminants / H.R.Buser // Chemosphere. – 1987. – Vol. 16. – №8-9. – P. 1873-1876.
195. Hahn Heinrich, Patent 1131006 BRD. Verfahren zum Flammfestmachen von Polyäthylen / Hahn Heinrich (BRD) Chemische Fabrik G.m.b.H (BRD). Veröffentlichung 27.12.62. – Реф. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1963. – 217281Ц.
196. Экологическая химия. Основы и концепции: Учеб. Пер. с нем. / Под ред. Ф.Корре. – М.: Мир, 1997. – 396 с.
197. Schwind, K.-H. Brominated/chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans. Part I: Brominated/chlorinated and brominated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in fly ash from a municipal incinerator / K.-H.Schwind, J.Hasseinpour, H.Thoma // Chemosphere. – 1988. – Vol. 17. – №9. – P. 1875-1884.
198. Thoma, H. Pyrolyse von dibenzodioxin, dibenzofuran und 1,2,3,4-TABrDD mit verschieden chlor-donoren und katalysatoren (Posterbeitrag) / H.Thoma, G.Hauschulz, O.Hutzinger // VDI - Ber. – 1987. – №634. – S. 297. – Реф. в: РЖХим / ВИНТИ. – 1989. – 10Б4006.
199. Chlorine input and dioxin emission // <http://www.ping.be/~ping5859/Eng/ChlorineDio.html>. – 2002. – Авт.
200. Moo Been Chang. The effects of temperature and oxygen content on the PCDD/PCDFs formation in MSW fly ash / Moo Been Chang, Tsai Fei Huang // Chemosphere. – 2000. – Vol. 40. – №2. – P. 159-164.
201. Investigation of Dioxin formation in Municipal Solid Waste Incinerator based on Chemical Equilibrium / Jun-ichi Ishida, Yoshinobu Yoshihara, Masakatsu Hiraka, Kotaro Endo // http://www.combustionmeia.jp/combust/Paper_DDXN/DXN2000_cal.pdf. – 2002. – Июль.
202. Addink, R. Role of inorganic chlorine in the formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins/dibenzofurans from residual carbon on incinerator fly ash / R.Addink, F.Espourteille, E.R.Altwicker // Environmental Science and Technology. – 1998. – Vol. 32. – №21. – P. 3356-3359.
203. Addink, R. Formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins/dibenzofurans from residual carbon on municipal solid waste incinerator fly ash using Na²²Cl / R.Addink, E.R.Altwicker // Chemosphere. – 2001. – Vol. 44. – №6. – P. 1361-1367.

204. Puncocchar, M. The Combustion Conditions and PCDD/F Emissions / M.Puncocchar, V.Vesely, R.Grabic // <http://www.icpfascz/react/inci/portugal.pdf> - 2002. - Икраб.
205. PCDD/F emissions from heavy duty vehicle diesel engines / K.-J.Geneke, A.Gessner, U.Quass etc. // *Chemosphere*. - 1999. - Vol. 38. - №12. - P. 2791-2806.
206. Ryan, J.V. On-road emission sampling of a heavy-duty diesel vehicle for polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans / J.V.Ryan, B.K.Gullett // *Environmental Science and Technology*. - 2000. - Vol. 34. - №21. - P. 4483-4489.
207. The effect of oils on PAH, PCDD, PCDF, and PCB emissions from a spark engine fueled with leaded gasoline / J.Broz, R.Grabic, J.Kilian etc. // *Chemosphere*. - 2000. - Vol. 41. - №12. - P. 1905-1911.
208. Nestrick, I. J. Thermolytic surface-reaction of benzene and iron (III) chloride to form chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans / I.J.Nestrick, L.Louparski, W.B.Crummett // *Chemosphere*. - 1987. - Vol. 16. - №4. - P. 777-790.
209. Chemistry of dioxin formation // <http://www.pingbe/ping5859/Eng/ChlorineDioxin.html> - 2002. - Авт.
210. Vinyl Medical Products Help Save Lives / The Vinyl Institute // <http://www.vinylfacts.org/medical/index.html> - 2002. - Авт.
211. Kruse, F.E. Vinyl - Trusted by Medical Professionals for More than 50 Years / F.E.Kruse // <http://www.pharmabriefing.com/businessbriefing/pdf/index2002/technology/vinyl.pdf> - 2002. - Авт.
212. Health risks posed by use of Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: A critical review / J.A.Tickner, T.Schetter, T.Guidotti etc. // *American Journal of Industrial Medicine*. - 2001. - Vol. 39. - №1. - P. 100-111.
213. Use of Polyvinyl Chloride in Medical Products: PVC and the Environment // http://www.baxter.ru/about_baxter/sustainability/our_environment/environmental_impacts/sub/pvc.html - 2004. - Июнь.
214. Sources of dioxins // <http://www.pingbe/ping5859/Eng/Sourcesofdioxins.htm> - 2002. - Авт.
215. Chlorine Input and Dioxin Emissions // <http://www.pingbe/ping5859/Eng/Chlorineinputanddioxinemissions.htm> - 2002. - Авт.
216. Formation of PCDDs and PCDFs during the combustion of polyvinyl chloride / M.Ohta, S.Oshima, T.Iwasa etc. // *Chemosphere*. - 2001. - Vol. 44. - №6. - P. 1389-1394.
217. Characterization of emissions of dioxins and furans from ethylene dichloride, vinyl chloride monomer and polyvinyl chloride facilities in the United States. Consolidated report / W.F.Carroll Jr., T.C.Berger, F.E.Borrelli etc. // *Chemosphere*. - 2001. - Vol. 43. - №4-7. - P. 689-700.
218. Ted Schetter. Medical Materials Management and Medical Waste Fact sheet for Physicians // <http://www.psr.org/index.html> - 2002. - Авт.
219. Stringer, R.L. PVC manufacture as a source of PCDD/Fs / R.L.Stringer, P.Costner, P.A.Johnson // *Organohalogen Compounds*. - 1993. - Vol. 24. - №1. - P. 119-123.
220. Assessment of levels, distribution, and risks of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in the vicinity of a vinyl chloride monomer production plant / P.Isoaari, T.Kohonen, H.Kiviranta etc. // *Environmental Science and Technology*. - 2000. - Vol. 34. - №13. - P. 2684-2689.

221. Carroll Jr., W.F. Is PVC in House Fires the Great unknown source of dioxin? / W.F.Carroll Jr. // *Fire and Materials*. - 1996. - Vol. 20. - №4. - P. 161-166.
222. Thornton, J. PVC the Poison Plastic. Dioxin from Cradle to Grave / J.Thornton // <http://archive.greenpeace.org/usa/reports/toxics/PVC/cradletograve/GrepeaceToxicsReport-DioxinfromCradletoGrave-Introduction.htm> - 2002. - Авт.
223. Sources of Dioxins // <http://www.pingbe/ping5859/Eng/ChlorineDioxin.htm> - 2002. - Авт.
224. Loren Wolfgang. Umweltbelastung durch PVC / Loren Wolfgang, Plehn Wolfgang // Staub - Reinhalt. Luft. - 1987. - Bd. 47, №7-8. - P. 190-197. - Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1988. - 2И692.
225. Toxicity and bioaccumulation of AOX and EOX / G.R.Craig, P.L.Orr, J.L.Robertson, W.M.Vrooman // *Pulp and paper Can.* - 1990. - Vol. 39. - №9. - P. 39-42, 45. - Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1991. - 12И519.
226. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in paper making from a pulp mill in China / M.-H.Zheng, Z.-C.Bao, B.Zhang, X.-B.Xu // *Chemosphere*. - 2001. - Vol. 44. - №6. - P. 1335-1337.
227. Harris, M.L. Reproductive success and chlorinated hydrocarbon contamination in tree swallows (*Tachycineta bicolor*) nesting along rivers receiving pulp and paper mill effluent discharges / M.L.Harris, J.E.Elliott // *Environmental Pollution*. - 2000. - Vol. 110. - №2. - P. 307-320.
228. The occurrence and fate of PCDDs and PCDFs in five bleached Kraft pulp and paper mills / G.Amendola, D.Borra, R.Blosser etc. // *Chemosphere*. - 1989. - Vol. 18. - №1-6. - P. 1181-1188.
229. Rooks Alan. Dioxin: the «guest» that wouldn't leave / Rooks Alan // *PIMA Mag.* - 1990. - Vol. 72. - №1. - P. 31-34. - Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1990. - 23Ф76.
230. Herrmann, D. Formation of PCDD/F during thermal treatment of lignite / D.Herrmann, R.Hersschub // *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*. - 1999. - Vol. 49. - №1. - P. 211-220.
231. British Columbia pulpmill completes dioxin reduction programme // *Mar. Pollut. Bull.* - 1990. - Vol. 21. - №10. - P. 464. - Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1991. - 12И517.
232. Semiquinones formed during alkaline, oxidative degradation of saccharides / Isimkovic, J.Tino, J.Plack, Z.Manasek // *Carbohydr. Res.* - 1985. - Vol. 142. - №1. - P. 127-131. - Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1986. - 17Б1324.
233. An Assessment of the Formation of 2,3,7,8-TCDD and 2,3,7,8-TCDF when Chlorine Dioxide is the Oxidizing Agent in the First Stage of Bleaching of Chemical Pulp / A.Shariff, U.Ahborg, P.Axegard etc. // http://www.ecpaper.org/science/sharif_exesumpdf - 2002. - Авт.
234. Toxic emissions during co-combustion of biomass - Waste wood - Lignite blends in an industrial boiler / P.Samaras, G.Skodras, G.P.Skelloropoulos etc. // *Chemosphere*. - 2001. - Vol. 43. - №4-7. - P. 751-755.
235. Chemical and biological 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin equivalents in fly ash as from combustion of bleached kraft pulp mill sludge / Корпоен Паиви, Вайтти Оли, Таика Еско etc. // *Environ. Toxicol. and Chem.* - 1994. - №2. - P. 143-148. - Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. - 1995. - 16И412.
236. Артемов, В.А. Диоксины в текстильной промышленности / В.А.Артемов, Г.П.Нестерова // *Химия в России*. - 2000. - №3. - С. 7-8.

237. Horstmann, M. Textiles as a Source of Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins and Dibenzofurans (PCDD/F) in Human Skin and Sewage Sludge / M.Horstmann, M.S.McLachlan // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* – 1994. – Vol. 1. – №1. – P. 15-20.
238. Klasmeyer, J. PCDD/Fs in textiles – Part II: Transfer from clothing to human skin / J.Klasmeyer, A.Muhlebach, M.S.McLachlan // *Chemosphere.* – 1999. – Vol. 38. – №1. – P. 97-108.
239. Nguyen, X. T. Impact of paper recycling on the environment and quality of paper and board products / X.T.Nguyen, A.Shariff, M.Jean // 1-st Res. Forum Recycl. Toronto, Oct. 29-31, 1991. – Toronto, 1991. – P. 1-20. – Ref. в: РЖХим / ВИНИТИ – 1992. – 13И568.
240. Formation of dioxins during the combustion of newspapers in the presence of sodium chloride and poly(vinyl chloride) / A.Yasuhara, T.Katami, T.Okuda etc. // *Environmental Science and Technology.* – 2001. – Vol. 35. – №7. – P. 1373-1378.
241. Горенко, В. Космическая система «Шаттл» в планах Пентагона / В.Горенко // *Зарубежное военное обозрение.* – 1985. – №4. – С. 45-54.
242. Ракетное топливо как источник энергии // <http://lenartos-portal.ru/?portal=ros-stroik&page=article&id=100000626>. – 2005 г. – Май.
243. Сисоное, Д.П. Определение содержания полихлорированных дибензо-п-диоксина, дибензофуранов, бифенилов и полиароматических соединений в продуктах сгорания твердого ракетного топлива / Д.П.Сисоное, В.П.Кирихин, Н.П.Жирюхина и др. // *Журнал аналитической химии.* – 1996. – Т. 51. – №11. – С. 1218-1221.
244. Юфит, С.С. Диоксины и уничтожение твердотопливных ракет / С.С.Юфит // <http://www.esonline.ru/books/raket/7.htm>. – 2005 г. – Май.
245. Овсянников, Д.А. Анализ возможности образования диоксиноподобных веществ при старе и в полете твердотопливных ракет / Д.А.Овсянников // *Двойные технологии.* – 2001. – №3 или // http://sprt.ru/dt21_03.html. – 2005 г. – Май.
246. Липанюк, В. Ракетодрама / В.Липанюк // <http://fb.ru/info/4128.html>. – Май. – 2005 г.
247. Emissions of dioxins in The Netherlands. National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM) and Netherlands Organization for Applied Scientific Research (TNO) / Brenner H.J, Troost L.M, Kuipers G, De-Koning J, Sein A.A. // Report No. 770501018. – 1994.
248. Jäger, J. Dioxin und Furanmissionen in Berlin eine Hochrechnung. Staub-Reinhalung der Luft / J.Jäger, M.Wilken // *Zeschmar-Lahl.* – 1992. – Bd. 52. – S. 99-106.
249. Mitchell, D. Investigation of pollutant emissions from crematoria. United Kingdom. Warren Spring Laboratory / D.Mitchell, A.Loader // Report No. LR908 (PA). – 1993.
250. Evaluation test on two propane fired crematories at Camella Memorial Lawn Cemetery. Test Report No. C-90-004 / CARB (California Air Resources Board) Engineering Evaluation Branch, Monitoring and Laboratory Division. Preliminary Draft, 1990 // http://www.chemtech.ncs/nr/rdonlyres/ecq42c2dcq1tvccqobu6vaquyfgxhucosckmb5cwchprp0jghaor5dnyf66tk22w6juclykclcbjfrpmkwbagd/crematoria_1.xls. – 2004. – Июнь.

251. Research on PCDDs/DFs emissions from crematories in Japan / N.Takeda, M.Takaoka, T.Fujwara // *Organohalogen Compounds.* – 1998. – Vol. 36. – P. 167-170.
252. Miles, A.J. National Dioxin Study Tier 4 – combustion sources: engineering analysis report. Final report / A.J.Miles, M.H.Keating, C.L.Jamgochian // EPA-450/4-84-014h. – Research Triangle Park, NC: Office of Air Quality Planning and Standards, 1987. – 370 p.
253. Cairns, P. W. Emissions of chlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans from waste combustion plants in the UK / P.W.Cairns, P.Dyke // *Organohalogen Compounds.* – 1994. – Vol. 20. – P. 271-276.
254. Emissions test of the Modesto Energy Project tires-to-energy facility / CARB (California Air Resources Board) // Project No. C-87-072. – Engineering Evaluation Branch, Monitoring and Laboratory Division. – 24 May. – 1991.
255. NCASI summary of PCDD/F emission from wood residue and black liquor combustion. Attachment 2 to comments submitted on January 13, 1995, to EPA's Office of Health and Environmental Assessment concerning the draft document entitled «Estimating Exposure to Dioxin-Like Compounds / NCASI (National Council of the Paper Industry for Air and Stream Improvement) // http://www.ecg.ca/pdb/npri/2002guidance/dioxin2002/dioxin_incineration_e.cfm. – 2004. – Июнь.
256. Schreiner, M. Measurements of the emission concentrations of PCDD/PCDF in a digester-torch of a municipal sewage plant / M.Schreiner, W.Reifenhäuser, O.Vierle // *Organohalogen Compounds.* – 1992. – Vol. 9. – P. 255-257.
257. Operation of municipal wastewater treatment plants. Manual of Practice No. 11 / Water Pollution Control Federation. – Alexandria, VA: Water Pollution Control Federation. – 1990 // <http://www.scrwa.org/lendlib.htm>. – 2004. – Май.
258. Emissions of PCDDs and PCDFs in gasoline and diesel fueled cars / S.Marklund, R.Andersson, M.Tysklind etc. // *Chemosphere.* – 1990. – Vol. 20. – №5. – P. 553-561.
259. Determination of PCDDs and PCDFs in car exhaust / A.G.Bingham, C.J.Edmunds, B.W.Graham, M.T.Jones // *Chemosphere.* – 1989. – Vol. 19. – №1-6. – P. 669-673.
260. Emission of polyhalogenated dibenzodioxins and dibenzofurans from combustion-engines / H.Hagenmaier, V.Dawidowsky, U.B.Weber etc. // *Organohalogen Compounds.* – 1990. – Vol. 2. – P. 329-334.
261. Bacher, R. Profile and pattern of mono-ortho- through octachlorodibenzodioxins and -dibenzofurans in chimney deposits from wood burning / R.Bacher, M.Swerew, K.Ballschmiter // *Environmental Sciences and Technology.* – 1992. – Vol. 26. – №8. – P. 1649-1655.
262. Van Oostdam, J. C. Dioxins and furans in the British Columbia environment / Van J.C.Oostdam, J.E.H.Ward. – Victoria, British Columbia: BC Environment, Environmental Protection Department, 1995.
263. Dioxin emissions from wood combustion / B.Schatowitz, G.Brandt, F.Gafner etc. // *Organohalogen Compounds.* – 1993. – Vol. 11. – P. 307-310.
264. Viteksoe, J. Emission of dioxins from Danish wood-stoves / J.Viteksoe, H.Madsen, K.Hansen // *Organohalogen Compounds.* – 1996. – Vol. 11. – P. 405-408.
265. Emission polychlorierter Dibenzo-p-dioxins und Furan aus Hausbrandfeuerungen / G.Bröcker, K.J.Geucke, E.Hiester, H.Niesenhaus // Essen, Germany: Landesanstalt für Immissionsschutz Nordrhein-Westfalen, 1992.

266. Locating and estimating air emissions from sources of dioxins and furans / U.S. Environmental Protection Agency // DCN No. 95-296-130-54-01. - Research Triangle Park, NC: Office of Air Quality Planning and Standards, 1997.
267. Emissions of environmental concern from coal utilization. United Kingdom: Coal Research Establishment / CRE // ECSC 7220-EC/011. - June, 1994.
268. *Edujlee, G.H.* An updated inventory of potential PCDD and PCDF emission sources in the UK / G.H.Edujlee, P.Dyke // The Science of the Total Environment - 1996. - Vol. 177. - P. 303-321.
269. EPA OSW hazardous waste combustion data base / U.S. Environmental Protection Agency. - Washington, DC: U.S. EPA, Office of Solid Waste, 1996.
270. Determination of requirements to limit emissions of dioxins and furans / Working Group of the Subcommittee Air/Technology of the Federal Government/Federal States Immission Control Committee. Berlin, Germany. - 1996 // http://europa.eu.int/comm/environment/dioxin/stage1/inv_d.pdf. - 2002. - Cent.
271. *Amendola, G.A.* USEPA petroleum refinery dioxin screening survey / G.A.Amendola, D.R.Barna. - BP Oil-Lima, Ohio Refinery. Westlake, OH: U.S. Environmental Protection Agency, Region 5, Environmental Sciences Division, 1989.
272. *Ball, M.* Polychlorodibenzodioxine und Polychlorodibenzofurane in Cigarettenrauch / M.Ball, O.Päpke, A.Lis // Beiträge zur Tabakforschung International. - 1990. - Bd. 14, №6. - S. 393-402.
273. *Löfroth, G.* Polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDD) and dibenzofurans (PCDFs) in mainstream and sidestream cigarette smoke / G.Löfroth, Y.Zebähr // Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology. - 1992. - Vol. 48. - P. 789-794.
274. Concentrations of PCDDs, PCDFs and coplanar PCBs in cigarettes from various countries / T.Matsueda, Y.Kurokawa, M.Nakamura etc. // Organohalogen Compounds. - 1994. - Vol. 20. - P. 331-334.
275. *Luijk, R.* Formation of polybrominated dibenzofurans during extrusion of high impact polystyrene/deca-bromodiphenyl ether/antimony (III) oxide / R.Luijk, H.A.Govers, L.Neilsen // Environmental Sciences and Technology. - 1992. - Vol. 26. - №11. - P. 2191-2198.
276. National dioxin study Tier 4 - combustion sources: Engineering analysis report / U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC: Office of Air Quality Planning and Standards. EPA-450/4-84-014h, 1987.
277. Compliance testing for non-criteria pollutants at a landfill flare. Confidential Report No. ERC-2 / CARB (California Air Resources Board), Engineering Evaluation Branch, Monitoring and Laboratory Division, 1990.
278. Combustion of polyvinyl chloride - an important source for the formation of PCDD/PCDF / W.Christmann, D.Kasiske, K.D.Kloppel etc. // Chemosphere. - 1989. - Vol. 19. - №1-6. - P. 387-392.
279. Determination of PCDFs and PCDDs in fire accidents and laboratory combustion tests involving PVC-containing materials / J.Thiesen, W.Funcke, E.Baltanz, J.König // Chemosphere. - 1989. - Vol. 19. - №1-6. - P. 423-428.
280. Emissions of PCDDs and PCDFs from a PVC-fire in Holmsund, Sweden / S.Marklund, R.Andersson, M.Tyskind, C.Rappe // Chemosphere. - 1989. - Vol. 18, №1-6. - P. 1031-1038.
281. Determination of the PCDD/F concentration in the fumes from a PVC fire / M.Merk, K.W.Schramm, D.Lenor // Organohalogen Compounds. - 1995. - Vol. 23. - P. 491-494.
282. Fire Situation in the United States // IFNN. - 2002. - №27. - July. - P. 6-13. or // http://www.fire.uni-freiburg.de/ifnn/country/us/us_17.htm. - 2004. - Month.
283. Formation of dioxins and related compounds in industrial processes / O.Hutzinger, H.Fiedler. Edited by: E.W.Brethauer, H.W.Kraus, A. di Domenico // Dioxin perspectives: A pilot study on international information exchange on dioxins and related compounds. - New York, NY: Plenum Press, 1991.
284. PCB capacitor/transformer accidents / P.W.O'Keefe, R.M.Smith. Edited by: R.D.Kimbrough, A.A.Jensen // Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products. - New York, NY: Elsevier Science Publishers, 1989.
285. Formation of polychlorinated dibenzofurans and other potentially toxic chlorinated pyrolysis products in PCB fires / C.H.Williams, C.L.Prescott, P.B.Stewart, G.Choudhary. Edited by: L.H.Keith, C.Rappe, G.Choudhary // Chlorinated dioxins and dibenzofurans in the total environment II. - Boston, MA: Butterworth Publishers, 1985.
286. An analysis of the potential for dioxin emissions in the primary copper smelting industry / Environmental Risk Sciences, Inc. - Prepared for the National Mining Association, 1995.
287. *Oehme, M.* Formation of polychlorinated dibenzofurans and dibenzo-p-dioxins by production processes for magnesium and refined nickel / M.Oehme, S.Mano, B.Bjerke // Chemosphere. - 1989. - Vol. 18. - №7-8. - P. 1379-1389.
288. Report on measurement of hazardous air pollutants from aluminum melt furnace operations at Ravenswood Aluminum Corporation. - Monroeville, PA: Advanced Technology Systems, Inc., 1995.
289. *Morrison, R.* Municipal waste combustion study. Characterization of the municipal waste combustion industry. / R.Morrison, U.S. Environmental Protection Agency // EPA/530-SW-87-021b. - Washington, DC: Office of Air and Radiation. - 1987. - 97 p.
290. MSWI database of all existing facilities in the U.S. Prepared in Sept. 1995 for U.S. Environmental Protection Agency / Systems Application International Office of Policy Analysis, 1995.
291. A comprehensive status report on MSW waste-to-energy facilities, incinerators refuse-derived-fuel, and tire processing facilities throughout North America / Solid Waste Technologies. - Kansas City, MO: HCI Publications, 1994. - 84 p.
292. *Taylor, A.* The 1996 IWSA municipal waste combustion directory of United States facilities / A.Taylor, M.Zannes. - Integrated Waste Services Association, 1996. - 16 p.
293. Characterization of municipal waste combustion ash, ash extracts, and leachates / U.S. Environmental Protection Agency // EPA 530-SW-90-029A. - Washington, DC: Office of Solid Waste and Emergency Response, 1990.
294. Revised standards for hazardous waste combustors: proposed rule // Federal Register. - 1996. - Vol. 61. - 19 April. - P. 17357-17536.

Глава 4. МЕТОДЫ ДЕГРАДАЦИИ ДИОКСИНОПОДОБНЫХ КСЕНОБИОТИКОВ

Масштабы загрязнения территорий диоксиноподобными су-
пертоксикантами ставят на повестку дня вопрос о перспективах
их дезактивации. Среди загрязнителей окружающей природной
среды особую опасность представляют полигалогенированные
ксенобиотики как устойчивые органические соединения. Накоп-
ленный печальный опыт использования препаратов, содержа-
щих в виде примесей диоксиноподобные экотоксиканты или об-
разующих их при переработке, заставляет по-новому взглянуть
на суть этой проблемы и найти пути по недопущению образова-
ния диоксинов, а также пути их уничтожения. Прежде всего
необходимо обсудить применение химических и физических
методов деградации диоксиноподобных ксенобиотиков, а моле-
кулярные основы деградации диоксинов в биологических систе-
мах подробно рассматриваются в последующих главах. При
этом в планах научных исследований давно назрела проблема
разработки эффективной и доступной методологии превраще-
ния токсикантов в нетоксичные соединения, а также вариантов
экстракции загрязнителей и обезвреживания объектов окру-
жающей природной среды.

4.1. Лабораторные методы деградации ксенобиотиков

Химическая инертность полигалогенированных диоксинов и
устойчивость к высоким температурам только прибавляют про-
блем при поиске подходов по их уничтожению. Наиболее эф-
фективный способ уничтожения диоксинов в лабораторном
масштабе состоит в расщеплении эфиров и их деталогенирова-
нии. Так, 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*p*-диоксин уже при комнат-
ной температуре при обработке натриянафтолом в тетрагидро-
фуране в течение 30 мин обезвреживается на 99,5% [1]. При
обработке таких циклических эфиров, как тетрагидрофуран,
1,4-диоксан и их производных металлорганическими щелочны-
ми реагентами, являющимися очень сильными нуклеофилами,
происходит расщепление цикла. Например, фрагментирование
тетрагидрофурана приводит к этилену и ацетальдегиду [2]:

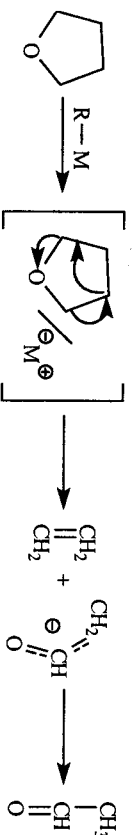


Рис. 4.1. Расщепление тетрагидрофуранового цикла
под действием нуклеофилов

Гетероциклические соединения ряда дибензофурана и ди-
бензотиофена подвергаются расщеплению под действием ске-
летного никеля и металлорганического лития в различных раство-
рителях с образованием производных дифенила, причем
происходит отщепление галогенов. При этом расщепление нике-
лем Ренея производят при кипячении в растворе спирта, а лити-
ем – при кипячении, но в растворах эфира, диоксана или тетра-
гидрофурана. Следует отметить, что если реакцию заканчивают
гидролизом, то образуются различные оксипроизводные [3-4].

В лабораторной практике для деградации полигалогениро-
ванных ксенобиотиков также используют физические методы, а
именно, излучение высокой энергии – УФ и γ-лучи, но они рас-
сматриваются нами ниже, в соответствующем разделе, посвя-
щенном физическим методам деградации ксенобиотиков.

4.2. Промышленные методы деградации ксенобиотиков

Вышеприведенные методы дезактивирования диоксинопо-
добных ксенобиотиков пригодны лишь в лабораторном мас-
штабе, главным образом, из-за дороговизны реагентов. Одна-
ко самый дешевый метод деградации ксенобиотиков –
высокотемпературное окисление – таит в себе массу неприят-
ных моментов. Поскольку большинство ксенобиотиков являются
высокоустойчивыми соединениями, то их разложение происхо-
дит уже при 700-800°C, а высокоэффективная термическая де-
струкция возможна только при довольно высокой температуре,
свыше 1200°C (рис. 4.2).

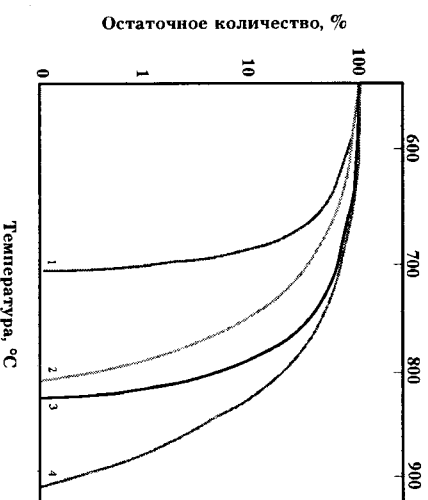


Рис. 4.2. Кинетика деструкции органических соединений:
1) TXDD/TXDF; 2) бензол; 3) дихлорметан; 4) гексахлорбензол [6]

Однако следует заметить, что окислительная деструкция не решает проблемы полного уничтожения полигалогенированных ксенобиотиков, поскольку разрыв связи *углерод-галоген* в этих условиях ведет к формированию свободных радикалов, являющихся хорошими реагентами для ресинтеза ПХД/ПХДФ при охлаждении выходящего потока газов. При этом возникает па- радоксальная ситуация – имен следы ПХБ в исходной смеси до окислительной деструкции, получаем значительно большее ко- личество высокотоксичных ПХД/ПХДФ в конечном итоге [5].

Кроме того, высокотемпературные процессы являются мощ- ными источниками высокохлорированных дибензо-*п*-диоксинов и дибензофуранов – окта- и гептаизомеров, которые отсутству- ют в исходных смесях. Последние в условиях высокой температу- ры способны подвергаться термическому дегалогенированию с образованием менее галогенированных конгенов (рис. 4.3) [7-8].

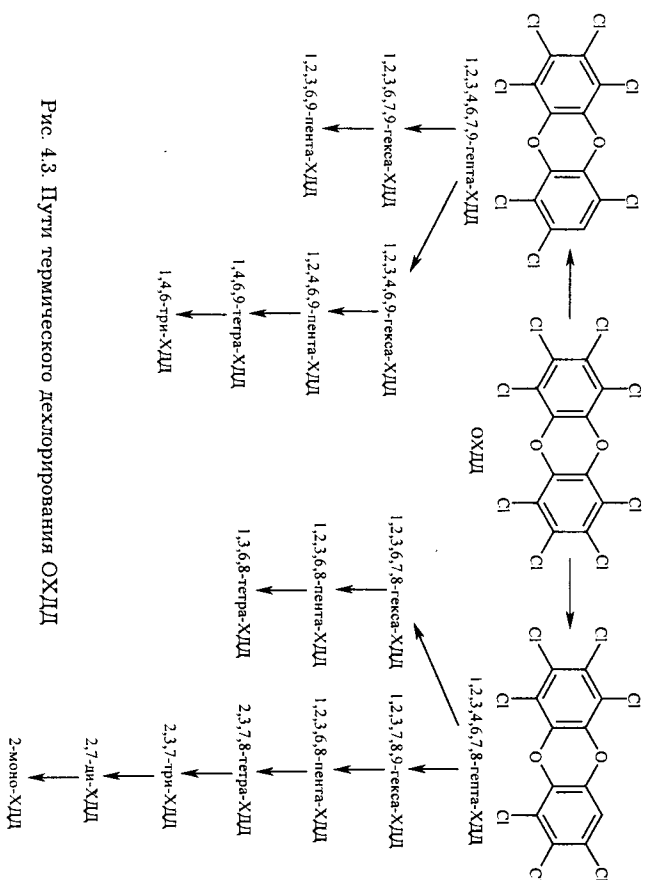


Рис. 4.3 Пути термического дегалогенирования ОХД

Таким образом, токсичность продуктов термоллиза резко воз- растает, что представляет значительную опасность для окру- жающей среды и человека (табл. 4.1).

Поэтому трудности, связанные с окислительными методами уничтожения полигалогенированных ксенобиотиков, потребова- ли разработки новой высокотемпературной плазменной техно-

логии утилизации хлорорганических соединений. В частности, плазменный пиролиз проводится при температуре до 25000°C, без доступа воздуха или с контролируемой его подачей. В качестве продуктов разложения хлорсодержащих соединений получается твердый углеродный остаток, а также газы – хлороводород и хлор. В качестве катализаторов высокотемпературного пиролиза применяются оксиды металлов: цинка, хрома, никеля, меди [9].

Таблица 4.1

Отношение конгенов ПХД, полученных при термоллизе ОХД		TEF
Соединение	% от общего кол-ва ПХД	ОХД (0,001)
Окта-ХДД	14,2	1,2,3,4,6,7,8-ТрХДД (0,01)
Гепта-ХДД	22,7	1,2,3,6,7,8-ТрХДД (0,01)
Гекса-ХДД	18,9	1,2,3,6,7,8-ТрХДД (0,01)
Пента-ХДД	18,6	1,2,3,7,8-ПнХДД (0,5)
Тетра-ХДД	10,0	2,3,7,8-ТХДД (1,0)
Три-ХДД	3,7	-
Ди-ХДД	6,0	-
Моно-ХДД	5,9	-

Весьма перспективным является метод уничтожения опасных диоксиноподобных соединений посредством высокотемператур- ного расщепления ксенобиотиков при сплавлении с карбонатами щелочных или щелочно-земельных металлов и углеродом всту- пающих в роли *дегалорирующих агентов*. При тем-ре 1000-1500°C за счет реакции углерода с карбонатом или бикарбонатом образуются пары щелочного или щелочно-земельного металла, которые взаимодействуют с токсичными полигалогенированными соединениями с образованием нетоксичных хлоридов [10]. В от- личие от расщепления щелочными металлами при невысоких температурах, продолжительность этого процесса небольшая (~20 с) с высокой степенью разложения (99,9999%).

Аналогичный подход к дегалогенированию был предложен [11] с использованием нетающей известки и отпиливается высокой сте- пенью разложения токсикантов.

В другом методе используется процесс сжигания диоксино- подобных ксенобиотиков при температуре выше 700°C при времени контакта больше 2-х с в присутствии тонкодисперсных металлов или их оксидов, гидроксидов, оксигидроксидов (К, Са, V, Cr, Ni, Cu, Na, Sn, Ba, лучше Mn, Fe, Zn, Mg, Al или их смесей), которые поддают в виде суспензии в токе жидкого топ- лива или воздуха, или же в качестве кипящего слоя. Причем,

температура сжигания должна быть выше температуры кипения или сублимации соответствующих галогенидов металлов [12].

Для относительно небольших количеств полигалогенированных диоксиноподобных ксенобиотиков иногда применяются *каталитические методы* деградации опасных соединений, например, для очистки отходящих газов [13-14]. В качестве катализатора очень эффективно применение RhO_3 . Так, разложение 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*п*-диоксина протекает при температуре 600°C и давлении газообразного кислорода 170 атмосфер. При этом следует отметить, что для разложения полигалогенированных дифенилов требуются более жесткие условия [15].

В качестве альтернативы родиевому катализатору могут быть использованы более дешевые катализаторы $V_2O_5-WO_3$ на основе диоксида титана, с практически той же эффективностью [16].

В методе термокаталитического обезвреживания ксенобиотиков ПХД/ПХДФ/ПХБ, а также полициклических ароматических углеводородов могут успешно использоваться волюкнистые катализаторы. Высокая термостойкость позволяет располагать термокаталитические насадки внутри высокотемпературных технологических агрегатов и высокотемпературных зонах газовых каналов, в процессе обезвреживания токсичных соединений. Кроме того, такие катализаторы имеют малые температуры полного превращения ксенобиотиков и высокую устойчивость к высоким температурам [17]. При этом каталитические методы деградации ксенобиотиков оказываются более приемлемыми для большинства установок, выделяющих ПХД/ПХДФ/ПХБ, поскольку не требуют очень высоких температур и имеют повышенные выходы конверсии токсикантов [18].

Что касается очистки загрязненных ПХБ почв, в том числе и диоксиноподобными ПХБ, на глубине до 15 см могут использоваться термические методы обезвреживания. Термическое разложение ПХБ достигается путем нагревания электрическим током над экраном на площади 9,3 м². Уменьшение концентрации ПХБ с 2000 мг/кг до менее чем 2 мг/кг происходит в течение 24-х ч нагревания [19-20].

Как уже отмечалось, попытки уничтожения диоксинов и диоксиноподобных ксенобиотиков методом сжигания чреваты на- растанием концентрации последних за счет ресинтеза при охлаждении продуктов сгорания. С учетом этого в рамках конверсии ракетного оружия предложены технология и установка для обезвреживания супертоксикантов [21]. Сущность технологического процесса базируется на термохимическом ме-

тоде преобразования обезвреживаемого вещества, включающем ряд последовательных стадий: высокотемпературное разложение ($T=2000-3500^\circ K$), доокисление и химическое связывание элементов разложения, многозвенную систему нейтрализации и улавливания конечных малотоксичных химических соединений. Рабочий диапазон температур позволяет устранить принципиальный недостаток, присущий обычному сжиганию, с другой стороны, удается избежать основных недостатков плазменного метода, связанных с чрезвычайной сложностью и дороговизной процесса. По комплексу экологических, энергетических и экономических показателей отработанный технологический процесс позволяет приблизиться к оптимальному решению проблемы. Эффективность удаления диоксинов составляет величину 99,99%, что соответствует хорошим достижениям техники обезвреживания хлорорганических веществ.

Альтернативой этим способам деградации диоксиноподобных ксенобиотиков может быть *глубокое загорение* этих опасных отходов в отработанных соляных шахтах. Этот способ обеспечивает длительное и безопасное хранение высокотоксичных диоксинов, однако, в данном случае необходимо исключить попадание воды в контейнерам с отходами.

Особо хотелось бы подчеркнуть, что имеющиеся технологические режимы уничтожения бытовых и промышленных отходов являются лишь мощными источниками диоксинов, поскольку создаются благоприятные условия для высокотемпературного синтеза предшественников ксенобиотиков и самих диоксинов, разлагающихся в активной зоне реактора, а затем ресинтезирующихся на холодных частях оборудования, так как для их эффективного разложения требуются более жесткие условия и необходимым является проведение дегалогенирования [22]. В качестве полумеры для уменьшения токсичности выбросов уже эксплуатирующихся установок был предложен способ *инсенции ингибиторов* [23]. В качестве ингибиторов каталитической рекомбинации ПХД/ПХДФ могут использоваться третичные алифатические амины, например, триэтаноламин, нитрилурикусная кислота. При этом предварительно в поток газа вдувают карбонат, оксид или гидроксид магния [24]. Предлагалось также использование других ингибиторов на основе сульфамида, амидсульфоновой кислоты, гидроксиламин-О-сульфоновой кислоты, мочевины или серы [25-29].

Кроме того, ингибирующий эффект третичных алифатических аминов, ЭДТА, нитрилурикусной кислоты и сульфидов, например, сульфида натрия, на образование и соотношение

Кроме высокотемпературных окислительных и восстановительных методов дегградации ксенобиотиков был предложен способ *мультифазного дегидрогалогенирования*. Галогенированные соединения восстанавливаются до соответствующих дегалогенированных углеводородов в очень мягких условиях на теретических катализаторах.

В данном подходе используются водный раствор щелочи, углеводородный растворитель, катализатор межфазного переноса и металлический катализатор (Pd/C), в присутствии молекулярного водорода, а выходы при этом близки к количественным. Данный подход весьма удобен для дезактивации различных объектов, с точки зрения безопасности для окружающей среды, и применим для уничтожения ксенобиотиков типа ПХДД/ПХДФ и ПХБ, а также пестицидов [35-37].

Один из вариантов детоксикации ксенобиотиков заключается в газофазном дегидрогалогенировании над Pd-содержащим катализатором и был специально разработан для утилизации ПХБ-содержащих отходов [38].

Гидротермический метод детоксикации ксенобиотиков в субкритических условиях при высокой температуре и давлении является хорошей альтернативой их термодеструкции. Эффективность процесса резко возрастает при проведении его в щелочных условиях с добавлением органических растворителей, например, метанола. Повышение температуры до 300°C и увеличение времени проведения процесса ведут в резкому возрастанию эффективности деструкции ПХДД/ПХДФ/ПХБ. В данном процессе помимо гидролитического механизма дегалогенирования возможен и окислительно-восстановительный механизм [39].

Помимо этого, был предложен *озонлиз* – пропускание озона в щелочных условиях при комнатной температуре через суспензию ПХДД/Ф. Разложение протекает медленно. Так, за 48 часов разрушается лишь 97% ТХДД.

Хлоридный метод заключается в использовании солей четвертичных аммониевых оснований. Хлоридиды приводят к разрыву кислородных связей в молекуле ТХДД в мягких условиях при температуре 20°C с образованием хлорфенолов, фенолов и 2-феноксибензена. Наиболее эффективны хлоридиды бензалкония и цетилипидиния [39].

Гидразинный метод основан на обработке водным раствором гидроазина ПХДД/Ф при температурах до 200°C под давлением до 15 атмосфер в течение 15-480 мин с эффективностью разложения 90-98% [39].

Альтернативой сплавлению галогенированных токсикантов со щелочными агентами является *щелочное дегидрогалогенирование* – обработка ксенобиотиков щелочными агентами в водном растворе при температуре 140-220°C. При этом степень деструкции ТХДД достигает 99,95% [39].

Электротермический метод основывается на образовании неидентифицируемых продуктов разложения при пропускании постоянного электрического тока силой 100 мкА и напряжении 1,5-2,0 В в смеси этанол-хлористый метилген (3:1), содержащей 5% воды и 1 М серной кислоты на платиноуглеродных электродах. Степень разложения ПХДД/Ф достигает 99,4% [39].

Каталитические и химические методы деструкции отличаются от процессов термической дегградации ксенобиотиков высокой эффективностью превращения, контролируемостью процесса и создают меньше выбросов в окружающую среду. Несмотря на эти преимущества у них есть серьезный недостаток – большой расход реагентов, а для каталитических методов – необходимость частой смены катализатора, вследствие его быстрого износа при высокотемпературных каталитических процессах. Но все же в экономическом плане они оказываются дешевле, чем использование многоступенчатых систем очистки отходящих газов у инсинераторов.

Наиболее опасные отходы подвергают отверждению с цементом или стеклом, экстракции растворителями и стабилизации [40].

Из физических методов дегградации диоксиноподобных ксенобиотиков необходимо выделить методы с использованием источников *излучения высокой энергии*. Данные методы не требуют специальных реагентов, они просты в аппаратном оформлении и позволяют проводить деструкцию на частицах пыли или даже золь. Однако данные методы не обеспечивают высоких квантовых выходов, а, следовательно, невыгодны в большом масштабе из-за высоких экономических затрат. Кроме того, они характеризуются большой длительностью процедуры и не могут быть применены на значительных областях загрязнения и ограничены малой стабильностью некоторых материалов по отношению к УФ-излучению [41-42].

В предложенном авторами [43] методе деструкции ПХДД/ПХДФ из отходящих газов используется промывка растворителем – моно- или диалкиловым эфиром полиглицерингликоля или их смесью, с дальнейшим разложением УФ в колонне регенерации при температуре 5-50°C. Иногда вместо растворителей применяют пористые адсорбенты для очистки отходящих газов

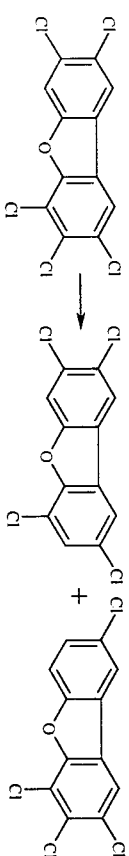
и сточных вод. При этом использованные адсорбенты депонируют, либо подвергают регенерации [44-45].

Наиболее перспективной является деградация диоксиноподобных ксенобиотиков под действием излучения высоких энергий в присутствии добавок, увеличивающих квантовые выходы. Наиболее часто в лабораторном масштабе применяют разложение диоксинов в растворах различных растворителей под действием УФ-излучения. В диапазоне длин волн 199,8-397,9 нм в случае 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*n*-диоксина наблюдается два максимума фоторазложения для первого пика λ 252,6 нм, а для второго пика характерен интервал λ 292,1-332 нм. В случае двух других ТХДД максимумы разложения отмечены при 252,6 и 305,6 нм. Предполагается, что при фотоллизе солнечным светом максимальное воздействие на 2,3,7,8-ТХДД, 1,2,3,4-ТХДД и 1,3,6,8-ТХДД оказывает излучение с λ 313,6; λ 305,6; λ 305,6 нм соответственно [46].

Принем, при фотоллизе было установлено протекание реакций восстановительного диспропорционирования. Так, в фотоллизате 2,3,7,8-ТХДД были найдены 2,3,7-трихлор-, 2,7-дихлор-, 2-хлордibenзо-*n*-диоксины и не содержащий хлор дibenзо-*n*-диоксин. Характерной особенностью фотолиза является то, что атомы галогена в положениях 2, 3, 7 и 8 отщепляются от ароматического цикла более легко, нежели в положениях 1, 4, 6 или 9 [47]. Хотя квантовые выходы фоторазложения 1,2,3,4-, 1,3,6,8- и 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*n*-диоксинов при облучении светом ксеноновой лампы (λ 313 нм) составляют 1,009-10⁻³, 2,789-10⁻³ и 1,990-10⁻², однако величины фоторазложения упомянутых соединений при длинах волн в области максимума фоторазложения (λ > 295 нм) повышены, соответственно 2,133-10⁻³, 3,020-10⁻³ и 3,283-10⁻². УФ-облучение с длиной волны 313 нм ацетонитрильных растворов и смесей ацетонитрил-вода за 80 ч вызывает уменьшение концентрации 1,2,3,4,7,8-гексахлордibenзо-*n*-диоксина в 7 раз, причем квантовый выход составляет 1-10⁻⁴. Информации о квантовых выходах фотодеструкции позволяет оценить периоды полупревращения ксенобиотиков в природных условиях [48]. Использование сочетания УФ-облучения, перекиси водорода и солей железа повышает эффективность деградации, причем высокая эффективность может быть достигнута строгим контролем условий реакции [49].

Полигалогенированные дибензофураны также способны под действием УФ-излучения образовывать продукты дегалогенирования. Принем, фотоллиз протекает весьма эффективно даже

в водной среде под действием УФ-излучения ксеноновой лампы. Так, например, фотолиз 2,3,4,7,8-пентахлордibenзофурана протекает по следующей схеме:

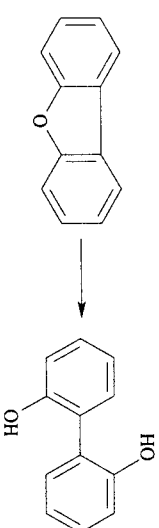


Анализ экстрактов фотоллизатов 2,3,7,8-тетрахлордibenзофурана в водном растворе позволил выявить наличие только одного трихлордibenзофурана. Дихлордibenзофураны, монохлордibenзофураны и негалогенированный дibenзофуран не детектируются методами хромато-масс-спектрометрии, вероятно, из-за очень низких концентраций этих соединений.

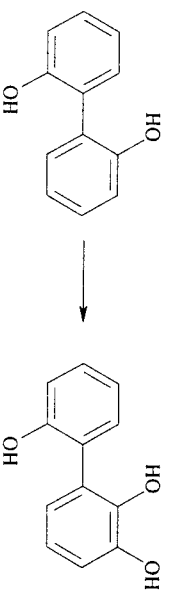
Восстановительное дехлорирование является минорным процессом при фотодегградации водных растворов ПХДД и ПХДФ. Восстановительное дехлорирование минимально в случае фотолиза 2,3,7,8-ТХДД в чистой воде, а в природной воде под действием солнечного излучения оно составляет только 7-12% от всей массы подверженного фотодеструкции соединения.

Повысить эффективность дегалогенирования под действием УФ-излучения в водных и спиртовых средах позволяет использование переносчиков электронов от возбужденного состояния арилатогенида с образованием нестабильного радикал-аниона, который теряет хлорид-ион [50].

Помимо дегалогенирования в случае полигалогенированных дибензофуранов возможна деградация дибензофуранового ядра в природной воде с расщеплением связи С-О и гидроксигированием:

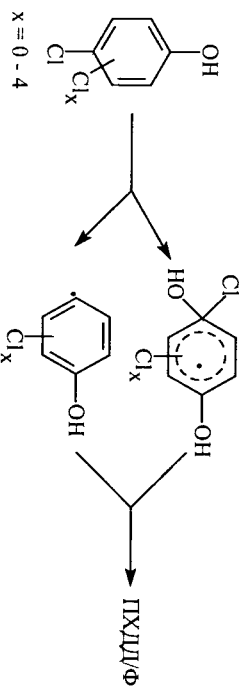


2,2'-дигидроксифенил является фотопродуктом фотолиза негалогенированного дibenзо-*n*-диоксина и дibenзофурана, так что дibenзофуран и дibenзо-*n*-диоксин фотолитически нестабильны. В дальнейшем 2,2'-дигидроксифенил подвергается атаке в ортоположение гидроксильной группой, образуя 2,2',3'-тригидроксифенил [51]:



Низкие выходы гидроксиглированных бифенилов также подтверждают тот факт, что 2,2',3'-тригидроксифенил является интермедиатом в процессах фотодеструкции дибензофурана. Но, несмотря на все это, общие пути фотодеструкции остаются неизвестными.

Реакция дегалогенирования в водных растворах очень чувствительна к присутствию кислорода. Так, например, промежуточные хлорфенолы способны при фотолизе давать ПХДД/ПХДФ:

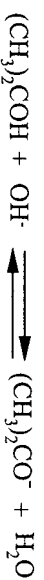
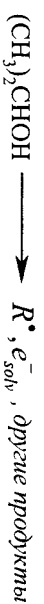


Поэтому реакцию следует проводить при строгом контроле, без доступа кислорода воздуха [52].

Следует заметить, что характер фотодеструкции в присутствии углеводородов существенно меняет механизм процесса, здесь происходит дехлорирование путем замены хлора на водород. В реакционной системе спиртовой раствор едкой щелочи — ПХДД/ПХДФ/ПХБ происходит фотохимическое дехлорирование по радикально-цепному механизму, что сопровождается увеличением квантового выхода на два-три порядка, например, в растворе изопропанол-цетолыч [53]:



Механизм радикально-цепного дехлорирования можно расписать следующим образом:



Но фоторазложение диоксиноподобных ксенобиотиков возможно не только под влиянием УФ-облучения. Для данной цели можно с успехом использовать излучение, обладающее большей энергией, как, например, γ -излучение (^{60}Co). Исследования радиолитических процессов в гексане, в котором хорошо растворяются ПХДД и химические отходы, показали перспективность данного метода. Процесс деградации в целом аналогичен таковому в случае применения УФ-облучения, хотя и сопровождается различными побочными процессами, вклад которых возрастает с увеличением дозы облучения. Так, для полихлорированных бифенилов был изучен процесс радиолитического использования γ -излучения обогащенного ядерного топлива в аэрированном растворе изопропанола. При этом радиолитическое разложение рассматривается как процесс с константой скорости псевдопервого порядка, выраженной через дозу. Постоянные дозы зависят от числа и местоположения атомов хлора. Так, атомы хлора в пара- и мета-положениях увеличивают постоянную дозу, а замещение в орто-положении ее уменьшает. Кроме того, увеличение постоянной дозы происходит с ростом числа атомов хлора, что связано с энергетическим состоянием молекулы [54]. Подход на основе радиационно-химического дегалогенирования является дорогостоящим, протекает с малыми радиационно-химическими выходами и не окупает затрат в больших масштабах производства.

Один из вариантов фотохимической деструкции ПХДД/ПХДФ/ПХБ может быть реализован на основе использования концентрированного солнечного излучения. Этот подход позволяет решить проблему очистки почвы и материалов, содержащих высокоокислительные ПХДД/ПХДФ. При этом максимальная эффективность фотодеструкции отмечается при наличии в

спектре излучения с длиной волны 300–400 нм [55], однако этот процесс характеризуется малой эффективностью и длительностью процесса фотопревращения.

Подвляющее большинство исследований по биодegradации ксенобиотиков типа ПХД/ПХДФ относятся к биопревращению под действием микроорганизмов, и в последние десятилетия к этой области проявляется устойчивый интерес [56]. Из 100 протестированных микроорганизмов [57], способных к биодegradации, устойчивых хлороорганических пестицидов, только 5 видов оказались способны к degradation ПХД. Следует заметить, что ПХД очень устойчивое к биодegradации химическое соединение. Так, длительная инкубация меченого ПХД показывает, что самое большее, на что приходится рассчитывать, это на 1–2%-ый выход при биопревращении в гидроксипроизводные. Однако было замечено, что чистые культуры *Nocardopsis srr* и *Bacillus megaterium* могут подвергать метаболизму низкие концентрации ПХД (5 мкг/кг), хотя скорости биодegradации весьма низки. Исследовано действие белого гриба *Phanerochaete chrysosporium*, содержащего липин-разрушающий фермент, способного генерировать свободные радикалы [58]. Меченый ПХД подвергается degradation под действием липин-разрушающей культуры *Phanerochaete chrysosporium* в течение 30 дней на 2%. При этом справедливо общее правило, согласно которому менее хлорированные ксенобиотики подвергаются биодegradации легче, чем более замещенные.

Значительная биодegradация ~40–70% ПХД/ПХДФ наблюдается при инкубации с культурами *Phanerochaete* UK-624, а также *P. chrysosporium* IFO 31249 [59]. Здесь ПХБ, в том числе и диоксиноподобные ПХБ, оказываются более подвержены биодegradации по сравнению с ПХД/ПХДФ.

При этом анаэробное дехлорирование является эффективным способом элиминирования атомов хлора в мета- и пара-положениях, что ведет к значительному уменьшению уровня копланарных, диоксиноподобных ПХБ [61–62].

Впрочем, ПХБ могут подвергаться биотрансформации как анаэробно, так и аэробно. Главный путь биодegradации ПХБ почвенными микроорганизмами протекает через 2,3-диоксигенирование, в котором молекулярный кислород вставляется в свободное от хлора положение 2,3 (рис. 4.5) [63]. Ферменты *P. pseudocaligenes* KF707 способны трансформировать бифенилы с различными заместителями, включая галогены, гидроксил, метил и нитрогруппу. Кроме того, возможно биопревращение загрязнителей окружающей среды – галогенированных дифениловых эфиров.

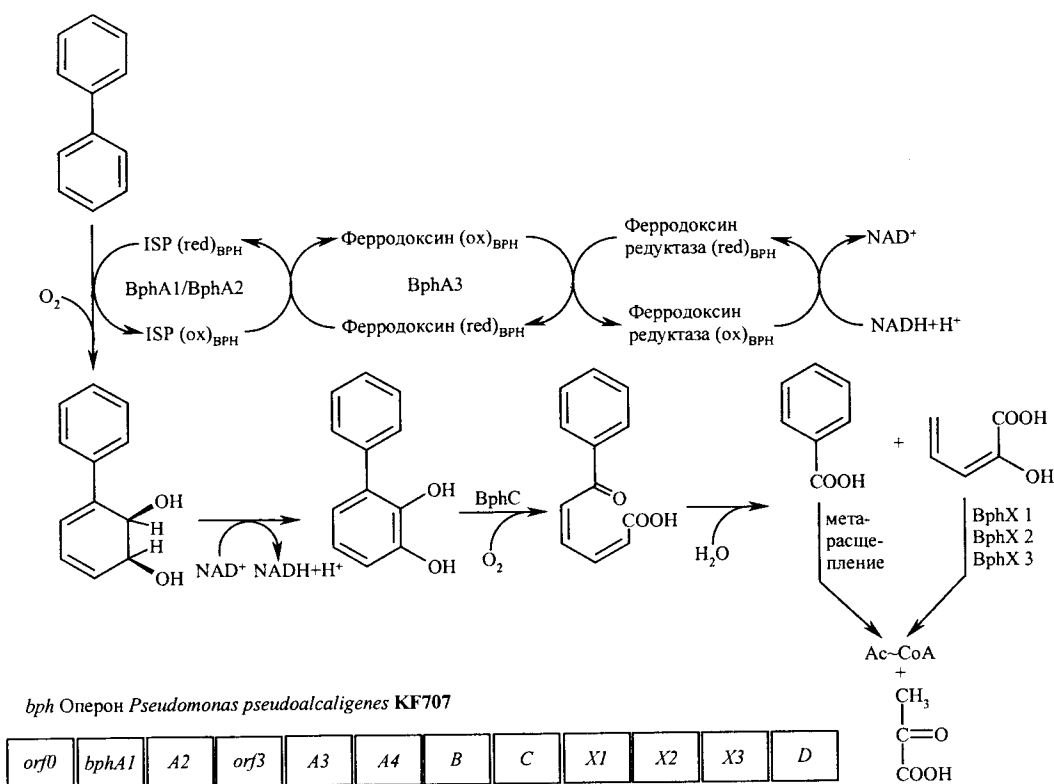


Рис. 4.5. Путь degradation ПХБ и организация оперона *bphABCXD* у *Pseudomonas pseudoalcaligenes* KF707 [60]

Скорость биодегградации можно увеличить при использовании эмульгаторов, способствующих повышению растворимости ПХД/ПХДФ/ПХВ, что позволит использовать методы биодегградации для очистки сложных объектов, в том числе и окружающей природной среды от примесей хлорсодержащих ксенобиотиков [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из всего вышеизложенного, можно полагать, что, не смотря на разнообразие методов дегградации хлорорганических ксенобиотиков типа диоксина нет универсального способа уничтожения их в объектах живой и неживой природы. В зависимости от характера решаемой задачи приходится применять как отдельные приемы дегградации, как и их комбинации. Для уничтожения ПХД/ПХДФ в лабораторных условиях наиболее подходит способ элиминирования эфиров, а также использования УФ-излучения. Для очистки объектов окружающей природной среды больше всего подходит биологическая очистка. Для промышленных отходов, содержащих значительное количество ПХД/ПХДФ, с точки зрения надежности и гарантированной безопасности, наиболее перспективны для практического использования высокотемпературные плазменные методы или их модифицированные варианты с более низкой температурой пиролиза. Также весьма подходящими методами дегградации являются восстановительное дегалогенирование ксенобиотиков.

Список использованных источников

1. Химическая энциклопедия: В 5 т.: Т. 2: Даффа-Мели / Под ред. Кнунянца И.Д. (гл. ред.) и др. - М.: Сов. энцикл. - 1990. - 671 с.
2. Elimination bei den Äthern // Methoden der Organischen Chemie. Bd. 13/1. - S. 653.
3. Gilman, H. The cleavage of heterocycles with Raney nickel and lithium / H. Gilman, D. Esmau // J. Amer. Chem. Soc. - 1953. - Vol. 75. - №12. - P. 2947-2949. - Ref. в: РЖХим / ВИНТИ. - 1954. - 18048.
4. Gilman, H. Lithium cleavages of some heterocycles in tetrahydrofuran / H. Gilman, J. J. Dietrich // J. Organ. Chem. - 1957. - Vol. 22. - №7. - P. 851-852. - Ref. в: РЖХим / ВИНТИ. - 1958. - 36202.
5. Yufit, S.S. Destruction of POPs: Chemical Approaches. International Workshop on Hazardous Halogenated Pollutants: Detoxication and Analysis Venice - Ca' Foscari University, Aula Magna, Ca' Dolfini 14-16 May 2002 / S.S. Yufit // http://helios.unive.it/inca/pdf_a/Collection_g%20Abstracts.pdf - 2002. - Авт.
6. Gullett, B. Chlorinated Dioxin and Furan Formation, Control and Monitoring / B. Gullett, R. Seeker // <http://www.eqstate.ut.us/ECALR/PERMITS/wes/Research97.pdf> - 2002. - Авт.

7. Jongki Hong. Formation of Tetra-chlorinated Dibenzo-p-dioxins and Their Thermal Decomposition Products from Pyrolysis Reactions of Tri-chlorobenzenes / Jongki Hong, Jongsei Park, Kang-Jin Kim // Bulletin of Korean Chemical Society. - 1996. - Vol. 17. - P. 334-338.

8. Formation of octa-chlorinated dibenzo-p-dioxin and its thermal decomposition products from pyrolysis reaction of pentachlorobenzenes / Jongki Hong, Jongsei Park, Kang-Jin Kim etc. // Bulletin of Korean Chemical Society. - 1995. - Vol. 16. - P. 79-81.

9. Тарасов, В.В. Технологические и организационные аспекты обезвреживания диоксиноподобных веществ и отходов / В.В. Тарасов // Семинар №3. Технологическое обеспечение обращения с отходами. Современные технологии и оборудование: Тез. докл. Инт. семинаров. Управление отходами и его значимость в охране окружающей среды и ресурсосбережении. Москва. 27 сентября - 1 октября 1999 г. - М., 1999. - С. 35-39.

10. Lalancette, J. Process for the destruction of toxic organic products / J. Lalancette, G. Belanger // Patent 4631183, USA. Declared 25.01.85, №748565. Published 23.12.86. ИКИ F23 G7/00, ИКИ 423/659. - Ref. в: РЖХим / ВИНТИ. - 1987. - 18160711.

11. Hanson, D. Chemical method for destroying PCBs found / D. Hanson // Chem. and Eng. News. - 1991. - Vol. 69. - №11. - P. 5-6. - Ref. в: РЖХим / ВИНТИ. - 1995. - 31779.

12. Radke Dietrich. Verfahren zur Zerstörung organischen Halogenverbindungen insbesondere von chlorierten Biphenylen, polychlorierten Dioxinen und polychlorierten Furanen / Radke Dietrich, Konrad Reinherd, Koschowitz Michael // Forderung 3615027, BND. Erklärt 02.05.86, №3615027.4, Veröffentlicht 05.11.87. MKI62Д 3/00, В 01Д53/34. - Ref. в: РЖХим / ВИНТИ. - 1988. - 21149411.

13. Method of treating exhaust gas: Patent 5254797 USA. MKI¹ A 62 D 3/00, F 23 G 5/00 / Imoto Yoshihori, Nara Katsunosuke, Niraoka Natsukatsu, Sano Kunio, Inoue Akira, NGK Insulators, Ltd, Aasakasu Hiraoaka, Nippon Shokubai Kagaku Kogyo Co., Ltd to 981983: Declared 24.11.92. Published 19.10.93. Priority 7.1.89, Na 1-144667 (Japan), ИКИ 588/207. - Ref. в: РЖХим / ВИНТИ. - 1995. - 15141311.

14. Scheferf, U. Dioxine und Furan / U. Scheferf // Chem. Ind. - 1994. - Bd. 117. - №9. - S. 22-24. - Ref. в: РЖХим / ВИНТИ. - 1995. - 151419.

15. Schmidt, M.W. Wohin mit dem Dioxin? / Manfred W. Schmidt, Dieter Bienick // Mensch + Umwelt. - 1985. - S. 10-14. - Ref. в: РЖХим / ВИНТИ. - 1986. - 181560.

16. Weber, R. Low temperature decomposition of PCDD/PCDF, chlorobenzenes and PAHs by TiO_2 -based V_2O_5 - WO_3 catalysts / R. Weber, T. Sakuta, H. Nagelmaier // Applied Catalysis B: Environmental. - 1999. - Vol. 20. - №4. - P. 249-256.

17. Термодеструкция и обезвреживание отходов газовой, содержащих сложные высокотоксичные органические соединения / В.А. Зайцев, А.А. Кучеров, А.Г. Арянин, А.Ю. Сулейманов // Химия и проблемы экологии, анализ и контроль объектов окружающей среды. Рос.-Амер. симп. «Химия и проблемы метаболизма». Об. ст. XVI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. - М.: 1998. - С. 309-310.

18. Catalytic Filtration – Dioxin/Furan Destruction in the Baghouse / J.L.Bonte, M.Pinke, R.Dandagaw R. etc. // *Organohalogen Compounds*. – 1999. – Vol. 40. – P. 459-464.
19. Thermal Blanket for In-Situ Remediation of Surface Contamination: A Pilot Test / I.E.T.Iben, W.A.Edelstein, R.B.Sheldon etc. // *Environmental Science and Technology*. – 1996. – Vol. 30. – №11. – P. 3144-3154.
20. Thermal remediation of PCDD/Fs contaminated soil by zone combustion process / E.Kasai, S.Harijanto, T.Terui // *Chemosphere*. – 2000. – Vol. 41. – №6. – P. 857-864.
21. *Пануша, А.И.* Технологии и установка для обезвреживания супертоксикантов / А.И.Пануша // Семинар №3. Технологическое обеспечение обращения с отходами. Современные технологии и оборудование. Тез. докл. Цикл семинаров. Управление отходами и его значимость в охране окружающей среды и ресурсосбережении, Москва, РФ, 27 сентября – 1 октября 1999 г. – М., 1999. – С. 35-39.
22. Formation and inhibition of chloroaromatic micropollutants formed in incineration processes / D.Lenoir, A.Welmeier, S.S.Sidhu, P.H.Taylor // *Chemosphere*. – 2001. – Vol. 43. – №1. – P. 107-114.
23. Effect of gaseous inhibitors on PCDD/F formation / P.H.Ruokojarvi, I.A.Halonen, K.A.Turppainen etc. // *Environmental Science and Technology*. – 1998. – Vol. 32. – №20. – P. 3099-3103.
24. Verfahren zur Verhinderung der Bildung von PCDD und/oder PCDF in Verbrennungs- bzw. Vergasungsanlagen. Patent: 393359. Österreich, MKI5B01D 53/34, Magindag Steirische Magnesit Ind. AG-№779/90. Erklärt 3.04.90; Veröffentlicht 10.10.91. – Реф. в: РЖХХим / ВИНИТИ. – 1992. – 12И880И.
25. *Lenoir, D.* Inhibition of PCDD/F formed in Incinerations by Poisoning the Fly-Ash: New Inorganic Inhibitors. International Workshop on Hazardous Haloaromatic Pollutants: Detoxication and Analysis Venice – Ca' Foscari University, Aula Magna, Ca' Dolfin 14-16 May 2002 / D.Lenoir, M.Lebkuan, K.-W.Schramm // http://helios.unive.it/inca/pdf_a/Collection_%20Abstracts.pdf. – 2002. – Авт.
26. PCDD/F inhibition by prior addition of urea to the solid fuel in laboratory experiments and results statistical evaluation / P.Samaras, M.Blumenstock, D.Lenoir etc. // *Chemosphere*. – 2001. – Vol. 42. – №5-7. – P. 737-743.
27. Effect of urea on fly ash PCDD/F concentrations in different particle sizes / P.Ruokojarvi, M.Aatamila, K.Turppainen, J.Ruuskanen // *Chemosphere*. – 2001. – Vol. 43. – №4-7. – P. 757-762.
28. PCDD/F reduction in incinerator flue gas by adding urea to RDF feedstock / P.Ruokojarvi, K.Turppainen, C.Mueller etc. // *Chemosphere*. – 2001. – Vol. 43. – №2. – P. 199-205.
29. PCDD/F prevention by novel inhibitors: Addition of inorganic S- and N-compounds in the fuel before combustion / P.Samaras, M.Blumenstock, D.Lenoir etc. // *Environmental Science and Technology*. – 2000. – Vol. 34. – №24. – P. 5092-5096.
30. *Ruud Addink.* Prevention of polychlorinated dibenzo-p-dioxins / Dibenzofurans Formation on municipal Waste Incinerator Fly Ash Using Nitrogen and Sulfur Compounds / Ruud Addink, H.W.L.Rudi, Kees Olie // *Environmental Science and Technology*. – 1996. – Vol. 30. – №7. – P. 2350-2354.
31. Katalysatorsystem zur Entfernung von NO_x, CO und polychlorierten Dibenzodioxinen/Dibenzofuranen aus Abgasen sowie Verfahren zur Entfernung dieser Schadstoffe aus Abgasen: Forderung 4304323 ФРГ, МКИ В 01 D 53/36. – / Werner K.-Huls AG. – №4304323.2, Erklärt 13.2.93. Veröffentlicht 18.8.94. – Реф. в: РЖХХим / ВИНИТИ. – 1995. – 20J194П.
32. *Liane Clofene Casten.* An ECO-LOGICAL Way to Dispose of Waste / Liane Clofene Casten // *Environmental Health Perspectives*. – 1995. – Vol. 103. – №9. – P. 808-810.
33. *Kozmierzczak, M.* Precede de destruction de produits organiques a effets toxiques et installation pour la oeuvre de ce precede / Marc Kozmierzczak, Jean-Paul Oroo // CHARBONNAGES de France, Soc. des techniques en milieu ionisant. Demande 2589372, France. Deçlarey 30.10.85, №8516133. Publié 07.05.87. МКИ В 09 В 3/00. – Реф. в: РЖХХим / ВИНИТИ. – 1988. – 11И622П.
34. Химическое дехлорирование токсических соединений хлора / Uchida Ryuii, Uimura Seiji, Kobayashi Atsushi, Usukura Koichi, Iwasaki Kenji, Ozawa Sayaka, Kato Masuo, Taniguchi Shin // *Ebara Eng. Rev.* – 1995. – Vol. 66. – №1. – P. 69-72. – Реф. в: РЖХХим / ВИНИТИ. – 1995. – 16И408.
35. *Pietro Tundo.* Hydrodehalogenation under Multiphase Conditions. International Workshop on Hazardous Halo-aromatic Pollutants: Detoxication and Analysis Venice – Ca' Foscari University, Aula Magna, Ca' Dolfin 14-16 May 2002 / Pietro Tundo // http://helios.unive.it/inca/pdf_a/Collection_%20Abstracts.pdf. – 2002. – Авт.
36. *Alvise Perosa.* Multiphase Catalytic Reduction: Mechanism and Synthetic Applications. International Workshop on Hazardous Halo-aromatic Pollutants: Detoxication and Analysis Venice – Ca' Foscari University, Aula Magna, Ca' Dolfin 14-16 May 2002 / Alvise Perosa, Pietro Tundo // http://helios.unive.it/inca/pdf_a/Collection_%20Abstracts.pdf. – 2002. – Авт.
37. Catalytic Hydrodechlorination under Multiphase Conditions: Selectivity, Kinetics, and Destruction of Toxicants. International Workshop on Hazardous Halo-aromatic Pollutants: Detoxication and Analysis Venice – Ca' Foscari University, Aula Magna, Ca' Dolfin 14-16 May 2002 / Sergei S.Zhnoyev, Alvise Perosa, Pietro Tundo, Stefano Raccanelli // http://helios.unive.it/inca/pdf_a/Collection_%20Abstracts.pdf. – 2002. – Авт.
38. Hydrodechlorination of Chlorobenzenes in Vapor-Phase on Pd-Containing Catalysts. International Workshop on Hazardous Halo-aromatic Pollutants: Detoxication and Analysis Venice – Ca' Foscari University, Aula Magna, Ca' Dolfin 14-16 May 2002 / E.V.Golubina, E.Slokteva, E.N.Doligova etc. // http://helios.unive.it/inca/pdf_a/Collection_%20Abstracts.pdf. – 2002. – Авт.
39. *Шеленчиков, А.А.* Загрязнения окружающей среды полихлорированными дибензо-п-дioxинами и дioxиноподобными веществами / А.А.Шеленчиков // <http://www.dioxin.ru/history/dioxin-info.htm>. – 2005. – Май.
40. *Ameud, L.J.* Critical evaluation of PCB remediation technologies / L.J.Ameud, P.B.Lederman // *Environ. Progr.* – 1992. – Vol. 11. – №3. – P. 173-177. – Реф. в: РЖХХим / ВИНИТИ. – 1995. – 10И599.
41. Photolytic method for destruction of dioxins in liquid laboratory waste and identification of the photoproducts from 2,3,7,8-TCDD / A.D.Konstantinov, A.M.Johnston, B.J.Cox etc. // *Environmental Science and Technology*. – 2000. – Vol. 34. – №1. – P. 143-148.
42. *Borwitzky, H.* Reduction of Dioxin concentrations on contaminated surfaces / H.Borwitzky, K.-W.Schramm // *Chemosphere*. – 1991. – Vol. 22. – №5-6. – P. 485-493.

43. *Molekopt, N.* Verfahren zur Entfernung von Dioxin- und Furanverbindungen aus Gasgemischen: Forderung 4028964 BRD, МКИ В 01 D 53/34, В 01 D 53/14 / N.Molekopt, F.Marold, Linde AG. – Me 4028964/8; Erklärt 12.9.90; Veröffentlicht 19.3.92. – Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. – 1995. – 3И639П.
44. *Hochreaktive Reagenten und Zusammensetzungen für die Abgas- und Abwasserreinigung, ihre Herstellung und Verwendung: Forderung 4034417 BRD, МКИ В 01 J 20/04, В 01 J 20/12 / G.Schuster, Walhalla Kalk Entwicklungs- und Vertriebsgesellschaft GmbH. – №4034417/7; Erklärt 29.10.90; Veröffentlicht 30.4.92. – Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. – 1995. – 6И457П.*
45. Thermal behavior of PAH-s, hexachlorobenzene and PCDDs/PCDFs adsorbed on lignite coke from flue-gas cleaning in municipal waste incinerators: [Pap.] 8th Symp. Separ. Sci. and Technol. Energy Appl. Gailburg, Tenn., Oct. 24-28, 1993 / G.Modolo, B.G.Brodda, S.Dix, G.Linse // Separ. Sci. and Technol. – 1995. – Vol. 30. – №7-9. – P. 1269-1287. – Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. – 1995. – 20И418.
46. Wavelength – dependence of photodegradation of tetrachlorodibenzo-p-dioxins / Koshioka Mosaji, Yamada Tadao, Kannazawa Jun, Murai Toshimbu // J.Pestic. Sci. – 1989. – Vol. 14. – №2. – P. 181-187. – Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. – 1990. – 20271.
47. Photodegradation products of tetrachlorodibenzo-p-dioxins under xenon lamp irradiation / Koshioka Mosaji, Yamada Tadao, Kannazawa Jun, Murai Toshimbu // J. Pestic. Sci. – 1989. – Vol. 14. – №2. – P. 175-177. – Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. – 1990. – 20270.
48. Quantum yields of the photodegradation of 1,2,3,4-, 1,3,6,8- and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxins and their half-life periods / Koshioka Mosaji, Yamada Tadao, Kannazawa Jun, Murai Toshimbu // J. Pestic. Sci. – 1989. – Vol. 15. – №1. – P. 39-45. – Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. – 1990. – 19Б413.
49. *Rane, P.* Ultraviolet assisted Fenton system for the destruction of organic material / P.Rane, R.L.Shelton // RECOD'94: 4th Int. Conf. Nucl. Fuel Re-process and Waste Manag. London, 24-28 Apr., 1994. Proc. Vol. 3. – London, 1994. – P. var. pag. – Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. – 1995. – 15 И414.
50. Photodechlorination of chlorobiphenyls by sodium methyl silicate / Jalal Hawari, Jacek Tronczynski, Atila Demeter etc. // Chemosphere. – 1991. – Vol. 22. – №1-2. – P. 189-199.
51. *Friesen, K.J.* Aquatic Photodegradation of Polychlorinated Dibenzofurans: Rates and Photoproduct Analysis / K.J.Friesen, M.M.Foga, M.D.Loeuwen // Environmental Science & Technology. – 1996. – Vol. 30. – №8. – P. 2504-2510.
52. Reductive pathways in the photochemistry of halophenols in organized media and in organic solvents: International Workshop on Hazardous Halogenated Pollutants: Detoxication and Analysis Venice – Ca' Foscari University, Aula Magna, Ca' Dolfin 14-16 May 2002. / M.Fagnoli, A.Albini, P.Bortolus, S.Monti // http://helios.unive.it/inca/pdf_a/Collection_2002Abstracts.pdf. – 2002. – Авт.
53. *Занавескин, Л.Н.* Полихлоробифенилы: проблемы загрязнения окружающей среды и технологические методы обезвреживания / Л.Н.Занавескин, В.А.Аверьянов // Успехи химии. – 1998. – Т. 67. – №8. – С. 788-800.
54. *Arbon, R.E.* γ -Ray destruction of individual PCB congeners in neutral 2-propanol / R.E.Arbon, B.J.Mitcher // Environ. Sci. and Technol. – 1994. – Vol. 28. – №12. – P. 2191-2196. – Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. – 1995. – 20 И419.

55. *Glatzmaier, G.C.* Comparison of laboratory and field experiments for the destruction of tetrachlorodibenzo-p-dioxin using concentrated solar energy / G.C.Glatzmaier, J.L.Graham, B.Dellinger // Proc. 25th Intersoc. Energy Convents. Eng. Conf., Reno, Nev., Aug. 12-17, 1990. IECEC-90, Vol. 6. – NY. – 1990. – P. 256-261. – Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. – 1992. – 3И789.
56. *Arthur, M.F.* 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin: aspects of its important properties and its potential biodegradation in soils / M.F.Arthur, J.L.Frea // Journal of the Environmental Quality. – 1989. – Vol. 18. – №1. – P. 1-11.
57. *Matsumura, F.* Studies on the bioaccumulation and microbial degradation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin / F.Matsumura, J.H.Benezet // Environmental Health Perspectives. – 1973. – Vol. 5. – №3. – P. 253-258.
58. Oxidation of persistent environmental pollutants by a white rot fungus / J.A.Bumpus, M.Tten, D.Wright, S.D.Aust // Science. – 1985. – Vol. 228. – P. 1434-1436.
59. Degradation of PCDDs/PCDFs by ligninolytic fungus *Phanerochaete sortida* TK-624 / S.Takada, M.Nakamura, T.Matsueda etc. // Organohalogen Compounds. – 1994. – Vol. 20. – P. 195-198.
60. *Abrahamowicz, D.A.* Aerobic and Anaerobic PCB Biodegradation in the Environment / D.A.Abrahamowicz // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1995. – Vol. 103. – Suppl. 5. – P. 97-99.
61. *Bunge, M.* Regiospecific dechlorination of spiked tetra- and trichlorodibenzo-p-dioxins by anaerobic bacteria from PCDD/F-contaminated Spittelwasser sediments / M.Bunge, H.Ballerstedt, U.Lechner // Chemosphere. – 2001. – Vol. 43. – №4-7. – P. 675-681.
62. *Саленьких, А.В.* Микробиологическая дегградация полихлоробифенилов и полихлорбензольных кислот / А.В.Саленьких, Г.М.Лещкина, И.И.Старовойтов // Витогеннол. защиты окруж. среды: Тез. докл. конф. Пушкино, 18-19 окт., 1994. – Пушкино, 1994. – С. 6-7. – Реф. в: РЖХим / ВИНИТИ. – 1995. – 15И421.
63. *Kensuke Furukawa.* Biochemistry and Genetics of PCB Metabolism / Kensuke Furukawa, Nobutada Kimura // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1995. – Vol. 103. – Suppl. 5. – P. 21-23.

Глава 5. АНАЛИТИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КСЕНОБИОТИКОВ ТИПА ПХД/ПХДФ

В настоящее время количественное и качественное определение полигалогенированных диоксинов, дибензофуранов и бифенилов в объектах окружающей природной среды и технических продуктах почти целиком нацелено на использование хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения, в качестве наиболее мощного метода для определения следов супертоксиантов, а также ГХ-МС/МС [1-4]. Разработанная методика EPA 8280B для анализа ПХД/ПХДФ в пробах окружающей природной среды ориентирована на использование капиллярной ГХ/МС низкого разрешения, а методика EPA 8290A основана на применении капиллярной ГХ/МС высокого разрешения [5]. Разумеется, что стоимость анализа большого числа проб из окружающей среды в этом случае становится непомерно высока [6]. Методика анализа ПХБ EPA 8082A предлагает несколько более дешевый и доступный вариант – капиллярную газовую хроматографию с электронно-захватным детектором. Следует особо подчеркнуть, что анализ реальных объектов на ПХД/ПХДФ/ПХБ не может быть осуществлен без тщательной очистки исходной смеси и отбора проб. При этом на сбор пробы уходит 3-5 дней, на предварительную очистку и подготовку к анализу – от 3-х до 6 недель [7]. Обычно на полный анализ смесей ПХД/ПХДФ/ПХБ и родственных соединений из проб окружающей природной среды затрачивается до 3-х месяцев. При этом методика предварительной очистки проб зависит, в свою очередь, от происхождения проб, содержания анализируемых ксенобиотиков и параметров аналитической системы [8]. Анализ пробы начинается с экстракции интересующих компонентов подходящими растворителями, затем следуют манипуляции по разделению и далее уже приступают непосредственно к хромато-масс-спектрометрическому анализу вещества или же возможному использованию жидкостной хроматографии высокого давления для определения ПХД/ПХДФ/ПХБ. Для определения ПХД/ПХДФ в образцах, содержащих значительное количество токсикантов в рамках высокоэффективной ГЖХ, наиболее достоверные и точные результаты получаются в случае применения пламенно-ионизационного детектирования или детектора электронного захвата [11].

Более подробно вопросы газохроматографического и хромато-масс-спектрометрического определения ПХД/ПХДФ/ПХБ в пробах различного происхождения обсуждаются в литературе [12-15]. Сами методики EPA для анализа ПХД/ПХДФ/ПХБ и прочих ксенобиотиков можно найти в интернете [16-17].

Здесь нам бы хотелось остановиться на средствах оценки экологического риска в окружающей природной среде, пригодных для массового анализа токсикантов, не требующих дорогого аналитического оборудования, меченых стандартов и значительных затрат времени. Поиск новых массовых методов анализа для диоксиноподобных токсикантов привел к двум, на наш взгляд, весьма интересным разработкам. Первый метод основан на том, что культура клеток со встроенным геном люциферазы начинает люминесцировать в присутствии веществ, способных связываться с Ah-рецептором, а второй подход реализован на способности ПХД к протонизации и образованию ионных ассоциатов с анионами переходных металлов V-VII-групп, в системе двух сопряженных несмешивающихся фаз. Прежде чем заняться более подробным изложением вышеприведенных подходов исследования, сначала хотелось бы разграничить использование этих методов. Не секрет что стоимость одного анализа на диоксиноподобные токсиканты колеблется около 1000\$ США. При этом, как минимум, требуется хромато-масс-спектрометр высокого разрешения или, на худой конец, газовый хроматограф с капиллярной колонкой и электронно-захватным детектором, а также в обоих случаях необходимы отнюдь не дешевые стандарты, очень длительная процедура пробоподготовки и квалифицированный персонал.

Высокая стоимость лабораторного оборудования и сложность анализа ничтожно малых концентраций химических соединений привели с начала 1960-х годов к появлению первых методик анализа, основанных на биосенсорах. Первой разработанной методикой анализа химических соединений являлось использование иммобилизованных ферментов на кислородных электродах. Появление в 1970-х годах компактного газохроматографического оборудования, снабженного селективными детекторами, и сочетание с масс-спектрометрией, составило основу приборного парка аналитических лабораторий. С 1980-х годов намечилось тенденция все более широкого внедрения биосенсоров для экспресс-анализа объектов окружающей среды. Биосенсоры оказывают весьма удобный материал для определения загрязнителей окружающей природной среды в различных матрицах, например, в почве, грунтовых водах, сыровотке крови. Некоторые биосенсоры оказываются вполне пригодными для определения загрязняющих веществ в органических растворителях, например, в метаноле или ацетонитриле, а также для использования *in situ* для мониторинга загрязняющих органических материалов или в технологических процессах, где присутствуют

смеси опасных органических соединений. Рабочие методики могут быть разработаны на основе большого круга иммуноактивных химических соединений или могут быть основаны на генетически модифицированных микроорганизмах [18].

Идея использования биосенсоров для контроля эмиссии ксенобиотиков в окружающей природной среде основывается на способности загрязнителей взаимодействовать с биологическими системами с высокой степенью специфичности, присущей ферментным системам [19-21].

Собственно биосенсор изготавливается из биологически чувствительного элемента, который, в свою очередь, связывается с сигнальным переносчиком. В качестве чувствительного элемента могут выступать фермент, антигела, молекула ДНК, или же непосредственно микроорганизмы [22]. В роли сигнального переносчика могут быть электрохимические, оптические или же акустические устройства. Электрохимические переносчики в процессе функционирования аналитической системы переводят измерения в виде напряжения или силы тока.

Оптические переносчики работают на флуоресценции, абсорбции или отражении. И, наконец, акустические переносчики измеряют частотные характеристики, исходя из массы, связанной с поверхностью. Одной из характеристик биосенсоров, которая выделяет их среди других биоаналитических методов, является то что, следы анализируемых компонентов или каталитических продуктов могут быть непосредственно и моментально измерены. Для биосенсоров, основанных на антигелах, анализ следов соединений и неметеных антигел и каталитических продуктов может быть проведен непосредственно за один прием, в то время как большинство иммунохимических методов представляет собой сложный многостадийный процесс.

Стремление к повышению экспрессности методов определения, а также к снижению стоимости анализа привело к сочетанию довольно простых методов анализа, например, с использованием биомаркеров со сложными инструментальными методами. Суть этого подхода довольно проста: анализы проб окружающей среды ведутся с привлечением усилий лабораторий двух уровней, причем лаборатория первого уровня использует тесирование на CALUX®-системе или фотометрическое определение диоксинов, а лаборатория второго уровня включает хромато-масс-спектрометрию высокого разрешения. Цель лабораторий первого уровня: дать количественную оценку уровня загрязнения и его опасность, а дальше собственно решать лабораториям второго уровня – надо ли проводить более дорогостоящий анализ или нет.

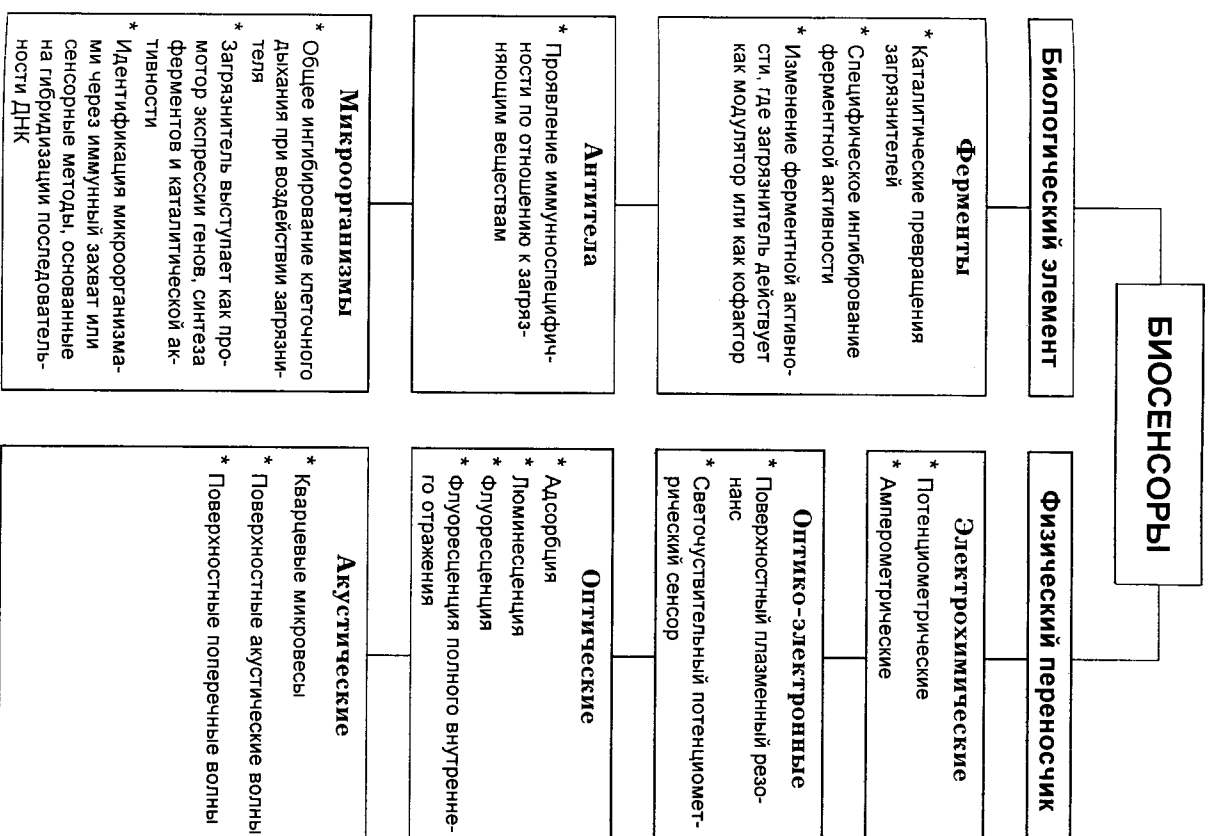


Рис. 5.1. Структура биосенсоров: характеристика биологически-чувствительных элементов и их физических переносчиков [18]

Идея, которая привела к созданию в Калифорнийском университете CALUX®-системы, а также ряда аналогичных систем, заключалась в разработке линии рекомбинантных клеток с встроеным геном люциферазы светлячка [23]. При наличии диоксиноподобных соединений культура клеток начинает люминесцировать. В таких рекомбинантных клетках имеется некоторая последовательность ДНК, называемая DRE (dioxin-responsive element). DRE служит связывающим участком для активирующегося диоксиноподобными соединениями углеводородного рецептора, который, в свою очередь, является медиатором токсических эффектов диоксинов. Таким образом, культура клеток, подверженная действию субстратов Ah-рецептора, способствует его активации, что далее приводит к экспрессии гена люциферазы через DRE. Люцифераза, в свою очередь, может быть обнаружена довольно легко, поскольку излучает свет.

Относительно несложное лабораторное оборудование позволяет проводить мониторинг объектов окружающей среды с производительностью анализа около сотни проб в неделю. Те пробы, которые люминесцируют, подвергаются более тщательному анализу [24]. В стандартной методике EPA 4425 используется аналогичная система, основанная на индукции соединениями типа ПХД/ПХДФ пихтохромов семейства P450. Таким свойством обладают планарные соединения, например, полихлорированные дибензо-*n*-диоксины, полихлорированные дибензофураны, копланарные полихлорированные бифенилы, полициклические ароматические углеводороды [25]. Методика EPA 4020 была разработана для иммуносенсорного определения планарных ПХБ в пробах окружающей природной среды [26]. Причем, специфичность данного подхода зависит от способности ксенобиотиков вызывать индукцию пихтохромов семейства P450, т.е. соединения должны обладать высоким родством к арилуглеводородному рецептору [27].

Методика скрининга на основе CALUX®-системы позволяет обнаруживать наличие такого рода соединений в объектах окружающей природной среды: в почве, воде, осадках, тканях, при экстракции ксенобиотиков органическими растворителями. В качестве растворителей можно с успехом использовать такие, как ацетон, хлористый метилен, гексан, метанол, изооктан и ДМСО.

Метод отличается довольно высокой избирательностью, так что добавление имитаторов ксенобиотиков не вызывает индукции люциферазы.

Индукция P450 в ответ на воздействие 1нг/мл ТХДД

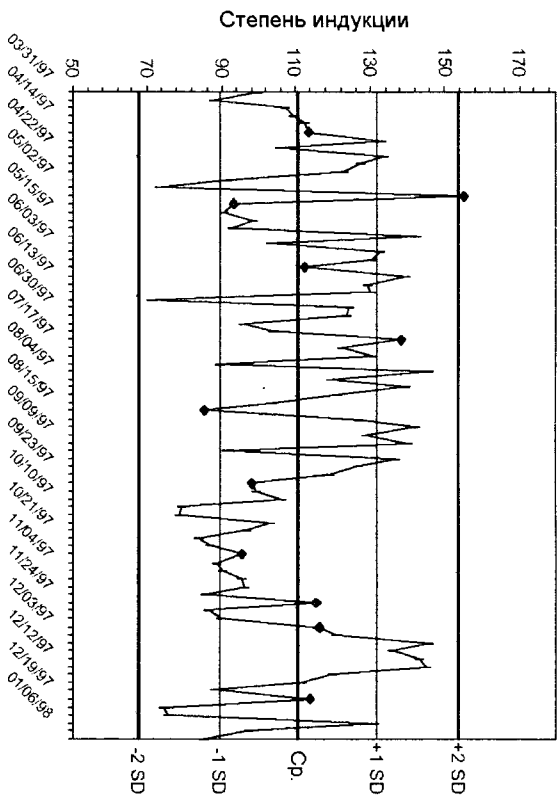


Рис. 5.2. Степень индукции P450 при воздействии ТХДД [27]

Для получения более достоверных результатов параллельно проводят холостой опыт, результаты которого используются для вычитания фона. Причем, величина индукции может быть пересчитана в единицах фактора эквивалентной токсичности (ТЕQ) для ПХД/ПХДФ/ПХБ или бен[а]пиреновый эквивалент (Ba[Peq]) для полициклических ароматических углеводородов.

Этот метод может быть использован для оценки концентраций копланарных ПХБ или полициклических ароматических углеводородов в диапазоне от 0,1 до свыше 100 мг/кг. Кроме того, возможно определение их присутствия в экстрактах в диапазоне концентраций от 100 нг/кг до свыше 1 мг/кг. Для повышения чувствительности применяется экстракция образца массой 40 г подходящим растворителем, после чего экстракт улавливается до 1 мл. Далее анализируют образец в рабочем растворе объемом 20 мл, содержащем до одного миллиона клеток, выращенных при добавлении 2 мл питательной среды. Чувствительность данной методики приблизительно в 25 раз выше для проб воды. Так что предел обнаружения при объеме пробы воды,

равном 1 л составляет для полициклических ароматических соединений и полихлорированных бифенилов от 4 мкг/л до 4 мкг/л, а для ПХД/ПХДФ – от 4 нг/л до 40 мкг/л. Следует отметить, что в данной методике имеются различные максимальные периоды индукции для ПАУ и ПХД/ПХДФ, соответственно 6 и 16 часов. Это позволяет дифференцировать ПХД/ПХДФ/ПХБ и ПАУ.

В основе фотометрического определения полихлорированных/полибромированных дибензо-*n*-диоксидов, как уже было сказано выше, используется принцип протонизации и образования ионных ассоциатов. Протонированные дибензо-*n*-диоксиды, будучи гидрофобными катионными противоионами, позволяют экстрагировать анионы переходных металлов V-VII групп в виде ионных ассоциатов в органическом растворителе. Фотометрическое определение количества анионов, перешедших в органическую фазу после комплексообразования и последующей экстракции, позволяет найти суммарную концентрацию ПХД. В качестве стандарта используется в основном 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*n*-диоксин, причем лучшие результаты были получены с хромат-ионами в системе *n*-гексан-серная кислота [28]. При этом наблюдается неплохое согласование данных, полученных при ГХ/МС образцов и фотометрическим методом, что позволяет использовать последний для массового анализа проб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мониторинг ксенобиотиков в окружающей природной среде является важной составляющей мероприятий по защите окружающей среды и оценке экологического риска. К сожалению, высокая стоимость аналитического оборудования и проведения анализа проб из окружающей среды на ПХД/ПХДФ/ПХБ не дает возможности осуществлять в России полномасштабный контроль за их эмиссией. Кроме того, в России не выпускаются как хромато-масс-спектрометрические системы высокого разрешения надлежащего уровня, способные решать очень сложные аналитические задачи, так и биосенсоры, пригодные для массового анализа.

Использование биосенсоров и фотометрии позволяет обеспечить массовый анализ проб из окружающей среды на уровне нг/кг. Таким образом, сочетание массовых методов анализа с более дорогими и менее доступными ГХ/МС позволяет эффективнее осуществлять мониторинг объектов окружающей среды на предмет экологического риска.

1. Grabic, R. Optimization of a GC-MS/MS method for the Analysis of PCDDs and PCDFs in Human and Fish Tissue / R.Grabic, J.Novak, V.Pasakova // Journal of High Resolution Chromatography. – 2000. – Vol. 23. – P. 595-599.
2. Current Awareness // Journal of Mass Spectrometry. – 2001. – Vol. 36. – №9. – P. 690-697.
3. Current Awareness // Journal of Mass Spectrometry. – 2000. – Vol. 36. – №6. – P. 1076-1082.
4. Current Awareness // Journal of Mass Spectrometry. – 2001. – Vol. 35. – №4. – P. 577-584.
5. <http://www.era.gov/eraoswer/hazwaste/test/pdfs/chartier2.pdf>. – 2003. – Авт.
6. Natscher, R. Analytik der Polychlorirdibenzoioxine und Furan. Eine Aufgabe nur für Spezialisten / R.Natscher // Umwelt. – 1986. – №5. – S. 398-400.
7. Gullett, B. Chlorinated Dioxin and Furan Formation, Control and Monitoring / B.Gullett, R.Seeker // <http://www.eq.state.ut.us/EGAIR/PERMITS/wes/Research97.pdf>. – Авт.
8. Clement, R.E. Comparison of instrumental methods for chlorinated dibenzodioxin (CDD) determination – interim results of a round – robin study involving GC-MS, MS-MS, and high resolution MS / R.E.Clement, B.Bobbie, V.Taglicht // Chemosphere. – 1986. – Vol. 15. – P. 1147-1156.
9. Analytical procedures to assay environmental samples for PCDD/PCDF, PAH, PCB, chlorobenzenes (CB) and chlorophenols (CP) / C.Cuiu, K.Nalman, K.Li etc. // Chemosphere. – 1986. – №9-12. – P. 1091-1098.
10. Svetev, M. HPLC and heart cutting techniques of polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated dibenzodioxins / M.Svetev, K.Ballschmitter // Chemosphere. – 1986. – Vol. 15. – №9-12. – P. 1123-1126.
11. Tong, H.Y. Comparison of quantitation of polychlorinated dibenzodioxins and polychlorinated dibenzofurans in complex environmental samples by high resolution gas chromatography with flame ionization, electron capture and mass spectrometric detection / H.Y.Tong, F.W.Katasek // Chemosphere. – 1986. – Vol. 15. – №9-12. – P. 1141-1146.
12. Прокофьев, А.К. Определение полихлорированных дибензо-*n*-диоксидов, дибензофуранов, бифенилов и хлорсодержащих пестицидов в объектах окружающей среды / А.К.Прокофьев // Успехи химии. – 1990. – Т. 59. – №11. – С. 1799-1817.
13. Гудасов, Б.В. Газохроматографическая и хромато-масс-спектрометрическая идентификация галогенодержащих органических соединений / Б.В.Гудасов, И.Г.Зенкевич, А.А.Годин // Успехи химии. – 1989. – Т. 58. – №9. – С. 1409-1428.
14. Федоров, Л.А. Диоксины: химико-аналитические аспекты проблемы / Л.А.Федоров, Б.Ф.Мисоев // Успехи химии. – 1990. – Т. 59. – №11. – С. 1818-1866.
15. Майстренко, В.Н. Эколого-аналитический мониторинг супертоксикантов / В.Н.Майстренко, Р.З.Хамитов, Г.К.Будников. – М.: Химия, 1996. – 319 с.

16. EPA Methods // <http://134.67.104.12/html/emic/cftrprom.htm> - 2002. - Авт.
17. EPA Methods // <http://www.epa.gov/epaoswer/hazwaste/test/pdfs/> - 2002. - Авт.
18. Rogers, K. R. Environmental Biosensors. A Status Report / K.R.Rogers, C.L.Gerlach // Environmental Science and Technology. New and Research Notes. - 1996. - Vol. 30. - №11. - P. 486A - 491A.
19. Zhou, X.C. High sensitivity microgravimetric biosensor for qualitative and quantitative diagnostic detection of polychlorinated dibenzo-p-dioxins / X.C.Zhou, L.Cao // Analyst. - 2001. - Vol. 126. - №1. - P. 71-78.
20. Application of the new C18 SpeedisksTM to the analysis of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in water and effluent samples / E.Pujadas, J.Diaz-Ferrero, R.Marti etc. // Chemosphere. - 2001. - Vol. 43. - №4-7. - P. 449-454.
21. A new enzyme immunoassay for PCDD/F TEQ screening in environmental samples: Comparison to micro-EROD assay and to chemical analysis / W.Li, Z.W.Wu, R.B.Barbata etc. // Chemosphere. - 1999. - Vol. 38. - №14. - P. 3313-3318.
22. Ермозин, Г.А. Биосенсоры для определения ингибиторов ферментов в окружающей среде / Г.А.Ермозин, Г.Р.Буяников, Е.Б.Никольская // Успехи химии. - 1999. - Т. 68. - №12. - С. 1142-1167.
23. Analysis of brominated flame retardants and brominated dibenzodioxins and biphenyls for Ah receptor activation using the CALUX[®] bioassay / D.J.Brown, Ise Van Overmeire, I.Goeyens etc. // <http://www.dioxins.com/pdfs/Microsoft%20Word%20-%20Brominated.pdf> - 2002. - Авт.
24. An enlightened approach to screening for dioxins / Environews. Forum // Environmental Health Perspectives. - 1997. - Vol. 105. - №11. - P. 1176-1177.
25. Method 4425. Screening Extracts of Environmental Samples for Planar Organic Compounds (PAHs, PCBs, PCDDs/PCDFs) by a Reporter Gene on a Human Cell Line // <http://www.epa.gov/epaoswer/hazwaste/test/pdfs/4425.pdf> - 2002. - Авт.
26. Organic analytes // <http://www.epa.gov/epaoswer/hazwaste/test/pdfs/chapter4.pdf> - 2002. - Авт.
27. Comparison of Two Cell-Based Assays for Screening Dioxin and Dioxin-Like Compounds in Sediments // <http://www.wesatnyml/el/dots/doi/technote.html> - 2002. - Авт.
28. Фотометрическое определение полихлорированных дифенол-п-диоксинов / А.Д.Кулинич, Е.В.Кучинский, И.П.Полынов и др. // Докл. Академии наук. - 1994. - Т. 335. - №3. - С. 326-328.

Глава 6. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СУПЕРЭКОТОКСИКАНТОВ В ЖИВОТНЫХ И РАСТИТЕЛЬНЫХ ТКАНЯХ И В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Информация о путях переноса экотоксикантов от источника эмиссии к организму и последующих перемещениях внутри вида имеет принципиальное значение. Из загрязнителей, поступающих в окружающую среду, особенно опасны те, которые отличаются устойчивостью к разложению и биологической усвояемостью. Загрязнители широко распространяются в неживой природе морскими течениями и воздушными потоками, они могут переноситься от одной особи к другой, в частности, от жертвы к хищнику по трофической цепи (рис. 6.1). В этом случае наблюдается биоусиление - повышение концентрации на верхних уровнях цепи. Передача от матери к потомству может происходить через плаценту у млекопитающих и через яйцо у земноводных и птиц. Наиболее пагубные негативные эффекты загрязнителей состоят в снижении продуктивности растений и нарушении мышечной, нервной, иммунной репродуктивной функций животных.

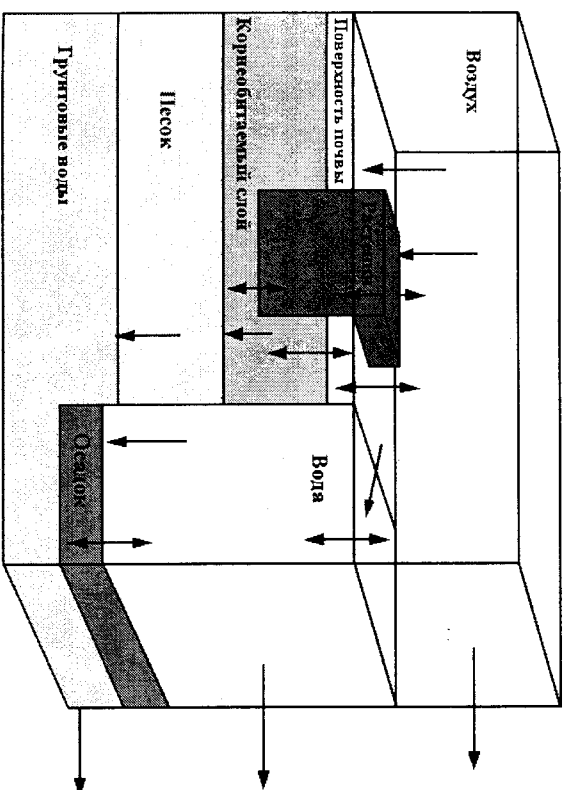


Рис. 6.1. Перенос ксенобiotиков типа диоксинов в окружающей среде [1]

В связи с этим мы сочли целесообразным охарактеризовать движение загрязнителей в различных средах от источника к возможному объекту ущерба от воздействия.

6.1. Общее уравнение воздействия

В общем случае воздействие загрязнителей на объекты живой природы описывается общим уравнением воздействия:

$$E = \frac{1}{T} \sum C_{ijk} \cdot t_k,$$

где E – воздействующая концентрация;

T – полное время, за которое должно протекать выравнивание концентрации между различными микросредами;

C_{ijk} – концентрация загрязнителя в микросреде k , которая связана с окружающей природной средой i через путь j ;

t_k – время, в течение которого рецептор контактирует с микросредой k .

При этом среднюю ежедневную дозу воздействия можно найти с помощью следующего уравнения:

$$ADD = C_{Env} \times \left[\frac{C_{Exp}}{C_{Env}} \times \frac{CR}{BW} \times \frac{EF \cdot ED}{AT} \right],$$

где ADD – средняя ежедневная доза, мг/кг·день;

C_{Env} – концентрация загрязнителя в окружающей природной среде, кг/кг;

C_{Exp}/C_{Env} – отношение между воздействующей концентрацией и концентрацией загрязнителя в окружающей среде;

CR/BW – контактная скорость на единицу веса тела, мг/кг·день;

$(EF \cdot ED)/AT$ – отношение частоты воздействия и продолжительности воздействия к усредненному времени существования объекта.

Данное уравнение применимо к любому пути воздействия [1].

6.2. Перенос загрязнителей в атмосфере

Цикл загрязнения характеризуется переносом химических загрязнителей от источников в объекты живой и неживой природы. Перенос осуществляется через атмосферу (с ветром и тепло-массообменом), воду и почву. Ветром переносятся все загрязнители, попадающие в атмосферу из дымовых труб и прочих источников. При этом газообразные загрязнители будут разноситься на большие расстояния, в то время как тяжелые частицы осаждаются вблизи источника выбросов. Разбавление выбросов не решает проблемы отхлдов, поскольку рано или поздно загрязнители окажутся на земной поверхности в сухом или влажном виде. Как было сказано выше, крупные частицы осаждаются неподалеку от источников выбросов, а мелкие частицы, пары и газы переносятся воздушными массами на большие расстояния и выпадают на поверхность Земли. Возможно вымывание химических загрязнителей с осадками или раставление в каплях облаков и попадание в объекты живой и неживой природы в виде осадков – дождя или снега. Скорость переноса загрязнителей зависит от метеорологических условий – скорости и направления ветра. Кроме того, важна такая характеристика, как время пребывания загрязнителей. Так что расстояние, на которое переносятся загрязнители, определяется произведением времени пребывания загрязнителя в атмосфере на скорость его переноса. При этом следует учитывать высоту источника выбросов над местностью, а также температуру и давление. В условиях низкого давления с увеличением высоты происходит понижение температуры воздуха. При этом с поверхности земли до высоты 10-11 км градиент температуры оценивается на уровне 1°C/100 м, а загрязнители равномерно рассеиваются по вертикали и хорошо перемешиваются с воздушными массами. В области высокого давления часто наблюдается инверсия температуры. Так, холодный воздух ниже слоя инверсии препятствует развитию восходящих движений и турбулентности, что, собственно, мешает вертикальному рассеиванию загрязнителей.

При переносе загрязнителей по воздуху имеется не только линейный перенос – загрязнители способны рассеиваться по горизонту перпендикулярно к направлению ветра. Так, в 100 км от источника выбросов шлейф занимает сектор 10-20° круга с источником в центре, а концентрации загрязнители уменьшаются при удалении от осевой линии [2].

Кроме того, надо учитывать такой фактор, как способность к трансформации, т.е. стабильность загрязнителей в атмосфере.

Перенос ПХД/ПХДФ и родственных соединений в атмосфере является одним из основных видов их распространения от источников в окружающую природную среду (рис. 6.2).

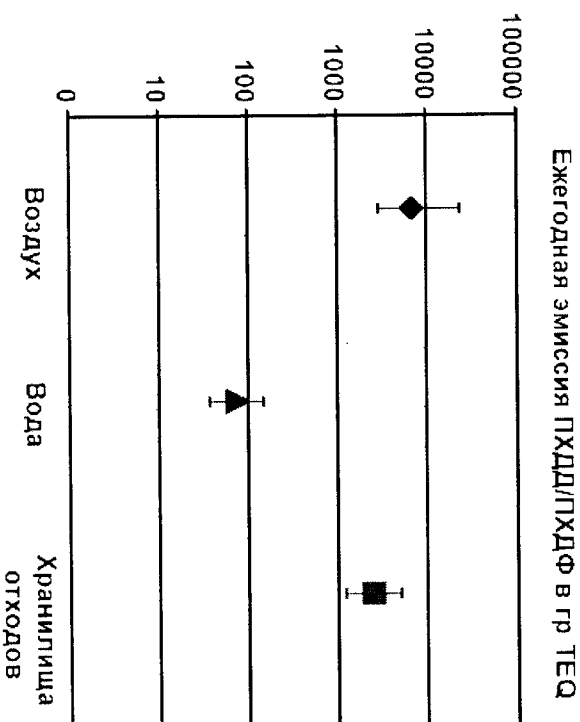


Рис. 6.2. Ежегодная эмиссия ПХД/ПХДФ в США с различными средами в гр. ТЕО [1]

При этом средняя концентрация загрязнителя в пространстве, ограниченном модельным циклом, имеющим объем V_w , и общими эквивалентными источниками загрязнения S'_a , моль/день, определяется как:

$$C_{\text{ср}} = N_a / V_a = \frac{c \cdot S'_a}{\text{Площадь} \times V_w},$$

где c – безразмерная константа пропорциональности;

Площадь – площадь рассматриваемого модельного объекта;

V_w – средняя скорость ветра в м/день.

Распределение из атмосферы на модельную поверхность об-наруживает корреляцию с коэффициентом распределения ок-танол-воздух K_{OA} устойчивых загрязнителей, который, в свою очередь, определяется экспериментально [3] или же может быть вычислен по формуле:

$$K_{OA} = K_{OW} \cdot RT / H,$$

где K_{OW} – коэффициент распределения октанол-вода;

R – универсальная газовая постоянная;

T – температура, °K;

H – постоянная Генри [4].

6.3. Перенос загрязнителей с водой

Как правило, ксенобиотики типа диоксина являются очень устойчивыми соединениями, они почти нерастворимы в воде, но, являясь липофильными химическими соединениями, растворяются в жирах и растворителях жиров. При этом токсиканты имеют свойство аккумулироваться в объектах биосферы и передаваться по пищевым цепям. Далее эти токсиканты сохраняются в фекалиях, опавших листьях и скелетах животных, а часть из них попадает в водные экосистемы. Обычно в таких водоемах основная масса ксенобиотиков присутствует в виде донных отложений [5-6]. Кроме того, высокие концентрации загрязняющих веществ обнаруживаются на границе раздела двух фаз – воды и воздуха. Ситуация здесь усугубляется тем, что большинство водоемов загрязнены поверхностно-активными веществами, которые способны организовывать мономолекулярный слой, состоящий из ориентированных молекул ПАВ, и тем самым создавать высокую концентрацию ксенобиотиков на границе раздела фаз – воздуха и воды.

Перенос загрязнителей на большие расстояния в донных отложениях протекает куда медленнее, чем в атмосфере. В основном токсиканты движутся в вертикальном направлении в толщу воды, а горизонтальная миграция выражена значительно слабее.

При этом основная масса токсикантов в глобальном масштабе поступает из осаждающихся частиц из атмосферы [7-8], а некоторая часть поступает с бытовыми и промышленными стоковыми водами, причем основная масса ПХД/ПХДФ адсорбирована на твердых частицах. Наличие мощных источников выбросов стоковых вод, а также несовершенство очистных сооружений превращают сточные воды в главный источник поступления диоксиноподобных и прочих токсикантов в водные экосистемы.

6.4. Перенос загрязнителей с почвой

Из атмосферы, преимущественно в адсорбированном виде, а также с выпадающими осадками полигадогенированные ксенобиотики попадают на верхний слой почвы, распределяясь при этом среди органического вещества. На концентрацию ксенобиотиков в почве влияет не только их содержание в воздухе и воде, но и такие факторы, как способность к биодegradации, летучесть и способность связываться с органическими соединениями почвы и отложениями. Период полураспада ПХДД/ПХДФ в почве оценивается по разным данным от одного года до 20-100 лет [9-10]. При этом основные исследования ведутся в рамках понимания процессов связывания липофильных ксенобиотиков в объектах окружающей природной среды и способов в дальнейшем продвигаться по трофической цепи.

Вертикальная миграция ксенобиотиков зависит от климата и характера почвы. Например, в тропическом климате происходит интенсивное вымывание токсикантов, ксенобиотики вымываются грунтовыми водами, накапливаясь при этом в морских, озерных и речных донных отложениях [11].

Токсиканты поступают в почву не только с осадками из атмосферы, но и с гербицидами, пестицидами, а также со сточными водами, которые применяются для улучшения качества сельскохозяйственных почв. Эта установившаяся практика обработки почвы привела к увеличению уровней ПХДД/Ф и к их накоплению в почве сельскохозяйственного назначения. ПХФ широко используются в текстильной промышленности и являются одними из основных источников ПХДД/Ф. Кроме того, становится очевидным, что ПХДД/Ф могут образовываться из более простых молекул при обработке сточных вод и непосредственно в отстойе [12].

6.5. Перенос по трофической цепи

Из-за липофильных свойств токсикантов типа ПХДД/ПХДФ/ПХБ и высокой устойчивости к биодegradации они характеризуются способностью переноса по цепи питания, что является, пожалуй, основным источником токсикантов у человека. Хотя у человека возможно поступление ксенобиотиков с воздухом, адсорбцией с кожей, но эти источники представляют собой меньшую опасность. Следует заметить, что перенос токсикантов по трофической цепи более исследован для водных экосистем цепи *водоросли – планктон – рыба – водоплавающие птицы – хищные птицы*, чем для наземных цепей *воздух –*

травяоядные животные – молоко/мясо – человек, а также некоторых диких видов животных [13].

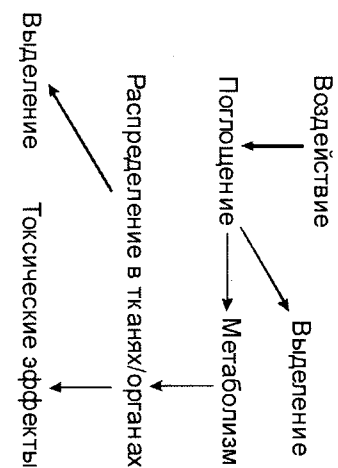


Рис. 6.3. Судьба липофильных ксенобиотиков в организме млекопитающих [14]

Адсорбция происходит довольно эффективно через ЖКТ у земных червей, рыб, травоядных животных и у человека, накапливаясь преимущественно в жировой ткани, вызывая при этом токсические эффекты (рис. 6.3). У некоторых животных, например, у лактирующих коров, значительная часть ксенобиотиков высвобождается вместе с молоком. При этом в работе [15] указывается, что содержание ПХДД/ПХДФ на пастбищах наиболее устойчивые гелта- и октахлорированные конгенеры. Кроме того, значительные концентрации ксенобиотиков передаются от матери к потомству в период внутриутробного и постнатального развития, что представляет значительную опасность как для животных видов, так и для человека.

Зависимость между потреблением и концентрацией загрязнителей в пищевых продуктах или ткани определяется так называемым фактором биопереноса (ВТФ):

$$ВТФ = \frac{C_{tissue}}{Int},$$

где C_{tissue} – концентрация загрязнителя в животной ткани, мг/кг; Int – ежедневное потребление, мг/день.

Фактор биопереноса имеет размерность (мг/кг)/(мг/день) или день/кг.

Для оценки накопления токсиканта между объектами живой природы (например, растениями, животными) и окружающей природной средой (например, водной экосистемой для рыб,

атмосферой для растений) используется фактор биоконцентрирования (BCF):

$$BCF = \frac{C_{\text{tissue}}}{C_{\text{Env}}},$$

где C_{tissue} – концентрация в растительной/животной ткани, мг/кг; C_{Env} – концентрация загрязнителя в окружающей среде мг/кг.

Как было уже упомянуто выше, транспортная характеристика вещества – коэффициент распределения октанол-вода K_{ow} коррелирует с коэффициентом биоконцентрирования довольно простой зависимостью:

$$\lg BCF = 0,76 \cdot K_{ow} - 0,23.$$

Известно, что человек может подвергаться воздействию ксенобиотиков из окружающей среды (фоновому), в результате профессиональной деятельности и в результате каких-либо несчастных случаев.

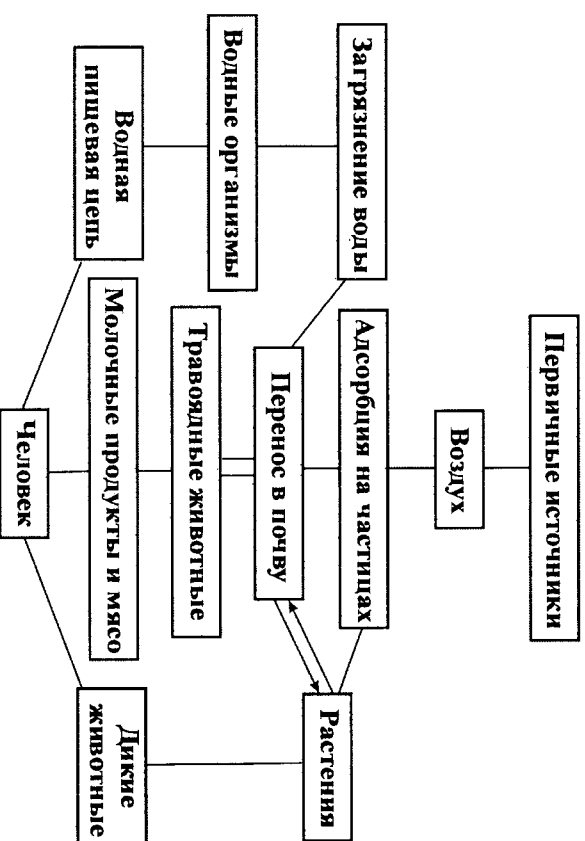


Рис. 6.4. Источники, перенос и судьба ПХДЛ/ПХДФ и родственных соединений в окружающей среде [16]

В целом же, одним из главных путей поступления диоксиноподобных ксенобиотиков является употребление их с пищевыми продуктами. Обычно более 90% ежедневно потребляемых ксенобиотиков приходится именно на пищевые продукты. Менее 10% ежедневной диоксиновой нагрузки приходится на такие пути, как ингаляция, проникновение через кожу. Так как человек является высшим звеном в цепях питания, то содержание диоксиноподобных ксенобиотиков в его тканях очень высоко (рис. 6.4). Липофильная природа этих ксенобиотиков способствует их накоплению в животных организмах, особенно в жировой ткани.

6.6. Оценка уровней воздействия ПХДЛ/Ф на человека

В США был проведен анализ 18 видов молочных, мясных и рыбных продуктов из супермаркета на содержание полихлорированных дибензо-п-диоксинов и дибензофуранов, выраженных в эквивалентах 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксина. При этом было обнаружено, что содержание диоксинов в молочных, мясных и рыбных продуктах составляет 0,04-0,7; 0,03-1,5 и 0,02-0,13 мг/кг, соответственно. Таким образом, суточное потребление диоксинов в США находится на уровне от 18 до 192 мг в пересчете на 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин, что более чем в 50 раз превышает величину безопасного уровня воздействия, рассчитанную Агентством по защите окружающей среды (EPA, США) [17].

Средняя ежедневная нагрузка ПХДЛ/ПХДФ у женщин и мужчин в Германии была оценена на уровне 54 мг I-TEQ/день (диапазон: 10-152) и 69 мг I-TEQ/день (диапазон: 19-176), причем при определении нагрузки, выраженной в мг I-TEQ/кг веса тела/в день, были получены следующие данные: 0,79 и 0,91, соответственно. Структура потребления ПХДЛ/ПХДФ через продукты питания приведена на рис. 6.5.

Помимо этого, была вычислена диоксиновая нагрузка, которую получает ребенок при потреблении 800 мл молока ежедневно, с содержанием жира 3%. В среднем ребенок весом 5 кг ежедневно получает диоксиновую нагрузку 77 мг I-TEQ/кг тела, что в 50 раз превосходит нагрузку ПХДЛ/ПХДФ на одного взрослого человека. Эти и другие аспекты, связанные с потреблением ксенобиотиков вместе с грудным молоком, рассматриваются в следующей главе.

Более обстоятельно анализ содержания ксенобиотиков в пищевых продуктах был сделан в работе [19].

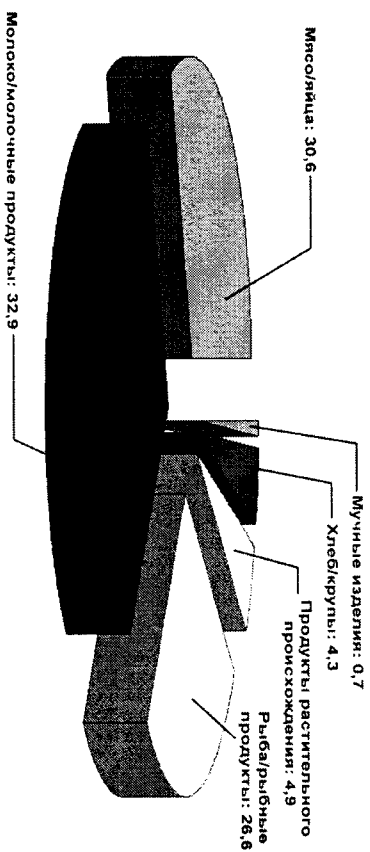


Рис. 6.5. Ежедневная нагрузка ПХДД/ПХДФ через продукты питания у населения Германии (127 мг 1-ТЕQ/день, 1,7 мг 1-ТЕQ/день/кг) [18]

Оценка диоксидной нагрузки на человека в ТЕQ [20]

Таблица 6.1

Категория населения	ТЕQ
Взрослые	0,5-2 мг/кг/день
Дети	2-14 мг/кг/день
Младенцы	3-11 мг/кг/день
Новорожденные	0,5-165 мг/кг/день
Фоновая диоксидная нагрузка по данным ЕРА	9 мг/кг

Следует отметить, что в настоящее время усилил, затраченные развитыми странами на снижение эмиссии ПХДД/ПХДФ/ПХБ в окружающей природной среде, способствовали снижению их уровня с конца 70-х – начала 80-х годов XX века. Но, тем не менее, уровни эмиссии полибромированных бифенилов и дифениловых эфиров росли по экспоненте, при одновременном снижении эмиссии ПХДД/ПХДФ [21]. ПБДЗ являются глобальными загрязнителями, что представляет опасность для здоровья человека и благополучия окружающей природной среды.

В России довольно поздно начали реализовываться программы по мониторингу и предотвращению эмиссии ПХДД/ПХДФ и родственных соединений в окружающей среде [22]. В частности в 90-е годы XX века ряд работ был выполнен Башкирским центром по защите окружающей среды [23-27] и касается анализа диоксидной ситуации в ряде регионов РФ.

Официально, по указанию Главного санитарного врача Российской Федерации, стандарты на содержание ПХДД/ПХДФ в продуктах питания составляют: в молочных продуктах – 5,2 нг/кг жира; для рыбы и рыбных продуктов: съедобной части – 0,9 нг/кг, в первой части – 88,0 нг/кг; для мяса и мясных продуктов: съедобной части – 0,9 нг/кг, в первой части – 3,3 нг/кг.

Допустимая ежедневная нагрузка ПХДД/ПХДФ в РФ составляет 10 мг/кг массы тела [28].

Сравнение среднего содержания ПХДД/ПХДФ в липидах продуктов различного происхождения, произведенных в РФ и высокоразвитых западных странах, в частности, в США, показывают явное доминирование высокохлорированных конгенов ПХДД/Ф в пробах РФ и США. В продуктах, изготовленных в различных регионах РФ, содержание ПХДД/Ф значительно меньше, чем в США, за исключением ПентаХДФ: 2,28 мг/г жира, против 0,52 мг/г жира в США.

При этом интересен тот факт, что во всей продукции различных стран доминируют наиболее высокохлорированные ОХДД и ОХДФ – которые практически не поддаются метаболизму и накапливаются преимущественно в жировой ткани. Наличие ОХДД/Ф в продуктах питания разных стран говорит о доминирующей роли высокотемпературных источников токсикантов типа диоксинов.

Исследования, проведенные в ряде регионов Российской Федерации, в частности, в больших индустриальных центрах Урала и Волги, позволяют сделать вывод о преобладающей роли металлургических, химических и коксохимических производств, а также тяжелого машиностроения в общем загрязнении высокоустойчивыми токсикантами типа диоксинов (табл. 6.2) [27].

Таблица 6.2

Концентрации ПХДД/Ф в липидной фракции крови населения больших индустриальных центров Урала и Волги

Город	1-ТЕQ, мг/г липидов
Нижний Тагил	26,6
Каменск-Уральск	24,4
Екатеринбург	59,9
Кировград	38,1
Новочебоксарск	14,6
Сыктывкар	26,4
Уфа	35,6
Стерлитамак	17
Байкалск	17
Санкт-Петербург	18
Среднее значение	27,7

Из приведенных выше данных видно, что лидерами по выбросам супертоксикантов в окружающую природную среду являются города Екатеринбург, Кировград и Уфа, где большая часть вклада в диоксиновую нагрузку приходится на промышленную зону. Изомерный состав ксенобиотиков в липидной фракции крови весьма разнообразен, причем львиную долю составляют высокохлорированные – гетта- и октахлорированные ксенобиотики, а также превагирирование вклада в общий ТЕО полихлорированных дибензофуранов над полихлорированными дибензо-п-диоксинами.

Надо заметить, что концентрация ксенобиотиков в теле человека проявляет отчетливую тенденцию к увеличению с возрастом. Анализ населения г. Уфы (Республика Башкортостан) на предмет содержания ПХД/ПХДФ в липидах крови, липидах грудного молока и жировой ткани позволил предположить следующие зависимости общего ТЕО с увеличением возраста для женщин и мужчин:

$$\text{ТЕО} (\text{нг/г}) = 4,093 \cdot \text{Возраст} + 9,697 \text{ (для мужчин);}$$

$$\text{ТЕО} (\text{нг/г}) = 1,704 \cdot \text{Возраст} + 37,394 \text{ (для женщин).}$$

Статистически значимые зависимости увеличения концентрации ПХД/Ф с возрастом были установлены для следующих изомеров:

$$1,2,3,7,8\text{-ПнХДД} (\text{нг/г}) = 0,347 \cdot \text{Возраст} + 2,973;$$

$$\text{ОХДД} (\text{нг/г}) = 0,102 \cdot \text{Возраст} + 103,0;$$

$$2,3,4,7,8\text{-ПнХДФ} (\text{нг/г}) = 0,141 \cdot \text{Возраст} + 13,603;$$

$$1,2,3,4,7,8\text{-ГкХДФ} (\text{нг/г}) = 0,138 \cdot \text{Возраст} + 8,132.$$

В настоящее время фоновые уровни супертоксикантов ПХД/Ф в окружающей среде и пищевых продуктах по РФ соответствуют уровням загрязнений в Западной Европе и Северной Америке. Высокие же уровни диоксинов в липидах крови и грудном молоке связывают с последними выбросов нефтехимической и химической промышленности [29, 30].

6.7. Курение табака и табачный дым в окружающей природной среде

Нужно, наверное, заметить, что помимо попадания ПХД/ПХДФ/ПХБ и других ксенобиотиков с продуктами питания у приверженцев весьма вредной привычки – курения табака, обнаруживается дополнительный источник ксенобиотиков. Причем, влияние активного курения табака изучается, начиная с середины XX столетия, а исследование влияния пассивного курения на здоровье человека начались несколько десятилетий позже [31].

Воздействие табачного дыма неблагоприятным образом сказывается на состоянии здоровья как активных курильщиков, так и пассивных. Табачный дым вызывает как злокачественные, так и незлокачественные заболевания у взрослых и детей [32-35]. При этом некурящие подвергаются воздействию табачного дыма на работе, дома и в общественных местах, где имеет место курение табака. Максимальная экспозиция компонентов табачного дыма приходится на жилые закрытые помещения, причем как для курильщиков, так и для некурящих (рис. 6.6).

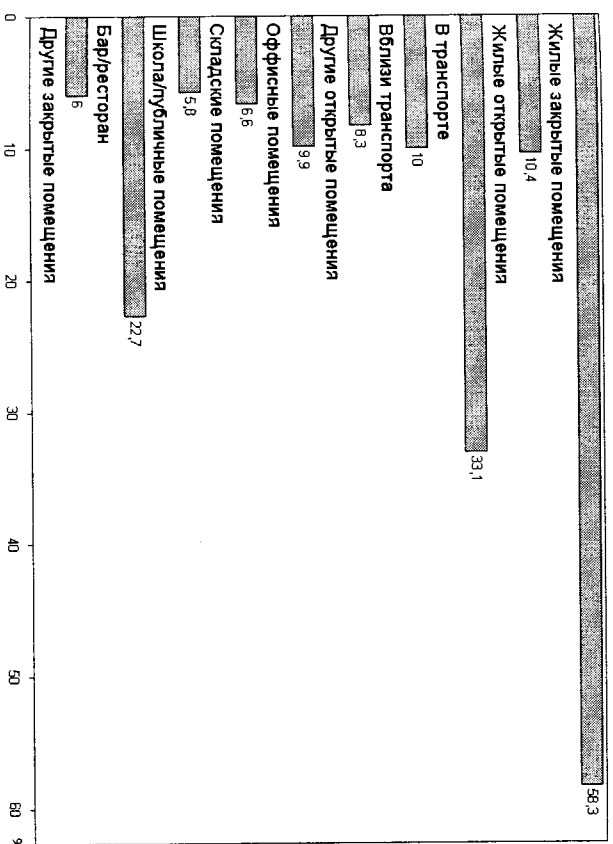


Рис. 6.6. Среднее время воздействия табачным дымом на резидентных граждан [36]

Так что же представляет собой табачный дым? Табачный дым – довольно сложная смесь, состоящая из сотен соединений различных классов, которую можно условно поделить на пять категорий по физико-химическим характеристикам:

- 1) очень летучие органические соединения;
- 2) летучие органические соединения;
- 3) малолетучие органические соединения;
- 4) частицы органических соединений;
- 5) неорганические соединения в газовой фазе.

Главные компоненты табачного дыма [37-38]

Главные компоненты	Давление пара	Примеры соединений
Очень летучие органические соединения	от > 7 до 13 кПа	Формальдегид, акролеин, 1,3-бутадиен, ацетальдегид.
Летучие органические соединения	от 0,01 до 10 кПа	Бензол, толуол, стирол, 2-бутадион, фенол, пиридин, пирирол, 3-этилпиридин, N-нитрозодиметиламин, N-нитрозопириролин
Малолетучие органические соединения	от 10 ⁻² до 10 ⁻⁶ кПа	Никотин, нафталин, 1-метилнафталин, 2-метилнафталин, хризен, флуорантрен, пирен, N-нитрозонорникотин
Частицы органических соединений	< 10 ⁻⁸ кПа	Бенз[а]пирен, бенз[б]флуорантрен, соланезол, бенз[к]флуорантрен
Неорганические соединения в газовой фазе	> 13 кПа	CO ₂ , H ₂ O, CO, NH ₃

Из них самыми опасными являются летучие соединения N,N-нитрозодиметиламином, N-нитрозопириролином – инициаторы канцерогенеза, а также нелетучие бенз[а]пирен, бенз[б]флуорантрен, бенз[к]флуорантрен и ряд промоторов канцерогенеза – диоксиноподобных ксенобиотиков.

Было замечено, что концентрация ПХДД в дыме сигарет сходна с той, что имеется в потоке выходящего газа в мусоросжигателе. Однако воздействие ПХДД в сигаретном дыме является более значительным, поскольку проходит сразу в легкие человека без всякой диффузии или разбавления. Несмотря на то, что концентрация ПХДД в сигаретном дыме меньше, чем, например, формальдегида или бенз[а]пирена, ежедневная нагрузка ксенобиотиками типа диоксина при выкуривании 20 сигарет оценивается на уровне 4,3 нг/кг веса тела/день. При этом содержание ПХДД в эквивалентах токсичности для сигареты составляет 1,88 нг/г, для табачного дыма – 1,81 нг/м³ и для зольды оно соответствует 0,102 нг/г, так что на долю сигаретного дыма приходится 12% от общего количества ПХДД [39].

Общая концентрация пента- и гепта-ХДД, содержащих замесители в положении 2,3,7,8-, составляет около 15% от общего количества ПХДД. В то же время гептахлорзамещенных коненеров в табачном дыме значительно больше 94%, а на содержание ПхХДД в сигаретах приходится лишь 84% от общего количества ПХДД.

Концентрации и эквиваленты токсичности диоксинов в сигаретах, сигаретном дыме и золе (данные приведены из расчета на 20 сигарет)

Конденеры	Концентрации			Токсические эквиваленты		
	сигареты (нг/г)	дым (нг/мл)	зола (нг/г)	сигареты (нг/г)	дым (нг/м ³)	зола (нг/г)
2,3,7,8-ТХДД	ND	ND	ND	0	0	0
Другие ТХДД	44,9	68,0	4,63	0,449	0,68	0,046
2,3,7,8.-ПнХДД	ND	0,43	ND	0	0,215	0
Другие ПнХДД	ND	1,08	ND	0	0,005	0
2,3,7,8.-ГрХДД	2,01	2,15	0,56	0,08	0,086	0,022
Другие ГрХДД	11,4	5,36	4,45	0,005	0,002	0,002
2,3,7,8.-ГпХДД	1343	783	ND	1,343	0,783	0
Другие ГпХДД	286	4156	3211	0,003	0,042	0,032
ОХДД	257	240	ND	0	0	0
Всего ПХДД	1944	5256	3221	1,88	1,81	0,102

Примечание. ND – концентрация ПХДД ниже, чем достигаемый предел обнаружения (0,5 нг/г или 0,22 нг/мл).

Необходимо заметить, что при выращивании табака используются, главным образом, хлорсодержащие пестициды, такие, как, например, малатион, эдрин, ДДТ [40-42]. Остатки пестицидов в листьях табака уже сами по себе представляют опасность для здоровья курильщиков, но и к тому же являются прекурсорами для синтеза хлорсодержащих ксенобиотиков типа диоксина.

Таким образом, курение табака представляет собой определенный риск для здоровья человека из-за воздействия целой гаммы химических соединений, включая супертоксиканты – инициаторы и промоторы канцерогенеза. Поэтому требуются более активные меры по борьбе с курением и дополнительные средства по защите от табачного дыма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распределение токсикантов в окружающей природной среде определяется как транспортными характеристиками загрязнителей, так и климатическими особенностями данного географического региона, расположением и мощностью источников эмиссии токсикантов, а также стабильностью токсикантов в биосфере. При оценке эмиссии диоксиноподобных токсикантов приходится учитывать высокую способность ПХДД/ПХДФ адсорбироваться на твердых частицах и тенденцию мигрировать в органическую фазу.

При этом семейство высокоопасных загрязнителей биосферы не органичивается одними ПХДД/ПХДФ. Полибромированные бифенилы, дифениловые эфиры и остатки полихлорированных пестицидов и гербицидов оказываются доминирующими загрязнителями в окружающей среде и вносят значительный вклад в общий ТЕО.

Кроме того, необходима разработка математических моделей, позволяющих правильно оценивать физико-химические параметры загрязнителей и их поведение в объектах биосферы, а также создание баз данных загрязнителей, относящихся к окружающей природной среде.

И, наконец, весьма важным в оценке опасности ксенобиотиков является знание механизмов токсического действия и путей биопревращений в тканях животных и человека.

Список использованных источников

1. Risk Assessment. Dioxin Case Study // www.lusc.berkeley.edu/html/academic/classes/NE-275/Dioxin%20Case%20Study.rpt. – 2002. – Дек.
2. *Кильстрем, Ян Эрик*. Токсикология – экологическое воздействие загрязняющих веществ на жизнь: Пер. с англ. В.В.Голосова. – СПб. – СПб. гос. ун-т. – 1997. – 30 с.
3. *Harner, T.* Measurements of Octanol-Air Partition Coefficients for PCDD/Fs: A Tool in Assessing Air-Soil Equilibrium Status / T. Harner, N. J. L. Green, K. C. Jones // *Environmental Science and Technology*. – 2000. – Vol. 34. – №15. – P. 3109-3114.
4. A Comparative Study of the Gas-Particle Partitioning of PCDD/Fs, PCBs, and PAHs / R. Lohmann, T. Harner, G. O. Thomas, K. C. Jones // *Environmental Science and Technology*. – 2000. – Vol. 34. – №23. – P. 4943-4951.
5. Estimation of PCDD/F distribution and fluxes in the Venice Lagoon, Italy: combining measurement and modelling approaches / Matteo Dalla Valle, Antonio Marcomini, Adriano Striso etc. // *Chemosphere*. – 2003. – Vol. 51. – P. 603-616.
6. PCDD/F Deposition Time Trend to Estuarine Water, UK, and Its Relevance to Sources / N. J. L. Green, J. L. Jones, K. C. Jones // *Environmental Science and Technology*. – 2001. – Vol. 35. – №14. – P. 2882-2888.
7. Oceanic Biogeochemical Controls on Global Dynamics of Persistent Organic Pollutants / J. Dachs, R. Lohmann, W. A. Ockenden etc. // *Environmental Science and Technology*. – 2002. – Vol. 36. – №20. – P. 4229-4237.
8. Evidence for Dynamic Air-Water Exchange of PCDD/Fs: A Study in the Raritan Bay/Hudson River Estuary / R. Lohmann, E. Nelson, S. J. Eisenreich, K. C. Jones // *Environmental Science and Technology*. – 2000. – Vol. 34. – №15. – P. 3086-3093.
9. *Химическая энциклопедия*: В 5 т.: Т. 2: Лафа-Меди / Под ред. Куньяна И. Л. (гл. ред.) и др. – М.: Сов. энцикл. – 1990. – 671 с.
10. Persistence of PCDD/Fs in Sludge-Amended Soil / M. S. McLachlan, A. P. Sewart, J. R. Bacon, K. C. Jones // *Environmental Science and Technology*. – 1996. – Vol. 30. – №8. – P. 2567-2571.
11. Vertical Migration of PCDD/F in Vietnamese Soils: International Workshop on Hazardous Halo-aromatic Pollutants: Detoxication and Analysis. – Venice-

Ca' Foscari University, Aula Magna, Ca' Dolfin 14-16 May 2002 / N. A. Klyuyev, A. A. Chelertshikov, D. B. Feshin etc. // http://helios.univ.it/mca/pdf_a/Collection_20Abstracts.pdf. – 2002. – Авт.

12. Persistence of PCDD/Fs in a Sludge-Amended Soil / M. S. McLachlan, A. P. Sewart, J. R. Bacon, K. C. Jones // *Environmental Science & Technology*. – 1996. – Vol. 30. – №8. – P. 2567-2571.

13. *Jones, K. C.* Persistent organic pollutants (POPs): state of the science / K. C. Jones, P. De Voigt // *Environmental Pollution*. – 1999. – Vol. 100. – P. 209-221.

14. Absorption, Distribution and Excretion // <http://www.public-health.uiowa.edu/fuortes/Text/ade.htm>. – 2003. – Дек.

15. *Gareth O. Thomas*. Polychlorinated Dibenzo-p-dioxin and Furan (PCDD/F) Uptake by Pasture / Gareth O. Thomas, Joanne L. Jones, Kevin C. Jones // *Environmental Science and Technology*. – 2002. – Vol. 36. – №11. – P. 2372-2378.

16. Food chain transfer of pollutants // <http://intracslancs.ac.uk/8080/es/env114/Foodchain.pdf>. – 2003. – Дек.

17. Analysis measures levels of dioxins in U.S. Foods // *Chem. and Eng. News*. – 1994. – Vol. 72. – №46. – P. 31. – Реф. в: РЖХим / ВИНИТИЛ. – 1995. – 17П11.

18. *Olaf Papke*. PCDD/PCDF: Human Background Data for Germany, a 10-Year Experience / Olaf Papke // *Environmental Health Perspectives Supplements*. – 1998. – Vol. 106, Suppl. 2. – P. 723-731.

19. International Fishmeal & Oil Manufacturers Association // <http://www.ag-napland.protonet.ru/Archivum/IFOMA-Dioxins%20News%20101099.doc>. – 2003. – Дек.

20. http://www.chembio.ouguelph.ca/educmat/cnm336/Chapter_9_Transparentes_Part_2.pdf. – 2002. – Авт.

21. Understanding levels and trends of BDE-47 in the UK and North America: an assessment of principal reservoirs and source inputs // R. E. Alcock, A. J. Sweetnam, K. Prevodourou, K. C. Jones // *Environmental International*. – 2003. – article in press or // <http://www.eslancs.ac.uk/ecer/g/kgjgroup/pdfs/BDE-47.pdf>. – 2003. – Дек.

22. *Amirova, Z.* Monitoring of POPs in Russia / Z. Amirova, E. Kruglov // <http://ufaru.ru/~econ/~/doc/EcolInforma.doc> 2005 г. – Маи.

23. Lipids and PCDD/Fs in Human Blood Fractions / Z. Amirova, R. Chalilov, R. Shukova, E. Loshkina. The Environmental Research Center of the Republic of Bashkortostan, Bashkir State Agrarian University // <http://www.ufaru.ru/~econ/~/docs/lipids.html>. – 2001. – Апп.

24. Dioxin in Russia. II. The Republic of Komi / Z. Amirova, R. Chalilov, E. Kruglov, E. Loshkina. The Environmental Research Center of the Republic of Bashkortostan, Bashkir State Agrarian University Ufa // <http://www.ufaru.ru/~econ/~/docs/komi.html>. – 2001. – Апп.

25. PCDD/PCDFs levels in blood, human milk and adipose tissue in general population of Ufa / Z. Amirova, R. Chalilov, E. Kruglov, E. Loshkina. The Environmental Research & Protection Center of the Republic of Bashkortostan // <http://www.ufaru.ru/~econ/~/docs/pcdd.html>. – 2001. – Апп.

26. Dioxins in Russia. III. Chuvash Republic / Z. Amirova, R. Chalilov, E. Kruglov, E. Loshkina. The Environmental Research & Protection Center of the Republic of Bashkortostan // <http://www.ufaru.ru/~econ/~/docs/chuv.html>. – 2001. – Апп.

27. Dioxins in Russia. I. Sverdlovsk region / Z. Amirova, R. Chailov, E. Kruglov, E. Loshkina. The Environmental Research & Protection Center of the Republic of Bashkortostan // <http://www.uifaru/-ecocnt/docs/sver.html> – 2001. – Apr.
28. Amirova, Z. Control instrumentation of PCDD/Fs content in foodstuff in Russia / Z. Amirova, E. Kruglov, I. Donnic, E. Grosheva // <http://uifaru/-ecocnt/doc/Food.doc> – 2005 г. – Май.
29. Amirova, Z. Time history of PCDD/Fs content in blood of the population in the city of Ufa, Bashkortostan / Z. Amirova, E. Kruglov. The Environmental Research & Protection Center of the Republic of Bashkortostan // <http://www.uifaru/-ecocnt/docs/blood.html> – 2005. – Май.
30. PCDD/PCDFs levels in blood, human milk and adipose tissue in general population of Ufa / Z. Amirova, R. Chailov, E. Kruglov, E. Loshkina. The Environmental Research & Protection Center of the Republic of Bashkortostan // <http://www.uifaru/-ecocnt/docs/pcdd.html> – 2001. – Apr.
31. Samet, J.M. Workshop Summary: Assessing Exposure to Environmental Tobacco Smoke in the Workplace / J.M. Samet // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1999. – Vol. 107, Suppl. 2. – P. 309-312.
32. Jaakkola, M.S. Summary: Workshop on Health Risk Attributable to ETS Exposure in the Workplace / M.S. Jaakkola, J.M. Samet // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1999. – Vol. 107, Suppl. 6. – P. 823-827.
33. Jaakkola, M.S. Occupational Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Health Risk Assessment / M.S. Jaakkola, J.M. Samet // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1999. – Vol. 107, Suppl. 6. – P. 829-835.
34. RJR's (biased) review of Judge Osteen's rejection of EPA «secondhand smoke» stuff // <http://www.tobacco.org/resources/documents/osteensummary.html> – 2004. – Июль.
35. «ETS» Environmental Tobacco Smoke ... except that no one tested unadulterated tobacco smoke for anything // <http://www.forces.org/articles/files/apreal.htm> – 2004. – Июль.
36. Klepeis, N.E. An Introduction to the Indirect Exposure Assessment Approach: Modeling Human Exposure Using Microenvironmental Measurements and the Recent National Human Pattern Survey / N.E. Klepeis // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1999. – Vol. 107, Suppl. 2. – P. 365-374.
37. Daisey, J.M. Tracers for Assessing Exposure to Environmental Tobacco Smoke: What Are They Tracing? / J.M. Daisey // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1999. – Vol. 107, Suppl. 2. – P. 319-327.
38. A Textbook of Modern Toxicology / Edited by Ernest Hodgson – 3-rd ed. – New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2004. – 557 p.
39. Muto, H. Dioxins in Cigarette Smoke / H. Muto, Y. Takazawa // Archives of Environmental Health. – 1989. – Vol. 44. – №3. – P. 171-174.
40. Liggett Documents Show Pesticide Use For Tobacco // Wall Street Journal. – 1997. – April 9. – P. B8.
41. The National Center on Food and Agricultural Policy // <http://www.nfarc.org> – 2004. – Июль.
42. Hickey, E. Tobacco, Farmers and Pesticides: The Other Story / Ellen Hickey, Yeyuen Chan // <http://www.panna.org/resources/documents/tobacco.pdf> – 2004. – Июль.

Глава 7. БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДЕЙСТВИЯ ДИОКСИНОПОДОБНЫХ СУПЕРТОКСИКАНТОВ

7.1. Биохимические и экологические аспекты воздействия диоксиноподобных ксенобиотиков на человека и окружающую природную среду

Диоксины, как уже было отмечено выше, представляют собой класс высокотоксичных и широко распространенных загрязняющих веществ в окружающей среде, которые могут представлять значительный риск для здоровья человека. Интересно отметить, что наиболее опасный представитель полихлорированных диоксинов и дифенолфуранов 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-*p*-диоксин имеет и самое большое родство к арилуглеводородному рецептору (AhR). Это обстоятельство может служить основой систематики соединений с точки зрения отношения их к диоксиноподобным веществам.

Воздействие диоксинов и родственных соединений на человека универсально и обычно включает действие самых разнообразных смесей диоксинов и диоксиноподобных соединений и, видимо, осуществляется на протяжении всей жизни [1]. Наблюдимо, осуществляют 80% всех диоксиноподобных ксенобиотиков, поступающих в организм человека, связано с потреблением жиродержащих продуктов, таких, как молоко, мясо и рыба. Хотя диоксины обнаруживаются в воде, почве и пыли, но эти источники представляют меньшую опасность при воздействии на человека [2].

Как было уже неоднократно упомянуто, полихлорированные диоксины и родственные соединения существуют в окружающей природной среде в виде сложных смесей разнообразных конгенов, с различной степенью хлорирования/бромирования, чьи относительные концентрации на пути через каждый трофический уровень претерпевают существенные изменения. Данные различия для того или иного соединения обусловлены, прежде всего, скоростью выведения и биодegradации, которые, в свою очередь, связаны с различной растворимостью ксенобиотиков, геометрическими параметрами молекулы и прочими факторами, причем в большей степени они зависят от степени хлорирования ксенобиотиков [3]. Собственно, состав ксенобиотиков, попадающих по трофическим цепям, сильно отличается от состава выбросов в окружающую среду. Такое положение дел сильно осложняет оценку риска/токсичности для популя-

27. Dioxins in Russia. I. Sverdlovsk region / Z. Amirova, R. Chailov, E. Kruglov, E. Loshkina. The Environmental Research & Protection Center of the Republic of Bashkortostan // <http://www.ufaru.ru/ecocnt/docs/sver.html>. – 2001. – Apr.
28. Amirova, Z. Control instrumentation of PCDD/Fs content in foodstuff in Russia / Z. Amirova, E. Kruglov, I. Donnic, E. Grosheva // <http://ufaru.ru/ecocnt/doc/Food.doc>. – 2005 г. – Май.
29. Amirova, Z. Time history of PCDD/Fs content in blood of the population in the city of Ufa, Bashkortostan / Z. Amirova, E. Kruglov, The Environmental Research & Protection Center of the Republic of Bashkortostan // <http://www.ufaru.ru/ecocnt/docs/blood.html>. – 2005. – Май.
30. PCDD/PCDFs levels in blood, human milk and adipose tissue in general population of Ufa / Z. Amirova, R. Chailov, E. Kruglov, E. Loshkina. The Environmental Research & Protection Center of the Republic of Bashkortostan // <http://www.ufaru.ru/ecocnt/docs/pcdd.html>. – 2001. – Apr.
31. Samet, J.M. Workshop Summary: Assessing Exposure to Environmental Tobacco Smoke in the Workplace / J.M.Samet // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1999. – Vol. 107, Suppl. 2. – P. 309-312.
32. Jaakkola, M.S. Summary: Workshop on Health Risk Attributable to ETS: Exposure in the Workplace / M.S.Jaakkola, J.M.Samet // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1999. – Vol. 107, Suppl. 6. – P. 823-827.
33. Jaakkola, M.S. Occupational Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Health Risk Assessment / M.S.Jaakkola, J.M.Samet // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1999. – Vol. 107, Suppl. 6. – P. 829-835.
34. RJR's (biased) review of Judge Osteen's rejection of EPA «secondhand smoke» stuff // <http://www.tobacco.org/resources/documents/osteensummary.html>. – 2004. – Июль.
35. «ETS» Environmental Tobacco Smoke ... except that no one tested unadulterated tobacco smoke for anything // <http://www.forces.org/articles/files/apreal.htm>. – 2004. – Июль.
36. Klepeis, N.E. An Introduction to the Indirect Exposure Assessment Approach: Modeling Human Exposure Using Microenvironmental Measurements and the Recent National Human Pattern Survey / N.E.Klepeis // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1999. – Vol. 107, Suppl. 2. – P. 365-374.
37. Daisey, J.M. Tracers for Assessing Exposure to Environmental Tobacco Smoke: What Are They Tracing? / J.M.Daisey // Environmental Health Perspectives Supplements. – 1999. – Vol. 107, Suppl. 2. – P. 319-327.
38. A Textbook of Modern Toxicology / Edited by Ernest Hodgson – 3rd ed. – New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2004. – 557 p.
39. Muto, H. Dioxins in Cigarette Smoke / H.Muto, Y.Takazawa // Archives of Environmental Health. – 1989. – Vol. 44. – №3. – P. 171-174.
40. Liggett Documents Show Pesticide Use For Tobacco // Wall Street Journal. – 1997. – April 9. – P. B8.
41. The National Center on Food and Agricultural Policy // <http://www.ncfar.org>. – 2004. – Июль.
42. Hickey, E. Tobacco, Farmers and Pesticides: The Other Story / Ellen Hickey, Yenyeu Chan // <http://www.ranpa.org/resources/documents/tobacco.doc.html>. – 2004. – Июль.

Глава 7. БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДЕЙСТВИЯ ДИОКСИНОПОДОБНЫХ СУПЕРТОКСИКАНТОВ

7.1. Биохимические и экологические аспекты воздействия диоксиноподобных ксенобиотиков на человека и окружающую природную среду

Диоксины, как уже было отмечено выше, представляют собой класс высокотоксичных и широко распространенных загрязняющих веществ в окружающей среде, которые могут представлять значительный риск для здоровья человека. Интересно отметить, что наиболее опасный представитель полигалогенированных диоксинов и дифенилэфранов 2,3,7,8-тетрахлордифенил-*п*-диоксин имеет и самое большое сродство к арилу-водородному рецептору (AhR). Это обстоятельство может служить основой систематики соединений с точки зрения отнесения их к диоксиноподобным веществам.

Воздействие диоксинов и родственных соединений на человека универсально и обычно включает действие самых разнообразных смесей диоксинов и диоксиноподобных соединений и, видимо, осуществляется на протяжении всей жизни [1]. Наилучшим образом известно 80% всех диоксиноподобных ксенобиотиков, поступающих в организм человека, связано с потреблением жиродержащих продуктов, таких, как молоко, мясо и рыба. Хотя диоксины обнаруживаются в воде, почве и пыли, но эти источники представляют меньшую опасность при воздействии на человека [2].

Как было уже неоднократно упомянуто, полигалогенированные диоксины и родственные соединения существуют в окружающей природной среде в виде сложных смесей разнообразных конгенеров, с различной степенью хлорирования/бромирования, чьи относительные концентрации на пути через каждый трофический уровень претерпевают существенные изменения. Данные различия для того или иного соединения обусловлены, прежде всего, скоростью выведения и биodeградации, которые, в свою очередь, связаны с различной растворимостью ксенобиотиков, геометрическими параметрами молекулы и прочими факторами, причем в большей степени они зависят от степени хлорирования ксенобиотиков [3]. Собственно, состав ксенобиотиков, продвигающихся по трофическим цепям, сильно отличается от состава выбросов в окружающую среду. Такое положение дел сильно осложняет оценку риска/токсичности для популя-

логированных диоксинов, фуранов, бифенилов и прочих диоксиноподобных ксенобиотиков [4-5].

Так, для оценки риска воздействия и была предложена концепция фактора эквивалентной токсичности (TEF). Разумеется, что применение данной концепции ограничивается веществами, для которых имеется однозначное (или хотя бы четко обозначенное) представление о механизме действия. При этом в качестве «эталона» был принят самый токсичный 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-*h*-диоксин и, таким образом, применимость данных представлений ограничивается соединениями, являющимися аналогами ТХДД [6-7]. Общие уровни экспозиции смеси диоксинов могут быть рассчитаны в виде эквивалента общей токсичности (TEQ). Фактор эквивалентной токсичности (TEF) приспосабливается каждому диоксину (и не только) на основании его активности по сравнению с ТХДД, взятого за единицу. Использование ТEQ приписывается ПХДД и ПХДФ, где один ТХДД или смесь с эквивалентным ТEQ вызывает сходные биологические эффекты. Происхождение термина TEF не является какой-то банальной случайностью, а его появление призвано с наибольшей точностью охарактеризовать токсичность диоксиноподобных ксенобиотиков, что представляется весьма важным в эпидемиологических и токсикологических исследованиях.

TEF-подход широко используется для оценки опасности смесей различных классов химических соединений [8-9].

Общая токсичность или токсические эквиваленты смеси определяются как произведения концентрации индивидуального соединения (C_i) на TEF, что можно выразить следующим уравнением:

$$TEQ = \sum [C_i] \times TEF_i.$$

Анализ научной информации позволил сформулировать 185 критериев отбора относительно ПХДД, ПХДФ и ПХБ. Так, концепция TEF предполагает оценку уровня токсичности состава относительно токсичности ТХДД, который оценивается на основании рассмотрения всех доступных данных. Относительная опасность состава, определенная в отдельном эксперименте *in vivo* или *in vitro* упоминается как относительная величина токсичности (RER). TEF в комбинации с различными дополнительными данными по химическим свойствам ксенобиотиков может использоваться для вычисления ТEQ-эквивалентной токсичной концентрации яда в самых различных объектах, включая ткани животных, почву, воду и атмосферные осадки. ТEQ для различных проб, содержащих полихлорированные дибензофураны

и полихлорированные дибензо-*h*-диоксины, может быть найден по следующему уравнению:

$$TEQ = \sum [nXl\Phi_i] \times TEF_i + \sum [nXl\Omega_i] \times TEF_i.$$

Если в смеси присутствуют диоксиноподобные полихлорированные бифенилы, то уравнение приобретает следующий вид:

$$TEQ = \sum [nXl\Phi_i] \times TEF_i + \sum [nXl\Omega_i] \times TEF_i + \sum [nXl\Xi_i] \times TEF_i.$$

Рядом исследований как *in vivo*, так и *in vitro* в оценке токсичности ПХДД/ПХДФ и ПХБ была продемонстрирована однозначная корреляция между вычисленными и экспериментально найденными значениями ТEQ. При этом надо учитывать такой момент, что для некоторых токсических эффектов ПХДД/ПХДФ/ПХБ величины ТEQ не являются аддитивными. Так, смеси ПХБ и некоторые индивидуальные конгенеры, как, например, 2,2',4,4',5,5'-гексахлорбифенил ингибируют токсические и биохимические эффекты, вызванные ТХДД и родственными соединениями [10-11].

Кроме того, весьма существенен тот момент, что TEF позволяет проводить оценку риска как для человека, так и для других объектов окружающей природной среды, хотя схема оценки риска для человека и населения не отличается от таковой для объектов живой и неживой природы. В частности, оценка риска может проводиться для некоторых позвоночных: млекопитающих, рыб и птиц. Однако оценка TEF возможна лишь при соблюдении главных требований:

- необходимо наличие структурного сходства с ПХДД и ПХДФ;
- обязательно должно иметься связывание с Ah-рецептором;
- наличие вызванных диоксином биохимических и токсических ответов;
- соединения должны проявлять высокую устойчивость к химическим реагентам;
- очень важна способность аккумулироваться по пищевым цепям.

Проверка применимости такого подхода проводится путем определения токсичности *in vivo* и *in vitro* для реконструированных смесей ПХДД/ПХДФ и сравнением полученных данных с вычисленными значениями. Тестирование на морских свинках смесей ПХДФ/ПХДД, полученных при сжигании ПХБ, с использованием таких биомаркеров, как, например, уменьшение веса тела, щитовидной железы, повышение концентрации триглицеридов в сыворотке крови, снижение уровня аланинами-

Таблица 7.1

Факторы эквивалентной токсичности
для диоксиноподобных ксенобиотиков ПХД/ПХДФ
и ряда полихлорированных бифенилов [12]

Конепер	ПХД	ТЕФ
2,3,7,8-ТХД		1,0
1,2,3,7,8-пентаХД		0,5
1,2,3,4,7,8-гексаХД		0,1
1,2,3,6,7,8-гексаХД		0,1
1,2,3,7,8,9-гексаХД		0,1
1,2,3,4,6,7,8-пентаХД		0,01
ОХД		0,001
	ПХДФ	
2,3,7,8-ТХДФ		0,1
2,3,4,7,8-пентаХДФ		0,5
1,2,3,7,8-гексаХДФ		0,1/0,05
1,2,3,4,7,8-гексаХДФ		0,1
2,3,4,6,7,8-гексаХДФ		0,1
1,2,3,6,7,8-гексаХДФ		0,1
1,2,3,7,8,9-гексаХДФ		0,1
1,2,3,4,6,7,8-гептаХДФ		0,01
1,2,3,4,7,8,9-гептаХДФ		0,01
ОХДФ		0,001
	ПХБ	
3,3',4,4'-тетраХБ		0,0005
2,3,3',4,4'-пентаХБ		0,0001
2,3,4,4',5'-пентаХБ		0,0005
2,3',4,4',5'-пентаХБ		0,0001
2',3,4,4',5'-пентаХБ		0,0001
3,3',4,4',5'-пентаХБ		0,1
2,3,3',4,4',5'-гексаХБ		0,0005
2,3,3',4,4',5'-гексаХБ		0,0005
2,3',4,4',5,5'-гексаХБ		0,00001
3,3',4,4',5,5'-гексаХБ		0,01
2,2',3,3',4,4',5'-гептаХБ		0,0001
2,2',3,4,4',5,5'-гептаХБ		0,00001
2,3,3',4,4',5,5'-гептаХБ		0,0001

нотрансферазы в сыворотке и образование различных включений в клетках печени, показало, что ТЕФ варьирует от 2-х до 21 мг/кг, в зависимости от интенсивности проявления биологических эффектов. При этом вычисленное значение оценивается величиной 14,5 мг/кг. Здесь наблюдается хорошее согласование расчетных и экспериментальных данных [12]. Однако для сложных смесей хорошее соответствие может быть и не достигнуто. Одной из причин несоответствия отношения некоторых исследователей к ТЕФ является то, что относительная токсичность оценивается на основании нескольких исследований *in vivo* и *in vitro*. Во вторых, для оценки относительной токсичности исследуемого соединения в сравнении с ТХДД необходимо проявление токсических и биологических эффектов в единичном эксперименте. Кроме того, фактор эквивалентной токсичности очень часто используется для описания биологических эффектов, не имеющих отношения к проявлению токсических свойств, например, способности связываться с арилулгеводородным реплетором или возможностью индукции цитохромов семейства Р450.

Примечательно, что значения ТЕФ постоянно пересматриваются вместе с переоценкой токсичности и с накоплением экспериментальных фактов [13-15]. Так, было установлено, что способность изменения активности ферментной системы цитохрома Р-450, сдвиги связывающей активности ряда рецепторов, включая рецептор фактора роста эпидермиса, клеточной пролиферации, количество предраковых нарушений в печени проявляют прямо пропорциональную зависимость от концентрации диоксида, в тоже время не удалось обнаружить пороговую концентрацию действия. Так что попытки установить ПДК у млекопитающих для 2,3,7,8-ТХДД потерпели неудачу [16-17]. И, кроме того, нельзя забывать и о том, что токсикокинетика ПХДД/ПХДФ у человека и животных имеет существенные различия. Это и не позволяет перенести токсикокINETические результаты с животных на человека [18-19].

Немаловажным фактором в проявлении токсических свойств является то, что метаболизм диоксинов в организме человека протекает очень медленно, и, как было установлено для ТХДД, период его полураспада составляет от 5,8 до 14,1 лет. Многие ПХДФ имеют гораздо меньшее значение периода полураспада – от 2-х до 4-х лет, в то время как для 2,3,4,7,8-пентахлордибензофурана, самого токсичного из всех ПХДФ, оцененное время полувыведения у человека – 19,7 лет. Ограниченная способность диоксинов подвергаться метаболизму является результатом аккумулялирования их в организме, особенно в жировой ткани [20-22].

Например, гражданин Соединенных Штатов имеет среднюю концентрацию диоксинов приблизительно 5 нг/кг ТХДД в жировой ткани. Эксперименты на крысах Sprague-Dawley показали, что помимо жировой ткани ТХДД обнаруживается в крови, печени, мышцах, коже и тканях внутренних органов [23]. Подобные выводы были сделаны в экспериментах по накоплению полихлорированных дибензофуранов у ряда грызунов [24]. Исследования на обезьянах-мормозетках распределения полигалогенированных диоксинов и дибензофуранов показали, что наивысшие концентрации ксенобиотиков наблюдались в печени и жировой ткани, а в почках, головном мозге, легких, сердце, вилочковой железе или семенниках их содержание значительно меньше [25].

Поскольку диоксины содержатся в телах всех людей, то новая экспозиция может привести к заболеваниям в том случае, даже если степень воздействия мала [26]. Считается, что люди отличаются по своей восприимчивости на эффекты воздействия диоксинов. Такие факторы, как генетические особенности, возраст и некоторые второстепенные, возможно, необходимы, чтобы действовать изменению чувствительности к ксенобиотикам. Исследования такого рода позволяют лучше понять реакцию человеческого организма на низкоуровневое воздействие супертоксикантов и, особенно, на проявление синергических эффектов ксенобиотиков [27].

Таблица 7.2

Уровни ТХДД, которые вызывают неблагоприятные эффекты у человека [40]

Биохимическое проявление токсических эффектов	Уровень ТХДД
Хлоракне	45-3000 нг/кг
Уменьшение веса тела новорожденных	1500
Возникновение раковых новообразований	110-7000
Нарушение репродуктивной функции	14
Изменение толерантности к глюкозе	15-110
Уменьшение количества половых клеток	64
Эндометриоз	54
Индукция цитохромов семейства Р-450 (<i>in vitro</i>)	2-10 нМ
Связывание с эстрогенным рецептором (<i>in vitro</i>)	~50 нМ

В сообщении UCS-INFO.295 от 29 июля 1998 г. к Международному диоксиновому конгрессу (Стокгольм, 17-21 августа 1998 г.) указывается, что (по данным EPA) нет никакого мало-мальски значимого коэффициента запаса, который бы отделил среднего

жителя США от возможности возникновения хлоракне, раковых новообразований, поведенческих эффектов, уменьшения уровней половых гормонов, диабета и проявления токсических эффектов по отношению к иммунной системе [28].

7.2. Моделирование эффектов диоксинов на животных

Ответы животных моделей на действие диоксина могут использоваться для установления причины поражений, изучения основных механизмов действия, а также помогают в разработке биомаркеров риска для населения и улучшают научную базу для количественной оценки риска. При суммировании всей имеющейся информации, определяющей токсикокINETИКУ, биохимию и эффекты диоксинов на здоровье как для человека, так и для животных, получила распространение механистическая модель оценки риска. Концепция суммирования данных на животных и эффектов воздействия на здоровье человека отражена на рис. 7.1.

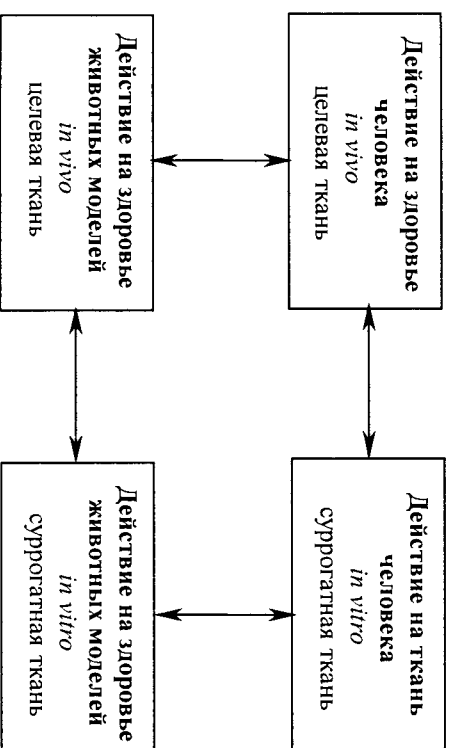


Рис. 7.1. Концептуальная модель обобщения эффектов диоксинов на здоровье человека и животных [21]

Этот подход может использоваться для заключения выводов об ответах человеческого организма при сравнении данных человеческого организма и животных *in vitro* с данными, полученными на животных организмах *in vivo*. Похожая взаимосвязь между ответами суррогатной и целевой тканями может быть выявлена при использовании экспериментальных животных. Весьма полезная модель такого рода для выяснения отве-

тов на воздействие диоксинов на организм человека требует обсуждения характеристики экспозиции, использования сравнительной дозиметрии для описания, установления сходства в биологических ответах и демонстрации биологических эффектов по сходным биохимическим механизмам. Можно сформулировать следующие критерии, служащие основанием, позволяющим использовать такие модели [21, 29]:

1. *Воздействие на организм человека.* Известные уровни экспозиции для человека должны быть определены в отношении интереса при воздействии в моделях на животных.

2. *Сравнительная дозиметрия.* Из-за различий в фармакокинетике отношения между принятыми дозами и внутренними у разных видов могут отличаться. Наблюдаемые эффекты у различных видов должны сравниваться с метрической дозой, которая соответствует биологически эффективной дозе.

3. *Сходство биологических откликов на воздействие.* Используемые животные модели должны проявлять такие эффекты при воздействии диоксинами, которые сходны с наблюдаемыми последствиями у людей.

4. *Сходство механизмов проявления биологических эффектов.* Относящийся к проявлению биологических эффектов комплекс феноменов у животных моделей, такие, как изменения в пролиферации клеток, зависит от сходства в ключевых механизмах.

7.3. Воздействие на человека

Дозы, используемые в моделях на животных, должны основываться на реалистичных уровнях экспозиции человека и сохранении ксенобиотиков внутри испытываемого объекта. Уровни токсикантов в организме человека оцениваются посредством измерения концентраций диоксинов в липидной фракции крови [30] табл. 7.3. Обычно взрослый человек имеет общий уровень диоксиновой нагрузки от 36 до 58 нг/кг ТЕQ. При этом общий вклад копигенарных и моно-о-замещенных диоксиноподобных полихлорированных бифенилов составляет от 8 до 17 нг/кг ТЕQ.

Попадание вместе с пищевыми продуктами — главный источник супертоксикантов типа диоксина [32-33]. Типичная диоксиновая нагрузка в США для взрослого человека весом 65 кг оценивается на уровне 18-192 пг ТЕQ/день, в то же время в Великобритании диоксиновая нагрузка оценивается на уровне 125 пг ТЕQ/день. Европейское отделение Всемирной организации здравоохранения предлагает толерантную нагрузку 10 пг ТЕQ/кг/день, в то время как Агентство по защите окружающей среды предлагает нагрузку 0,006 пг ТЕQ/день/кг, при которой в течение 70 лет жизни возможен один случай раковых

Абсорбция Распределение Биопревращение

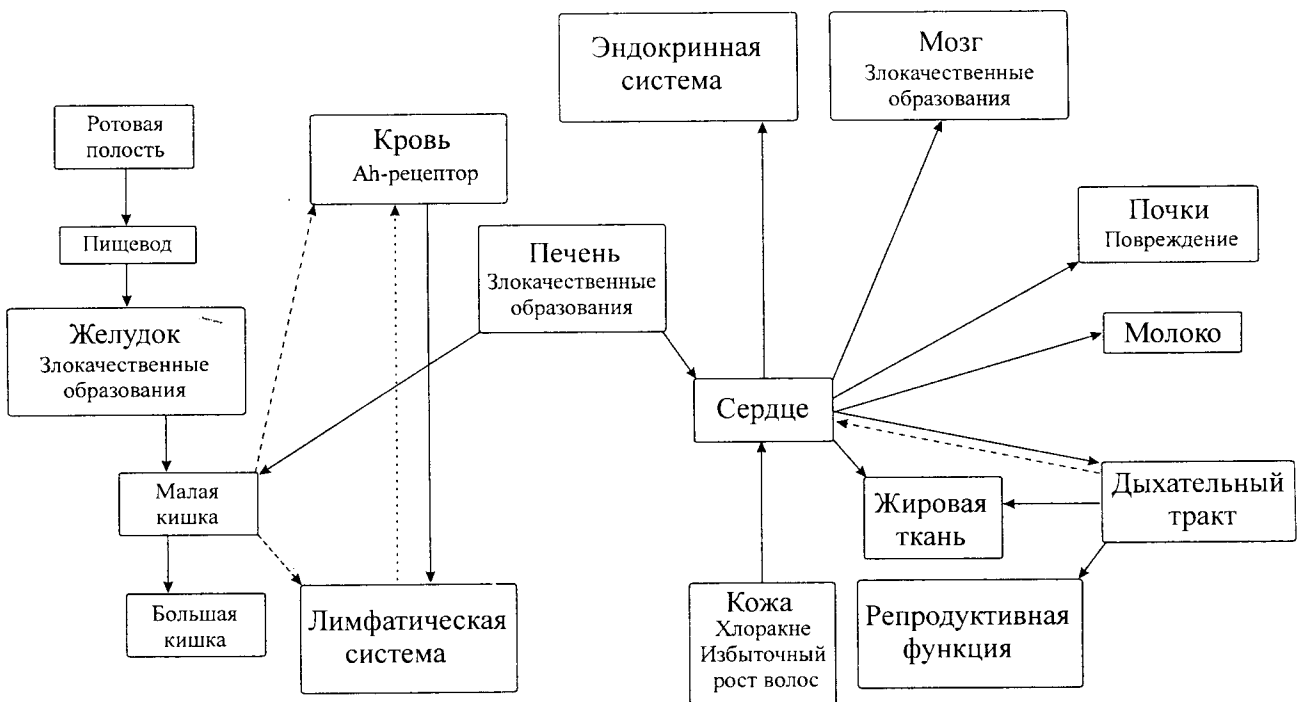


Рис. 7.2. Абсорбция, распределение и биопревращение ПХДД/ПХДФ у человека [31]

поражений на один миллион человек [34-35]. Кроме того, средняя диоксиновая нагрузка у мужчин несколько больше, чем у женщин, и имеет некоторые вариации по временам года. Потребление ксенобиотиков осенью больше, чем летом и, в свою очередь, нагрузка, приходящаяся на лето, превышает таковую для весны и зимы [36] (рис. 7.3).

Таблица 7.3
Диоксиновая нагрузка выборочной части населения, рассчитанная на основании анализа уровня диоксинов в липидной фракции сыворотки крови

Население	Источник экспозиции	ТЕО, нг/кг липидов
Взрослые, США	Фоновый	28-41
Мужчины, Норвегия	Потребление морских продуктов питания (крабы)	8-17
Дети	Трудное молоко	3,4
Рабочие химической промышленности, BASF	Детские продукты питания	2,8; 2,1
Рабочие химической промышленности, Hoeftinger	Профессиональный, несчастный случай	<1-553
Резиденты в Севезо, Италия	Профессиональный	29-500
	Несчастный случай	1-90

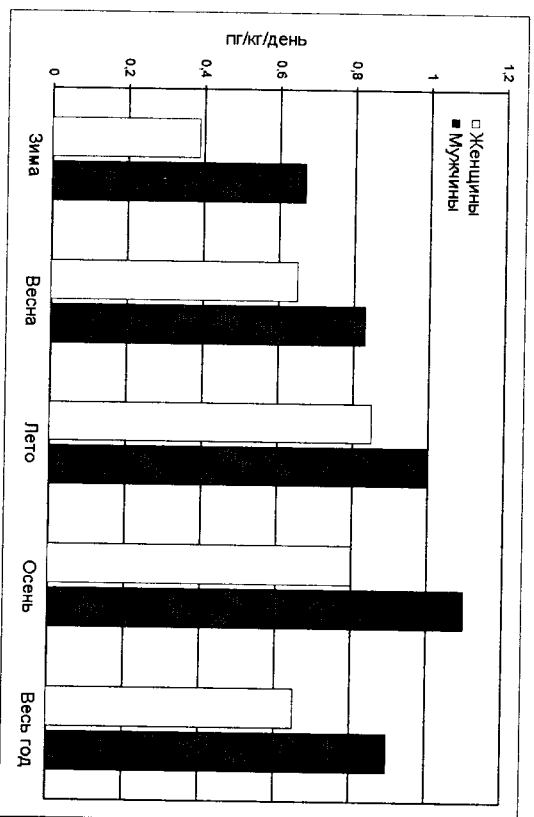


Рис. 7.3. Среднее ежегодное потребление ПХДД/ПХДФ в разные времена года

Следует отметить, что у людей концентрация диоксинов подвержена значительному колебанию. Так, у норвежских рыбаков, питающихся в большом количестве выловленными крабами, уровни ПХДД и ПХДФ в 5 раз выше, чем у людей, не употребляющих их [37]. Такая же картина наблюдается и у жителей Финляндии, в значительном количестве использующих морепродукты в своем рационе. Начиная примерно с 90-х годов, в Финляндии появилась программа мониторинга диоксинов и подобных им соединений в пищевых продуктах, и проведенные исследования показали, что на долю рыбы и прочих морепродуктов приходится львиная доля ежедневной диоксиновой нагрузки на человека, до 63%. Кроме того, у ракообразных было зафиксировано большое количество контейнеров ПХДД/ПХДФ, причем здесь явно преобладают наиболее опасные изомеры. Так, например, у крабов из бухты Нью-Йорк содержание 2,3,7,8-ПХДД составляло 6000 частей на триллион, а в личинках краба их концентрация не превышала 100 частей на триллион [38]. Но воздействие диоксинов, содержащихся в морепродуктах в Норвегии, заметно выше, чем во многих других государствах. Повторная оценка ежедневной диоксиновой нагрузки в Финляндии была проведена лишь в 2000 году. Так, был обнаружен значительный прирост диоксиновой нагрузки, приходящейся на долю морепродуктов, – до 80%, причем, главным образом, из-за уменьшения содержания этих ксенобиотиков в других продуктах: в первую очередь, в коровьем молоке и куриных яйцах. Высокое содержание ксенобиотиков в морских организмах не является неожиданной новостью. Чрезмерное увлечение гидрофобными, жирорастворимыми пестицидами, антиоксидантами, антипиренами, сжигание отходов содержащих хлор/бром-органические соединения сделали свое дело – ксенобиотики в морских организмах встречаются повсеместно и нередко в довольно больших концентрациях. Не избежало этой участи и Балтийское море, откуда вылавливается свыше 75% всей потребляемой морепродукции в Финляндии, причем большая часть приходится на сельди. Скорость накопления ПХДД/ПХДФ у сельдей оценивается на уровне 1 пг (ТЕО)/г в год, так что содержание их оказывается около 5-8 пг (ТЕО)/г.

Собственно увлечение морепродуктами приводит к накоплению ксенобиотиков в теле человека, причем риск многократно увеличивается при потреблении морепродуктов, выловленных из Балтийского моря и содержащих много жира, например, сельди и лосося [39].

Следует заметить, что в развитых странах, осуществляющих контроль над эмиссией ПХДД/ПХДФ/ПХБ имеется тенденция к уменьшению уровня этих ксенобиотиков в липидах крови.

Эта тенденция четко прослеживается с конца 80-х – начала 90-х годов и связана, прежде всего, с уменьшением эмиссии МСЗ и прекращением использования ПХБ, а также ряда хлорорганических пестицидов и гербицидов [41].

Все же некоторая часть населения подвергается воздействию ксенобиотиков в результате несчастных случаев, при работе на химических предприятиях и вследствие загрязнения пищевых продуктов. Изучение этой категории населения может внести неопределимый вклад в понимание воздействия на здоровье населения диоксиноподобных соединений. В липидной фракции сыворотки крови такой группы населения после высоких диоксиновых нагрузок, через десятилетие после прекращения воздействия уровни концентраций достигают значений 500 нг/кл. Причем, считается, что с учетом распада диоксинов действительные уровни концентрации диоксинов в липидах крови превышают 1000 нг/кл.

7.4. Диоксиноподобные ксенобиотики в грудном молоке

Материнское молоко по праву считается самым лучшим питанием для грудных детей. При этом оно содержит все необходимое для питания ребенка, способствуя поддержанию нормального иммунного статуса [42]. Однако при этом нельзя сбрасывать со счетов потенциальную опасность при кормлении грудным молоком, связанную с переносом токсичных химических соединений от матери к ребенку, особенно это касается галогенорганических жирорастворимых токсикантов [43]. При рассмотрении этой проблемы выдвигают два параметра воздействия: величину нагрузки токсикантов на мать, ее физиологические особенности, возраст, число детей. Химическая же характеристика воздействия токсикантов в грудном молоке включает жирорастворимость, степень ионизации, молекулярный вес, а также способность связываться с компонентами крови и молока. Величины нагрузки токсикантов на мать весьма трудно оценить, поскольку они складываются из профессиональной нагрузки, воздействия окружающей природной среды, а также характера питания. Что же касается физиологических параметров, то здесь подразумеваются масса жировой ткани, возраст, число детей, состав и объем молока, что также влияет на количество и состав токсикантов, передающихся ребенку.

Кроме того, перенос токсикантов от матери к ребенку также связан с возрастом матери и числом беременностей. С возрастом и с увеличением массы тела матери количество токсикантов возрастает, а при увеличении числа беременностей уровень

токсикантов снижается. Что же касается состава материнского молока, то здесь имеются значительные вариации.

Исследования показали, что материнское молоко содержит большее количество белков (10%) в первую неделю после рождения, когда уровни липидов относительно малы (1%), затем уровень липидов увеличивается до 4%, а белков – уменьшается до 1%. Однако содержание жиров в грудном молоке увеличивается в течение первых 21 дней лактации (с увеличением на 40% за первую неделю) и остается постоянным с 21-го по 42-й день, а затем плавно возрастает до 84-го дня лактации, как показано на рис. 7.4.

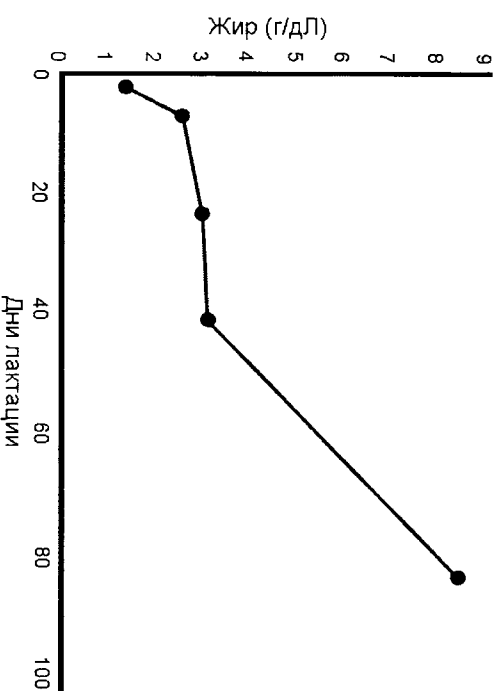


Рис. 7.4. Динамика изменения содержания жира в материнском молоке в течение лактации при нормальной беременности [42]

В качестве химической характеристики выделяют полярность химического соединения, что определяет перенос токсиканта в молоко. Неполарные химические соединения легко проникают через липидные мембраны и могут попадать с липидами молока из-за их липофильного характера.

К дополнительным токсикологическим характеристикам относятся молекулярный вес, специфика метаболизма до переноса в молочные железы и связывание с белками в плазме и молочных железах. Соединения с небольшой молекулярной массой (<200) легче переносятся в ткани молочной железы, чем так- вые с более высокой.

Поскольку грудные Дети могут подвергаться воздействию липофильных диоксинов, выделяющихся вместе с грудным молоком, то исследователи считают, что основным источником диоксиновой нагрузки у новорожденных детей является именно кормление грудным молоком [44]. Причем, величина такой нагрузки конгенерами полигалогенированных дибензо-п-диоксинов, дибензотранов, а также полигалогенированными бифенилами весьма велика. Так, в пробах грудного молока населения арктического региона Квебек (Канада) были обнаружены диоксиноподобные токсиканты, средняя концентрация которых составила 48 пг ТЕД/гр жира, а диоксиновая нагрузка с грудным молоком в этом случае – 226 пг ТЕД/кг/день. Разумеется, что такая нагрузка чрезвычайно велика, при этом за 6 месяцев кормления грудным молоком ребенок получает в среднем 12% всех супертоксикантов от общей нагрузки в течение первых 25 лет жизни [45]. Кроме того, очень велико содержание и других галогенсодержащих ксенобиотиков, особенно это касается полихлорированных бифенилов для региона Квебек (Канада), [46], а также ПХБ и ДДТ в Швеции [47]. Анализ грудного молока, проведенный в США, показывает, что грудной ребенок в среднем получает диоксиновую нагрузку 70 пг ТЕД/кг/день, которая на порядок превышает среднюю ежедневную величину нагрузки взрослого человека [48-51]. Содержание ПХД/ПХДФ/ПХБ в женском молоке жительниц стран Западной Европы находится примерно на одном уровне, однако в Дании (табл. 7.4) эти уровни заметно выше, чем в других западных странах.

Таблица 7.4

Конгенеры ПХБ, ПХД, ПХДФ в женском молоке жительниц Дании [52]

Номер IUPAC	Положение заместителя Cl	Средний уровень, нг/г	Средний ТЕД
1	2	3	4
ΣПХБ в плазме			
118	2,3',4,4',5	0,16	
138	2,2',3,4,4',5	0,60	
153	2,2',4,4',5,5'	0,91	
180	2,2',3,4,4',5,5'	0,54	
ΣПХБ = 2,21			
ΣПХБ в женском молоке			
118	2,3',4,4',5	35,5	3,6
138	2,2',3,4,4',5'	129,9	
153	2,2',4,4',5,5'	186,3	
180	2,2',3,4,4',5,5'	76,8	0,8
ΣПХБ = 428,5			

1	2	3	4
Недиоксиноподобные ПХБ в женском молоке			
28	2,4,4'	12,1	
52	2,2',5,5'	2,6	
66	2,3',4,4'	11,6	
70	2,3',4',5	18,5	
99	2,2',4,4',5	19,7	
101	2,2',4,5,5'	1,5	
128	2,2',3,3',4,4'	4,0	
137	2,2',3,4,4',5	16,8	
138	2,2',3,4,4',5'	129,9	
141	2,2',3,4,5,5'	1,1	
151	2,2',3,5,5',6	0,9	
153	2,2',4,4',5,5'	186,3	
177	2,2',3,3',4',5,6	6,3	
183	2,2',3,4,4',5',6	12,2	
187	2,2',3,4,5,5',6	20,0	
194	2,2',3,3',4,4',5,5'	8,6	
195	2,2',3,3',4,4',5,6	2,9	
202	2,2',3,3',5,5',6,6'	0,9	
ΣПХБ = 455,9			
Моно-орто-ПХБ в женском молоке			
105	2,3,3',4,4'	9,4	0,9
118	2,3',4,4',5	35,5	3,6
156	2,3,3',4,4',5	21,0	10,5
ΣПХБ = 65,9 ΣТЕД = 15,0			
Ди-орто-ПХБ в женском молоке			
170	2,2',3,3',4,4',5	37,1	3,7
180	2,2',3,4,4',5,5'	76,8	0,8
ΣПХБ = 113,9 ΣТЕД = 4,5			
Парапные ПХБ в женском молоке			
77	3,3',4,4'	0,0193	0,01
126	3,3',4,4',5	0,132	15,2
169	3,3',4,4',5,5'	0,0843	0,8
ΣПХБ = 0,2556 ΣТЕД = 16,0			

1	2	3	4
ПХДД в женском молоке			
48	2,3,7,8	0,004	4,0
54	1,2,3,7,8	0,0106	5,3
66	1,2,3,4,7,8	0,0087	0,9
67	1,2,3,6,7,8	0,0474	4,7
70	1,2,3,7,8,9	0,0067	0,7
73	1,2,3,4,6,7,8	0,0632	0,6
75	1,2,3,4,6,7,8,9	0,7996	0,8
Σ ПХДД = 0,9402 Σ ТЕО = 17,0			
ПХДФ в женском молоке			
83	2,3,7,8	0,0008	0,08
94	1,2,3,7,8	0,0003	0,01
114	2,3,4,7,8	0,0227	11,3
118	1,2,3,4,7,8	0,0066	0,7
121	1,2,3,6,7,8	0,0057	0,6
130	2,3,4,6,7,8	0,0036	0,4
124	1,2,3,7,8,9	0,0003	0,03
131	1,2,3,4,6,7,8	0,0079	0,08
134	1,2,3,4,7,8,9	0,0002	0,0
135	1,2,3,4,6,7,8,9	0,0022	0,0
Σ ПХДФ = 0,0505 Σ ТЕО = 13,2			
Σ ТЕО ПХДД/ПХДФ = 65,7			

При оценке риска воздействия токсикантов на детей следует обращать внимание на то, что дети более восприимчивы к неблагоприятным эффектам, нежели взрослые, поскольку их гормональная, нервная, иммунная системы находятся в стадии становления. Воздействие токсикантов, особенно типифицированных ксенобиотиков типа диоксина и недioxиноподобных ПХБ, могут вызывать долговременные и устойчивые отклонения от нормы, с длительным латентным периодом [53]. Кроме того, структура воздействия и источники ксенобиотиков несколько отличаются от таковой для взрослых и зависят от многих факторов. И, наконец, значительные отклонения состояния здоровья могут наблюдаться, даже если доза воздействия мала [54].

Данные мониторинга грудного молока женщин Казахстана показали, что уровни нагрузки устойчивых органических соединений, в общем, сходны с уровнями в Западной Европе и США. Однако очень большие уровни ТХДД (212 нг/гр жира) были выявлены в хлорированных регионах Южного Казахстана, где нагрузка ксенобиотиками, в частности, ТХДД и β-гексахлорексаном, в 10 раз выше, чем нагрузка, приходящаяся на население Европы и США. Профиль токсикантов в пробах показывает, что их источником является 2,4,5-трихлорфеноксиуксусная кислота, сходная с дефолиантом типа Оранжевый реагент, который применялся во Вьетнаме.

В целом профиль конгенов токсикантов в грудном молоке жительниц развитых стран отражает структуру выбросов, характерную для данного региона. Преобладают высокохлорированные конгены от источников техногенного происхождения, таких, как МСЗ и автомобильный транспорт [55] (рис. 7.5).

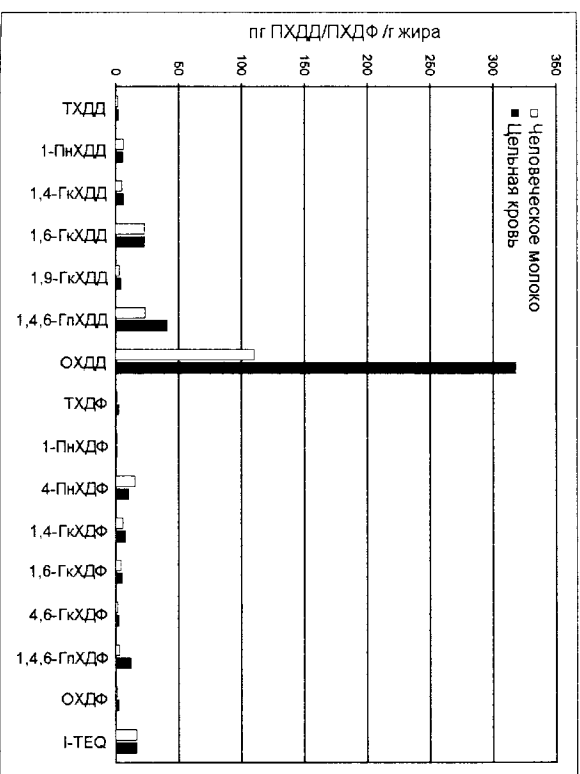


Рис. 7.5. Сравнение уровней ПХДД/ПХДФ в пробах человеческого молока и цельной крови у населения в Германии [36]

Но сначала следует ответить на вопрос: откуда же берутся высокохлорированные диоксиноподобные ксенобиотики в грудном молоке в столь значительном количестве? Известно, что у человека накопление диоксинов, которые он получает, главным

образом, по цепи питания, происходит в основном в жировой ткани.

Анализ грудного молока у женщин стран Запада указывает на наличие мощных высокотемпературных источников высокохлорированных токсикантов поступления в окружающую среду. Кроме того, профили конгенов ПХД/ПХДФ удивительно образом похожи друг на друга (рис. 7.6). Более высокое содержание ОХД и ГПХД в грудном молоке можно объяснить преимущественным накоплением этих конгенов в жировой ткани и меньшей способностью к метаболизму в организме человека [36].

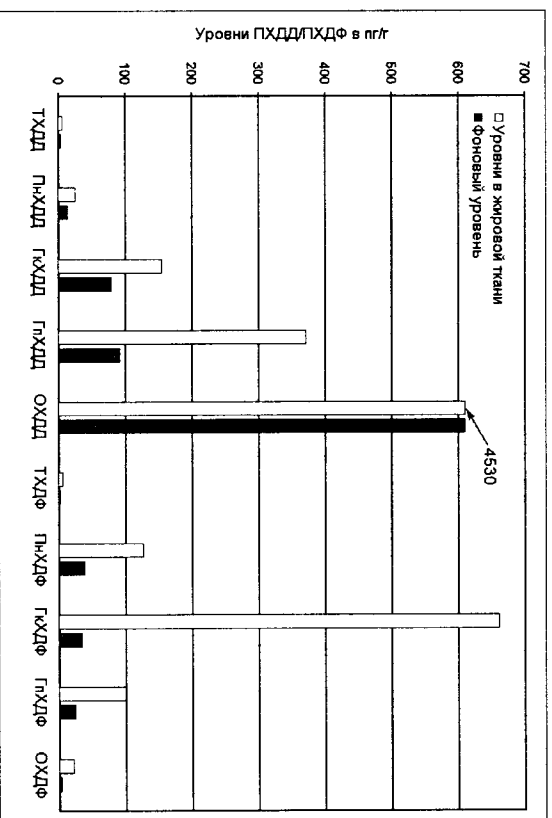


Рис. 7.6. Сравнительная характеристика уровней ПХД/ПХДФ липидов сыворотки крови и фонового загрязнения окружающей природной среды [36]

В период лактации происходит расщепление жировой ткани с высоким содержанием ксенобиотиков, что и приводит к их повышению в ударных концентрациях в грудном молоке. Разумеется, чем больше концентрация ксенобиотиков в жировой ткани, тем больше их будет и в грудном молоке.

Помимо ПХД/ПХДФ, в грудном молоке были найдены значительные количества ПХБ. Ежедневная нагрузка ПХБ на кг веса тела в 50 раз больше при выкармливании грудным молоком, чем диоксиновая нагрузка на взрослого человека, что представляет серьезную опасность для здоровья ребенка [56].

Таблица 7.5
Величины диоксиновой нагрузки мг (TEQ)/день при кормлении грудным молоком в течение 6 месяцев

Возраст, лет	Вес, кг	%, лет	Жир	Нагрузка
Новорожденный	3,3	0,40	0,14	800
1 месяц	4,3	0,50	0,16	733
2 месяца	4,6	0,60	0,18	667
3 месяца	6,0	0,70	0,20	600
4 месяца	6,7	0,75	0,22	533
5 месяцев	7,4	0,80	0,23	467
6 месяцев	7,9	1,00	0,25	400
7 месяцев	8,4	1,00	0,25	54
8 месяцев	8,8	1,05	0,24	54
9 месяцев	9,2	1,08	0,24	54
10 месяцев	9,4	1,10	0,23	54
11 месяцев	9,8	1,12	0,23	54
1 год	11,3	1,14	0,23	54
2 года	13,3	1,39	0,20	54
5 лет	19,7	2,12	0,15	59
11 лет	41,1	3,60	0,15	64
18 лет	65,1	5,33	0,13	65
34 года	71,5	7,70	0,21	65
55 лет	73,8	9,76	0,27	65

Например, у детей в Дании средние уровни ПХБ в плазме крови в 4 раза выше при выкармливании грудным молоком, чем у детей, выросших на искусственной смеси. В экспериментах женского молока встречаются 14 полихлордифенилов, основными из которых являются 2,2',4,4',5,5'-текса-, 2,2',3,4',5,5'-текса-, 2,2',3,4,4',5,5'-пентахлордифенилы, весьма устойчивые к дегградации и способные к биологическому накоплению [57]. Несмотря на значительный разброс данных по диоксиновой нагрузке, опубликованных различными исследователями, не приходится сомневаться, что эта проблема таит в себе серьезную опасность.

Таблица 7.6

Средние концентрации полигалогенированных дибензо-п-диоксинов и дибензофуранов в жировой ткани у мертворожденных детей, находящихся на искусственном вскармливании и вскармливаемых грудным молоком

Соединение	Мертворожденные	Искусственное вскармливание	На грудном молоке
ТХДЛ	1,6	0,4	1,7
1,2,3,7,8-пентаХДЛ	3,4	1,1	4,9
1,2,3,4,7,8-гексаХДЛ	2,5	1,0	4,0
1,2,3,6,7,8-гексаХДЛ	8,8	4,0	19,9
1,2,3,7,8,9-гексаХДЛ	1,3	0,7	3,7
1,2,3,4,6,7,8-гептаХДЛ	12,9	5,0	25,2
ОХДЛ	51,2	29,1	91,6
2,3,7,8-ТХДФ	1,4	1,9	1,1
1,2,3,7,8-пентаХДФ	0,2	1,0	0,5
2,3,4,7,8-пентаХДФ	9,2	3,1	10,6
1,2,3,4,7,8-гексаХДФ	3,7	1,7	3,5
1,2,3,6,7,8-гексаХДФ	2,4	1,0	2,8
2,3,4,6,7,8-гексаХДФ	1,0	0,2	1,1
1,2,3,7,8,9-гексаХДФ	0,1	0,1	0,1
1,2,3,4,6,7,8-гептаХДФ	3,6	1,6	3,8
1,2,3,4,7,8,9-гептаХДФ	0,4	0,1	0,1
ОХДФ	2,1	1,8	1,6
ТЕО	11,9	4,3	15,9

Следует отметить, что мониторинг на содержание ксенобиотиков в грудном молоке ведется с 1950 г., причем особенно большое внимание этому вопросу уделяют такие страны, как Германия и Швеция, имеющие собственные программы мониторинга. Грудное молоко исследуется в основном на содержание галогенорганических пестицидов, полихлорированных/полибромированных дибензо-п-диоксинов, дибензофуранов и полихлорированных бифенилов, в тоже время почти не обращается внимание на присутствие тяжелых металлов, растворителей и других химических загрязнителей [58].

Поэтому не случайно, что грудное молоко может являться одним из лучших биомаркеров химического загрязнения ксенобиотиками [59-60]. Было замечено, что концентрация ксенобиотиков в грудном молоке варьируется в зависимости от места проживания и связанной с этим диоксиновой нагрузкой, от раз-

личий в возрасте, от числа детей, продолжительности кормления грудью и от других факторов. Довольно часто в грудном молоке обнаруживают соединения, которых нет в списке загрязнителей данного региона. Так, например, в Финляндии в середине 1980-х гг. в пробах грудного молока у женщин были найдены высокие концентрации хлородана, который никогда не использовался в данной стране, при этом уровни ПХДЛ/ПХДФ/ПХБ были ниже среднеевропейских показателей [61]. Причиной же появления этого токсиканта в грудном молоке являлось потребление рыбы из Балтийского моря. Уровни концентрации в грудном молоке таких ксенобиотиков, как хлордан, ДДТ, гексахлорбензол, и некоторых других, имеют тенденцию к снижению, что связывают с запретом и ограничениями на использование такого рода химической продукции. При этом гексахлорбензол считается некоторыми исследователями одним из возможных главных факторов проявления диоксиноподобной активности женского молока, где его концентрация очень велика (табл. 7.7). Считается, что токсичность гексахлорбензола составляет 10-60% ТЕО для женского молока, это, несмотря на то, что эквивалент токсичности для гексахлорбензола — 0,0001 [62]. Исследованиями было показано, что гексахлорбензол способен оказывать неблагоприятное воздействие на животных и человека — существенно уменьшать уровни половых гормонов в крови, т.е. проявлять токсические свойства по отношению к гормональной системе [63].

Таблица 7.7

Концентрации гексахлорбензола в женском молоке

Страна	Концентрация ГХБ (нг ТЕО/кг жира)	Концентрация ПХДЛ, ПХДФ и ПХБ (нг ТЕО/кг жира)	Год взятия проб
1	2	3	4
Австралия	38		1973
— " —	10		1980-1991
Австрия	120-370		1973
— " —		26	1992-1993
Вьетнам	2,2-22,1		1985-1987
Германия	51		1984
— " —	18		—
— " —		28,3	1992-1993
Германия (бывшая ГДР)	25		1989-1990

1	2	3	4
Дания	3,5	34	1993
Египт	7,2	20	1995
Израиль	8		1985
Индия, Дели	128		1987
Индия, Фаридабад	10		1987
Иордания	29		1989-1990
Испания	100-500		1984-1987
– “ –	90-170	33,7	1990-1991
– “ –	31,6		1992-1993
Италия	22		1987
Казахстан	7,8	29,2	1996
Канада		20	1986
– “ –	2,6		–
Канада, Квебек	13,6		1991
Литва		45	1995-19986
Нидерланды	5	30	1990-1993
Норвегия	1,7		1991
– “ –		34	1985-1986
Польша	4,8-8,1		–
Россия	11-13	18-20	1993
Словакия	82,9	28,4	1993-1994
США	1,9-2,2	10	1985-1987
Таиланд	0,7		1985-1987
Турция	84		1988
Фарейские острова	7,2	20	1995
Финляндия	6,4		1982
– “ –		20,3	1992-1993
Франция	98		1972-1973
Чешская Республика	164	28,2	1990
– “ –		23,2	1992-1993
Швеция	11		1978-1979
– “ –	4		1989
Япония	3,0	30,8	1994

Что же касается результатов исследования по определению содержания диоксинов, дибензофуранов и прочих хлорированных ксенобиотиков в молоке кормящих матерей бывшего СССР, то тут можно отметить, что концентрации диоксинов и полихлорированных бифенилов здесь были ниже, чем в ФРГ и США. В то же время содержание дибензофуранов в пробах женского молока в бывшем СССР находилось на том же уровне, как в ФРГ и США. Содержание отдельных изомеров полихлорированных бифенилов в пробах было выше, чем в бывшем ФРГ, а концентрации ДДТ были больше, чем в ФРГ и США [64].

Рассматривая проблему содержания в грудном молоке диоксиноподобных ксенобиотиков, необходимо подчеркнуть, что одними диоксинами и дибензофуранами, ДДТ, гексахлорбензолом дело все же не обходится. Несмотря на принимаемые в ряде развитых стран меры, складывается парадоксальная ситуация. Если общий ТЕQ снижается, то уровни полибромированных дифениловых эфиров и полибромированных бифенилов в грудном молоке за последние 25 лет существенно возросли, и продолжат удваиваться каждые пять лет [21, 65] (рис. 7.7).

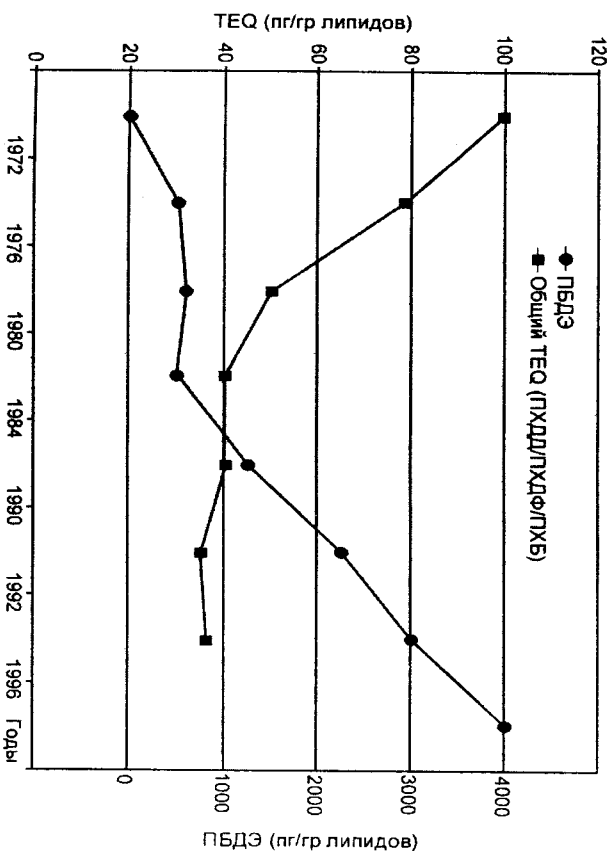


Рис. 7.7. Уровни ксенобиотиков в липидах крови и жировой ткани

Помимо грудного молока, полибромированные дифениловые эфиры были найдены в атмосферных осадках, объектах живой природы и у человека (в липидах крови и жировой ткани) [66-68]. Липофильная природа и устойчивость к метаболизму, способность аккумуляроваться и перераспределяться по пищевым цепям ставят хлор- и бромсодержащие дифениловые эфиры в один ряд с такими ксенобиотиками, как полихлорированные бифенилы, дибензо-и-диоксины и дибензофураны [69].

Исследования, проводившиеся с 1970-х годов, показывают продолжительный рост концентрации полибромированных дифениловых эфиров, в то время как концентрация таких ксенобиотиков, как ПХБ и ДДТ, медленно снижается.

Кроме того, наибольшие уровни концентраций ПБДЭ в Швеции после 1997 г. имеют явную тенденцию к снижению. На 2000 г. зафиксированные уровни ПБДЭ незначительно превышают концентрации ПХБЭ, зафиксированные в 1995 году [65].

Большинство исследователей считают, что полибромированные дифениловые эфиры принадлежат к семейству структурно сходных соединений, таких, как ПХДД/ПХДФ/ПХБ/ПВБ, а также к тироксину и гербициду нитрофену. Для тетра- до гексабромированных конгенов дифениловых эфиров были замечены канцерогенные свойства, неблагоприятное воздействие на эндокринную систему и нейрорегенерационные функции [65,70].

Полибромированные дифениловые эфиры с 1960 г. применяются (см. табл. 7.8) в качестве противопожароопасных добавок к пластмассам, пенам и текстилю, в количестве 5-30% от веса материала. Поскольку здесь эти вещества не являются химически связанными, они способны мигрировать из материалов. Так что данная опасность не кажется уж вовсе и призрачной. Тем более, что общее производство декабромированного дифенилового эфира составляет 30 000 т в год, а общий выпуск других полибромированных дифениловых эфиров – 40 000 т в год. После того, как в 1981 г. у рабочих в Швеции были обнаружены очень высокие концентрации полибромированных дифенилов и прочих ксенобиотиков, в литературе стали появляться сообщения о вездесущих ПБДЭ. Причем, лишь относительно недавно полибромированные и смешанные дифениловые эфиры причислены к устойчивым органическим загрязнителям, подобно полихлорированным бифенилам, полихлорированным дибензо-и-диоксинам и дибензофуранам, а также хлорорганическим пестицидам [66]. Было достоверно установлено, что, как и другие высоколипидофильные ксенобиотики, полибромированные дифениловые эфиры накапливаются в биосфере преимущественно

Таблица 7.8

Полибромированные дифениловые эфиры и другие полигалогенированные ксенобиотики

Класс соединения, конгенеры	Число конгенов класса	Свойства	Использование (число коммерческих продуктов)	Полувыведение у грызунов	Полувыведение у человека	Нагрузка у человека пг/г жира (TEQ)	Активность Ah-рецептора	Раковые поражения	Развитие	Щитовидная железа
ПХДД/ПХДФ	75/135	Загрязнители		1-60	2-10	20	+/+	+/+	+/+	+/+
ТХДД				10-30	8	3-5	+	+	+	+
ПБХ	209	Диэлектрики	Aroclor 1254, 1260 (> 40)	6-28	2-6	1500000	+	+	+	+
Планарные ПХБ				7-9			+			+
Моно-о-ПХБ							+		+	
Гекса-ПХБ				431-478			-		+	
ПВБ	209	Пламягасители	Firemaster BP-6 (>60)	160-480	8-11	50000	+	+		+
Гекса-ВБ					4-97					
Дека-ВБ							+		+	+
ПХДЭ	209	Загрязнители								
Пента-ХДЭ				6		2000-8000				
Гекса-ХДЭ						2000-8000	+			
ПБДЭ	209	Пламягасители				1000-100000	+		+	+
Тетра-БДЭ				20-30			+		+	+
Пента-БДЭ			Пента- (~10)	25-47			+		+	+
Гекса-БДЭ				45-120			+			
Дека-БДЭ			Окта-Дека- (<10)	<1				+/ -		+

Примечания: + – положительная корреляция; - - отрицательная корреляция; +/- – слаболожительная корреляция [65].

в жировой ткани животных, а также в необычайно высоких концентрациях были обнаружены в водных обитателях, в крови людей, жировой ткани и материнском молоке. Доминирующим конгенером в окружающей природной среде является 2,2',4,4'-тетрабромдифениловый эфир (BDE-47), но были также обнаружены другие конгенеры: 2,2',4,4',5-пентабромдифениловый эфир (BDE-99), 2,2',4,4',6-пентабромдифениловый эфир (BDE-100), 2,2',4,4',5,5'-гексабромдифениловый эфир (BDE-153), 2,2',4,4',5,6'-гексабромдифениловый эфир (BDE-154). Уровни концентраций только BDE-47 в материнском молоке составляют 4,7 пмоль/г жира, в липидах крови – 2,9 пмоль/г жира. Значительно высокие концентрации были обнаружены у лосося, обитающих в Балтийском море, и ворвани – соответственно 620 пмоль/г жира и 2 500 пмоль/г [71-73].

У млекопитающих воздействие PBBE может происходить во время внутриутробного развития через общий обмен веществ плода и матери; в течение неонатального периода экспозиция PBBE имеет место как при прямом воздействии окружающей среды, так и через основной источник – материнское молоко. У большинства млекопитающих быстрое развитие головного мозга происходит в период перинатального развития. У человека этот период начинается с третьего триместра беременности и продолжается на протяжении первых 2-х лет жизни. В этот период приобретаются новые моторные и сенсорные функции, которые характеризуются биохимическими изменениями, в результате которых мозг биохимически функционирует точно так, как у взрослого человека. Низкоуровневое воздействие PBBE в течение неонатального периода может привести к появлению нейротоксических эффектов [74-75].

Говоря о содержании ксенобиотиков в женском молоке, следует заметить, что их влияние не ограничивается только токсическим действием на потомство. Было показано, что ПХДД/ПХДФ, а также ПХБ и пестициды не являются инициаторами канцерогенеза, однако они проявляются как промоторы канцерогенеза: злокачественной опухоли молочной железы [76]. При этом механизм канцерогенности ПХБ, подобно ПХДД/ПХДФ, является многостадийным процессом и реализуется по негенотоксической схеме, однако действует через эпигенетический механизм, включающий изменения в сигнальной трансдукции при фосфорилировании и дефосфорилировании белков, а также гомеостаза [77-78].

Суммируя вышеизложенное, следует сказать, что решение проблемы нагрузки токсикантов на человека – это решение задачи по недопущению эмиссии ксенобиотиков в окружающую среду – воздух, воду и пищу. Обеспечение безопасности и здо-

ровья детей состоит в контроле и ограничении нагрузки ксенобиотиков на население, при обязательном вскармливании детей грудным молоком.

7.5. Сравнительная дозиметрия

Сравнительная дозиметрия широко используется для оценки воздействия токсикантов в рамках модели человек-животное. При этом количественные различия в оценке воздействия могут возникать из-за экспозиции смесию диоксинов, в то время как модельных животных подвергают воздействию только одного соединения. Поэтому воздействие на человека в рамках модели человек-животное должно выражаться в виде общего TEQ, в отличие от использования одного токсиканта при моделировании эффектов диоксина. Это особенно важно при небольшой диоксиновой нагрузке, поступающей из окружающей среды, где количество ТХДД обычно составляет только 20-30% от общего TEQ [79]. В связи с этими обстоятельствами сравнения основывают на значении ТХДД, через общий TEQ, переоценивая, таким образом, токсичность смеси на влияние ТХДД [21].

Некоторую альтернативу может составить дозиметрия, основанная на сравнении диоксиновых эффектов между разными видами. Среди них поглощение, концентрация в ткани, вес тела и определенная общая кумулятивная доза являются определяющими факторами.

Поступление диоксинов фиксируется обычно в виде средней ежедневной дозы (мг/кг/день). Причем, для определения ежедневной диоксиновой нагрузки удобно использовать животных в качестве моделей. У людей ежедневная средняя доза может быть оценена путем измерения уровней диоксинов в продуктах питания и мониторинге их потребления. Но основными методами определения ежедневной диоксиновой нагрузки у людей являются нахождение уровней диоксинов в сыроворотке крови и оценка времени с начала воздействия. Полученные значения диоксиновой нагрузки не отличаются высокой точностью, и их достоверность часто ставится под сомнение из-за неоднозначности времени экспозиции, различий в периоде полураспада у разных изомеров и неодинаковой дозы ксенобиотиков, ежедневно поступающей в организм человека.

Знание концентрации ткани, веса тела и кумулятивной дозы позволяет более близко оценить индивидуальные внутренние уровни доз, нежели определение их только на основании диоксиновой нагрузки. Кроме того, данная оценка может также отражать влияние внутри- и межвидовые различия для периода полураспада ТХДД, который варьируется от 15 дней для мыши до 14,1 года у человека. На внутреннюю дозу также оказывает

Влияние ряд физиологических факторов. Например, с возрастом у грызунов и человека наблюдается увеличение уровней диоксинов. Предполагается, что диоксины находятся исключительно в липидной фракции и что концентрация диоксинов одинаково распределена по всему телу.

Таблица 7.9
Сравнение периода полураспада ТХДД
и альтернативных метрических доз у крыс, мышей и человека

	Крысы Sprague-Dawley	Мыши B6C3F ₁	Человек	
			Взрослые, высокая экспозиция	Взрослые, низкая экспозиция
t _{1/2} ТХДД	12-31 день	15 дней	5,8-14,1 лет	
Влияние на здоровье	Рак пищеви- дной железы	Рак печени	Все виды рака	Не известно
Средняя еже- дневная доза, пг/кг/день	1400	71000	Не известно	1-10 ТЕQ
Уровень в липи- дах, нг/нг	6500 (печень) 1250 (сыворотка)	Не опреде- лялось	545-4362 (сы- воротка)	36-38 ТЕQ (сыворотка)
Общая концен- трация, нг/кг	73 (печень) 250 (сыворотка)	944	120-960	8-13 ТЕQ

Таким образом, значение диоксиновой нагрузки, полученной исходя из анализа их содержания в липидах, рассчитывается ко всей массе тела, причем масса липидов у человека оценива-ется на уровне 22%. Кумулятивная доза находится путем сум-мирования общей кумулятивной внутренней дозы с ее продол-жительностью.

Дозы диоксинов, вызывающие рак, могут быть использованы для сравнения альтернативных метрических доз у крыс, мышей и человека (табл. 7.9). Средняя ежедневная диоксиновая нагруз-ка, связанная с возникновением раковых заболеваний, намного больше у мышей, чем у крыс, подтверждает возможные разли-чия в чувствительности к ксенобиотикам. Эти ограничения в применении ткань-специфического сравнения между грызунами и человеком вызваны изоляцией диоксинов в печени грызунов. Типичные концентрации ТХДД в печени грызунов варьируются от 1 до 10,5 раз больше концентрации в жировой ткани, зави-сящих, кроме того, еще и от способа дозирования. Из-за изоля-ции диоксинов их концентрация в тканях печени у крыс не мо-

жет быть оценена на основании их уровней в сыворотке крови и в отдельных органах, таких, как пищевидная железа.

У человека изоляция диоксинов в тканях печени не изучена в достаточной степени. Сходные концентрации ТХДД у челове-ка в печени и жировой ткани, так и в природных объектах свя-зывают с низкоуровневым воздействием окружающей природной среды. Следует отметить, что к межвидовому сравнению концен-трации диоксинов в тканях нужно подходить очень осторожно.

При определении уровней ксенобиотиков, вызывающих раз-витие злокачественных новообразований, следует предполо-жить, что, несмотря на большее различие в разнообразии и концентрациях в тканях, крысы и мыши могут служить мо-дельными экспериментальными животными для дальнейшего изучения механизмов ответов. Использование эксперимен-тальных животных в качестве моделей помогает проводить сравнительную дозиметрию в низкоуровневой области экспози-ции для связанных с действием диоксинов биохимических из-менений, проявляющихся в возникновении раковых заболева-ний у человека и животных [80].

7.6. Биологический ответ на воздействие диоксинами у человека и соответствующих экспериментальных животных

Биологические ответы на воздействие диоксинов у людей и соответствующих экспериментальных животных, используе-мых в качестве моделей, обсуждаются ниже. При всем оби-лии литературы, касающейся эффектов воздействия диоксинов, на человека, нет исчерпывающего обзора. Принципальные, вы-званные диоксинами биологические эффекты у человека и экс-периментальных животных включают следующее [81-82]:

- хлоракне;
- изменение уровня половых гормонов;
- изменение процесса развития;
- изменение функционирования щитовидной железы;
- нарушение функционирования сердечно-сосудистой системы;
- нарушение функционирования иммунной системы;
- появление злокачественных новообразований;
- активация рецептора AhR;
- индукция энзимов фазы I и II;
- изменение в функционировании рецептора фактора эпидер-мального роста;
- изменение дифференциации и клеточного роста.

Многолетние исследования токсических эффектов диоксино-подобных токсикантов у человека и экспериментальных животных показали, что воздействие ксенобиотиков воспринимается весьма различно. Подобные «колебания» в этой области объясняются, прежде всего, недостаточными усилиями, приложенными для изучения токсических эффектов и их механизмов в полной мере. Кроме того, во весь рост встают проблемы, связанные с истинной оценкой диоксиновой нагрузки, восприимчивостью того или иного вида, влияния разного рода генетических факторов и учета биохимических особенностей. Корреляция эффектов диоксинов и фуранов при воздействии на человека составляет от 0,26 до 0,80, причем для более высокохлорированных ксенобиотиков это значение является более высоким. Также и для ПХБ корреляция составляет от 0,06 до 0,94, с высокими значениями коэффициента для высокохлорированных конгенов [83].

Токсичность ПХД и ПХДФ

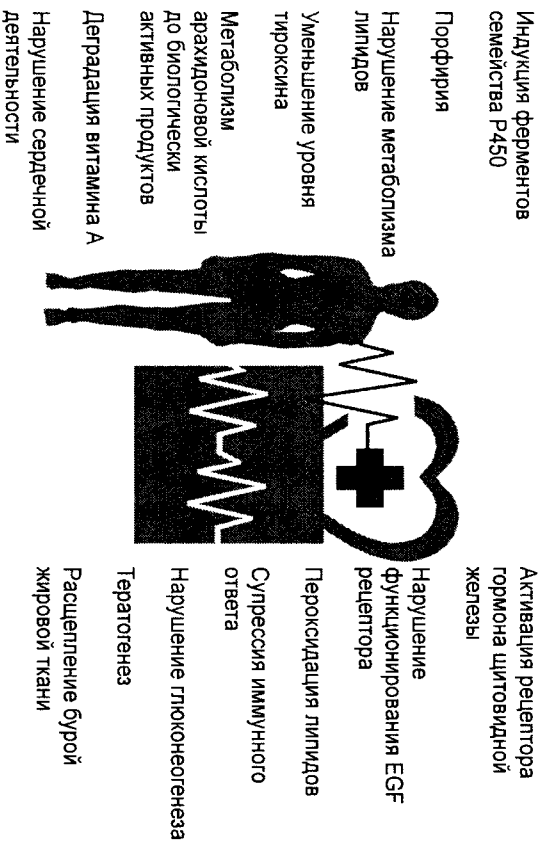


Рис. 7.8. Воздействие ПХД/ПХДФ на человека [84]

Сравнительные характеристики воздействия ксенобиотиков обобщены в табл. 7.10-7.11.

Таблица 7.10

Сравнительная характеристика эффектов ТХД/И при воздействии *in vitro* на ткани животных и человека [85]

Эффект	Ткань/вид	Концентрация (нМ)
Связывание с Ah-рецептором (K _d)	Мышь (C57Bl/6)	0,27
	Человек	1,6
	Лимфоциты мыши	1,3
Индукция CYP1A1 (EC ₅₀)	Лимфоциты человека	1,8
	Эмбрион мыши	0,1
	Эмбрион крысы	100
Цитотоксичность*	Эмбрион человека	100
	Тимоциты мыши	0,1
	Тимоциты человека	0,1
Ингибирование пролиферации*	Лимфоциты мыши	3,0
	Лимфоциты человека	0,3
Ингибирование секреции IgM*	Лимфоциты мыши	3,0
	Лимфоциты человека	0,3

* Наименьший уровень, при котором наблюдается эффект.

Таблица 7.11

Сравнительная токсикология человека и экспериментальных животных на эффекты диоксинов

Эффект	Вид	Доксисовая нагрузка (нг/кг)	Экспериментальная доза
1	Человек	95-3000	
	Обезьяна	1000	1000 нг/кг
	Кролик	23	4 нг/кролика/5 дней/неделю/4 недели
Хлоракне	Мышь	13900	4000 нг/кг, 3 дня/неделю /2 недели
	Человек (плацента)	2130	125 нг/кг/день, 30 недель
	Крыса (печень)	2582	125 нг/кг/день, 30 недель
Деревуляция EGF-рецептора	Человек (плацента)	2130	125 нг/кг/день, 30 недель
	Крыса (печень)	2582	125 нг/кг/день, 30 недель
Индукция CYP1A1	Мышь (печень)	10000	10000 нг/кг
	Человек (плацента)	1	1 нг/кг
	Крыса (печень)	23	1,5 нг/кг, 5 дней/неделя/13 недель
Повреждение печени	Человек	300	
	Крыса	100	

1	2	3	4
Фоновое воздействие	Человек	1.1	ТХЛД
		6-9	ПХЛД/ПХДФ
		8-13	ПХЛД/ПХДФ/ПХБ
		1	
Раконные новообразования	Мышь	4	
		Человек	109-700
		Хомияк	137000
		Крыса	2976
Промотирование опухолей	Мышь	944	71 нг/кг/день, 2 года
		Крыса	2582
		Человек	125 нг/кг/день, 30 недель
		Мышь	830
Уменьшение веса тела	Человек	2130	Перинатальная нагрузка
		Крыса	400
		Хомияк	2000
		Человек	2130
Задержка роста	Крыса	1000	Перинатальная нагрузка
		Человек	2130
		Человек	1000
		Человек	1000
Задержка развития	Обезьяна	42	0,151 нг/кг/день
		Человек	44-122
		Крыса	12500
		Человек	99-140
Изменение гемостаза глюкозы	Человек	30	30 нг/кг
		Морская свинка	2000
		Крыса	345
		Макака-резус	0,76 нг/кг/день, 4 года
Уменьшение жизнестойкости	Крыса	1000	1000 нг/кг
		Хомияк	180000
		Морозетки	10
		Мышь	10
Изменение набора лимфоцитов	Мышь	10	10 нг/кг
		Человек	10
		Человек	10
		Человек	10
Увеличение восприимчивости к вирусным инфекциям	Мышь	10	10 нг/кг
		Человек	10
		Человек	10
		Человек	10
Эндометриоз	Обезьяна	69	0,151 нг/кг/день/4 года
		Крыса	64
		Человек	64
		Человек	64

7.7. Биомаркеры

Несмотря на значительный прогресс в области аналитической техники обнаружения очень малых концентраций следов органических и неорганических соединений, повсеместное загрязнение липофильными токсикантами окружающей природной среды требует обеспечения более широкой информированности о масштабах их распространения и воздействия. Для этой цели могут использоваться биомаркеры.

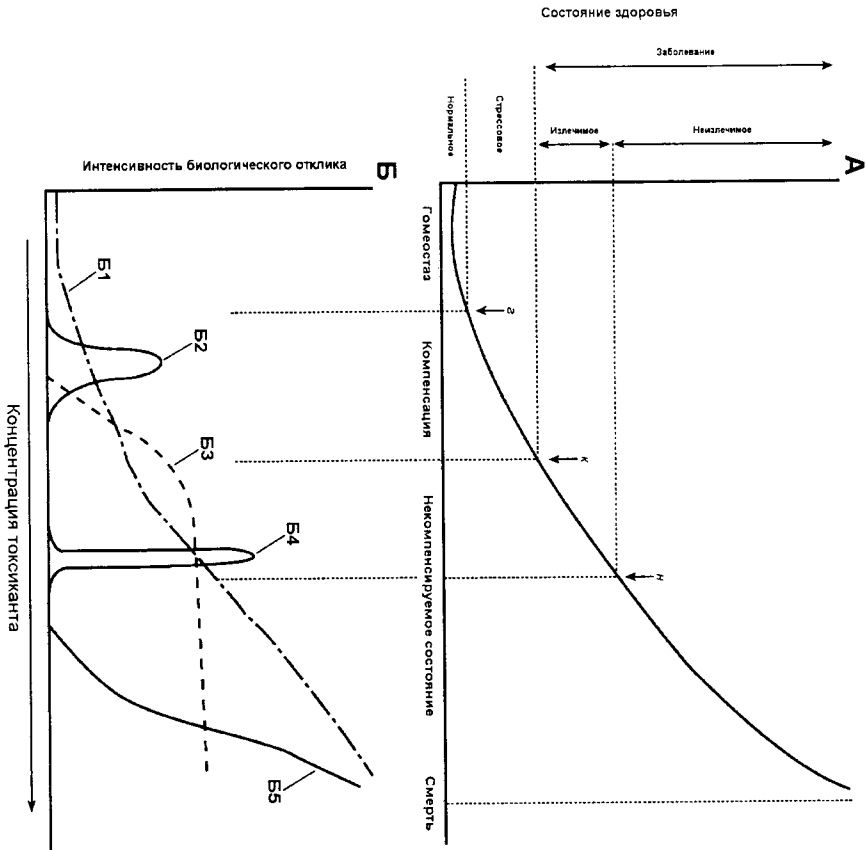


Рис. 7.9. Взаимосвязь между воздействием токсикантов, состоянием здоровья и интенсивностью биологического отклика [88]
А – изменение состояния здоровья как функции от концентрации токсиканта,
Б – возможные отклики от пяти гипотетических биомаркеров, используемых для оценки состояния здоровья индивида

Биомаркеры применяются для общего определения любых функциональных или биохимических изменений в клетках или в тканях, которые подверглись воздействию, в виде ответа или потенциальной чувствительности к действию химических агентов [86-87].

Использование биомаркеров для изучения воздействия диоксинов, дибензофуранов и ПХБ представляет интерес из-за их малой действующей дозы, значительной устойчивости к биодеградации, а также из-за их липофильной природы, что, в свою очередь, приводит к их аккумуляции в жировой ткани.

Концентрация этих соединений в тканях служит надежным критерием для оценки воздействия на окружающую среду и человека. Профиль содержания в тканях ксенобиотиков не всегда позволяет определить источник диоксиновой нагрузки из-за разный индивидуальный компонентов смеси в скорости метаболизма.

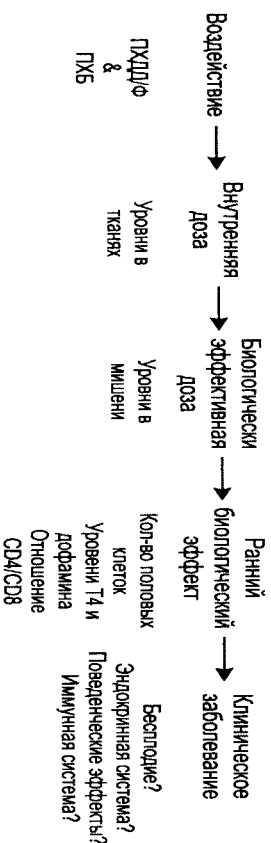


Рис. 7.10. Схематическое распределение биологических маркеров для ПХД/ПХДФ [86]

Эффекты биомаркеров, как суррогатного заболелания, позволяют проводить мониторинг по воздействию ксенобиотиков до появления клинических симптомов. Причем, биологический отклик может проявляться как на молекулярном, клеточном уровне, так и на уровне целого организма. В идеальном варианте такие биомаркеры должны быть просты, надежны и дешевы для проведения исследований. Концепция использования биологических маркеров приведена на рис. 7.9.

Эффекты биомаркеров должны включать следующие положения:

- 1) сигнал, который является проявлением неблагоприятного клинического эффекта;
- 2) характеристику экспозиции или отзывчивость на воздействие;
- 3) часто дает более детальную информацию о состоянии здоровья;
- 4) позволяет использовать стратегию предупреждения заболеваний.

Перинатальное воздействие сочетается с пренатальным (трансплацентарным) также, как и с постнатальной экспозицией. Перинатальное воздействие имеет ту особенность, что оно влияет на органы, находящиеся на различных стадиях развития. Например, на перинатальное воздействие диоксиноподобных ксенобиотиков воздействуют такие факторы, как химическая природа агентов, продолжительность периода развития и внутренняя взаимосвязь между этими системами.

Достоверно известно, что диоксиноподобные ксенобиотики действуют через центральные механизмы (например, гормональные). Исследование различных характеристик должно включать следующие факторы:

- 1) характеристику широкого спектра клинических эффектов после перинатального воздействия;
- 2) установление механизма действия этих соединений;
- 3) установление взаимосвязи между этими эффектами и системами, находящимися в развитии;
- 4) исследование механизмов и взаимосвязи между комплексом клинических симптомов с использованием биомаркеров.

Широкий набор эффектов в различных органах животных и человека подтверждает текущие гипотезы о механизмах действия диоксиноподобных ксенобиотиков и ксенобиотиков недиоксиноподобного действия, которые включают в себя следующие факторы:

- 1) биологические эффекты диоксиноподобных супертоксиантов, вызванные их связыванием с Ah-рецептором, в то время как механизмы действия недиоксиноподобных ксенобиотиков пока не ясны;
- 2) диоксиноподобные ксенобиотики действуют как «гормоны окружающей среды», нарушая нормальное функционирование иммунной системы;
- 3) неблагоприятные эффекты на репродуктивную, эндокринную, нейроповеденческую и иммунные системы отражают гормональноподобную активность, которая проявляется в высокоинтерактивной и взаимодействующей природе этих систем;
- 4) эти супертоксианты, действуя как гормоны, нарушают дифференциацию клеток в различных тканях;
- 5) перинатальный период является в тоже время очень чувствительным периодом, в котором диоксиноподобные ксенобиотики могут проявлять неблагоприятное воздействие на организм на ранней стадии развития.

Таблица 7.12

Биомаркеры и их функции

Область/ биомаркеры	Функция
1	2
Общая	
Ан-рецептор	Внутриклеточное связывание диоксиполиподобных ксенобиотиков, которые затем являются лигандами и взаимодействуют с другими связывающими белками. Последние, в свою очередь, вызывают многие эффекты диоксиполиподобных супертоксикантов. По меньшей мере 27 гена/генетических продуктов контролируют Ан-рецептор, включая Cyp1A1 и Cyp1A2 (цитохромы P450s), Gst-Ya (глутатион S-трансфераза), Nto-1 (мембранный оксидуктаза), T-ALDH (альдегид дегидрогеназа) и PAl-2 (плазминогенный активатор ингибитора-2)
ARNT	Ан-рецептор ядерной транслокации является белком, который связывается с липид-Ан-рецепторным комплексом, при этом шоковые белки диссоциируют из комплекса, образуя липид-Ан-рецептор - ARNT-комплекс. Этот новый комплекс интеркарирует в ядро, где он и проявляет транскрипционную активность при связывании с регуляторной областью ДНК
CYP1A1	Фермент, участвующий в метаболизме лекарств, индуцируется действием диоксиполиподобных ксенобиотиков посредством связывания с Ан-рецептором
Репродуктивная	
Вес при рождении/вес тела	Задержка роста
Кол-во половых клеток	Риск бесплодия
Эндокринная	
5 α -дигидротестостерон	Метаболизм тестостерона прочно связывается с андрогенным рецептором
Эстрогенные рецепторы	Количество внутриклеточных рецепторов уменьшается под влиянием диоксиполиподобных ксенобиотиков
Тестостерон	Стероидный гормон (андроген), необходим в критических периодах для развития у мужских особей морфологических и поведенческих половых характеристик
Питовидная железа	T3 и T4 гормоны роста, которые регулируют энергетические процессы метаболизма; их секреция и синтез опережаются через секрецию TRH и TSH. Секреция TRH и TSH супрессруется гормоном питовидной железы
T3	Тригидропиридин; метаболизм тироксина, гормон роста, сходный с T4, однако действует в 4 раза продолжительнее

Окончание табл. 7.12

1	2
T4	Тироксин, не сходный с T3, участвует в гемато-энцефалитическом барьере
FT4	Свободный мешает связыванию T4; синтез T3 и T4 происходит вместе с тироглобулином из остатков тирозина
TT4	Общий T4 (связанный + свободный)
TBG	Тироксин, связывающий глобулин, синтезируется в печени, обеспечивает связывание гормона щитовидной железы с транспортным белком у человека; отсутствует у крыс
TRH	TRH (тиротропин) – выводящий гормон, синтезируется в гипоталамусе (HT), который контролирует высвобождение TSH, секретирется в HT эндокринными клетками
TSH	Стимулирующий гормон щитовидной железы; стимулирует клетки щитовидной железы для синтеза и секреции гормона щитовидной железы; поступает из крови в большинство клеток тела, регулирует функционирование щитовидной железы
Нейроповеденческая	
Bayley	Измерение познавательной и моторной способности
McCarthy	Измерение познавательной и моторной способности (возраст 3-5 лет)
SDA task	Пространственное задерживание черепушкой задачи; измеряется ослабление пространственного внимания (памяти у приматов и грызунов)
Иммунная	
CD4/CD8	Маркеры поверхности клеток у Т («щитовидная железа») лимфоцитов; отношение «helper» Т/«suppressor» Т показывает функциональное состояние иммунной системы (2 = «нормальное», <1 = «нарушенное»)
CD4/CD29	CD29 «память» Т-клеток, которые предположительно были активированы антигенами; возможный маркер чувствительности или эффектов воздействия диоксиполиподобных супертоксикантов
SRBC RBC	Испытание тарельчатых клеток из красных кровяных клеток овец, показывает способность В-клеток выделять антитела против антигена; является самой чувствительной пробой на действие диоксиполиподобных ксенобиотиков
Срессовые белки	Семейство белков (включая TNF), синтезируемых в ряде клеток в ответ на инфекцию, воспаление и стресс; общие эффекты метаболизма и гомеостаза
TdT/BAF	Маркеры стволовых клеток лимфоцитов костного мозга; используются для исследования воздействия диоксиполиподобных ксенобиотиков на развитие Т-клеток
TNF	Фактор некроза опухоли; выделяется из макрофагов, как гормон иммунной системы (лимфокины) участвует в ответах на воспалительное восстановление тканей; у животных диоксиполиподобные ксенобиотики уменьшают TNF и вызывают токсические эффекты (потеря веса, смерть)

7.8. Эффекты острых и высоких доз

Синдром токсического поражения диоксином характеризуется быстрой потерей веса и проявлением летаргии у крыс, кроликов, морских свинок, грызунов и нечеловекообразных приматов. Острая токсичность для человека при достаточном высоких уровнях экспозиции была установлена при несчастных случаях, которая превышает известную для морских свинок чувствительность к поражению. Выявление синдрома острой токсичности у макак-резус при воздействии ПХДФ подтверждает, что человек является довольно толерантным видом, и проявление сходных эффектов возможно только при значительной нагрузке данными ксенобиотиками. Кроме того, в случае поражения высокими дозами ксенобиотиков человек оказывается более чувствительным видом, чем, например, крысы [89].

Изучение симптоматики отравления 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксином у животных различных видов позволяет определить несколько периодов течения отравления при воздействии высоких доз. Можно выделить латентный период (3-20 суток), период нарастания (2-35 суток) и период разгара (1-24 суток), как правило, оканчивающийся фатальным исходом в пике своего развития [90]. «Видимые» эффекты диоксиновой нагрузки – быстрая потеря веса и возникновение хлоракне. Быстрая потеря веса тела связана с тем, что эти токсиканты нарушают функционирование переносчика глюкозы в плазматической мембране клеток [91-92]. Что же касается хлоракне, то оно является обратимым симптомом поражения, однако, часто сопровождается более серьезными воздействиями на кожу. Высокая диоксиновая нагрузка, при уровне диоксиноподобных ксенобиотиков в липидной фракции плазмы крови 100 нг/кг, может опосредовать хлоракне лишь в некоторых случаях, но не во всех, а связанных, прежде всего, с индивидуальными особенностями. Однако, у тех, кто подвергся значительной экспозиции ПХДФ и ПХБ, содержащихся в рисовом масле, проявляется развитие хлоракне, а также ряд дерматологических и метаболических нарушений. У животных видов, как известно, хлоракнеподобные явления возникают у макак-резус, кроликов и грызунов. У таких экспериментальных животных, как макаки-резус, хлоракнеподобные явления могут сопровождаться эпидермальными изменениями. Сходные симптомы наблюдаются у детей, подвергшихся действию высоких концентраций ПХДФ и ПХБ.

Атрофия лимфоидной ткани является результатом воздействия относительно высоких доз ТХДД и родственных соедине-

ний. Изменения в пролиферации и дифференциации кожи ведут к хлоракне, которое часто используется для диагностики высокой диоксиновой нагрузки. Изменения в пролиферации и дифференциации клеток могут привести к иммуноотоксическим, тератогенным и канцерогенным эффектам, весьма характерным для этого класса химических соединений [93-94]. Коллабирование в уровнях активности ферментов сказываются на пролиферации и дифференциации, что ведет к изменению биохимического состояния клетки. Модуляция множества биохимических состояний (например, эпидермальный фактор роста (EGF), факторов роста (например, эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста α (TGF α), трансформирующий фактор роста β (TGF β) и их рецепторы (например, EGF-рецептор), так же как протоонкогены (например, *c-fos*, *c-jun*, *c-ras*), экспрессия которых была продемонстрирована при воздействии диоксиновой нагрузки, несомненно, ведет к изменениям в росте, а также дифференциации и, кроме того, может служить биоиндикатором риска. [95-99].

Воздействие диоксинов приводит к изменению уровня гормонов как стероидной, так и пептидной природы. Уровни таких стероидных гормонов, как андрогены, обнаруживают значительное снижение концентрации при действии диоксиновой нагрузки, что, скорее всего, связано с изменениями в метаболизме стероидных гормонов. Изменения в глюкостероидном рецепторе появляются в специфических тканях. Уровни гормонов щитовидной железы могут также изменяться под воздействием диоксинов, хотя ответ может зависеть как от дозы, так и от времени. Уровни мелатонина в крови проявляют тенденцию к уменьшению в ответ на воздействие диоксиноподобных ксенобиотиков. Гормоны пептидной природы (например, гастрин, инсулин) и их рецепторы также весьма чувствительны к диоксиновой нагрузке. В целом действие диоксинов на гормоны и рецепторы ведет к изменению гомеостаза. При этом ряд патологенированных ароматических соединений обладает ярко выраженной эстрогенной активностью, хотя диоксиноподобные соединения часто проявляют антиэстрогенную активность, а некоторые, в частности, гидроксилированные и негидроксилированные ПХБ, могут обладать как эстрогенной, так и антиэстрогенной активностью [100-102]. Сходные свойства могут иметь и метаболиты ПХБ – метилсульфонилловые производные, которые также оказывают токсическое воздействие на здоровье человека и животных, в частности, могут нарушать глюкостероидный гомеостаз, вызывая при этом нарушения в функционировании эндокринной системы [103-104].

У мышей линии C57BL/10-ScSn/Lae однократное оральное введение больших доз ТХДД вызывает зависимость от дозы печеночную порфирию, причем максимальное содержание порфирина в печени отмечается через 4-6 недель. Через 12 недель после воздействия этот эффект практически исчезает. Причем, активность уропорфириногендекарибоксилазы в печени снижалась в 2-3 раза на протяжении двух первых недель после воздействия и сохранялась на низком уровне и в дальнейшем, показывая тем самым, что наиболее выраженное снижение активности предшествует развитию порфирии [105-106]. Аналогичные изменения наблюдались также и у людей [107]. На фоне этих изменений в печени крыс отмечается изменение синтеза бегла, наряду с хорошо известной индукцией цитохромов семейства P450 [108].

В то же время у людей, подвергшихся действию полибромированных бифенилов и 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*п*-диоксина, наблюдалось выделение с мочой порфиринов, достоверно отличающихся от нормальных. По всей видимости, в результате взаимодействия некоторых ксенобиотиков с цитохромом P450 образуются новые N-алкилпорфирины, которые легко поддаются определению [109].

7.9. Влияние на репродуктивную функцию, развитие и иммунную систему

Воздействие диоксинов связывают с изменениями в эндокринной системе и возможными нарушениями репродуктивной функции у человека [110-111]. У населения, подвергшегося высокой диоксиновой нагрузке, в частности, у рабочих, занятых в химической промышленности, уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме положительно коррелируются с содержанием диоксинов в липидной фракции крови, которые имеют распределение от менее 20 до 3400 частей на триллион. У этих рабочих, как и у других млекопитающих, уровень тестостерона имеет тенденцию к уменьшению концентрации [112].

Нужно отметить, что был проведен ряд исследований для выявления последствий диоксиновых нагрузок на репродуктивную функцию у населения. Очевидно, что изменение статуса эндокринной системы может проявляться на серьезных нарушениях репродуктивной функции, которые были изучены в отношении количества детей, появившихся у родителей, подвергшихся воздействию диоксинов в результате несчастного случая в Се-

везо. В течение 7 лет после экспозиции соотношение детей женского пола значительно увеличилось (48 детей женского пола, по сравнению с 26-ю мужского).

Нарушение нормального гормонального статуса у рабочих завода «Химпром», Уфа (Россия), занятых на производстве трихлорфенола и 2,4,5-Т, также приводило к изменению обычного соотношения рождающихся мальчиков и девочек 0,51 (104-106 мальчиков/100 девочек). При этом уровни воздействия ТХДД составили от 87 до 8520 нг/кг, в то время как средний уровень жителей Республики Башкирия — 4,8 нг-ТЕQ/кг, а жителей Уфы — 17 нг-ТЕQ/кг. Большинство рабочих, занятых на производстве гербицидов, были подвержены длительному хроническому воздействию большого числа химических соединений, включающих хлорфенолы и полихлорированные дифенилы, включая эфир, которые могут оказывать веществами, нарушающими нормальное функционирование гормональной системы [113].

Самое интересное, что исследования рабочих штата Нью-Джерси (США), занятых на производстве трихлорфенола натрия, гексахлорофена [2,2'-метилтен-бис(3,4,6-трихлорфенол)] и 2,4,5-Т, не показывают нарушения соотношения пола родившихся детей. Сравнение соотношения (М/Ж) с референтной группой с нагрузкой ТХДД < 20 нг/кг (М/Ж=0,54) и у рабочих в интервале от < 20 нг/кг до ≥ 1200 нг/кг (М/Ж от 0,51 до 0,57) не обнаруживает значимости при проверке двусторонней статистической гипотезы [114]. По всей видимости, большее количество родившихся девочек на фоне производства гербицидов в Уфе, особенно до 1965 г., обусловлено очень высокими уровнями воздействия ТХДД, связанными с «интенсификацией» технологии [115] в начале 60-х годов, и, как следствие, — со значительным содержанием ТХДД в готовой продукции.

У самцов крыс, подвергшихся действию ТХДД, возникают нарушения в работе гормональной системы и уменьшение уровня тестостерона в плазме крови. Длительное воздействие ТХДД на самцов крыс приводит к последующему ослаблению репродуктивной функции [116-117]. Кроме того, у самок крыс наблюдаются изменения развития костей и увеличение количества мертворожденных потомства [118].

Дети тайваньских женщин были подвержены действию высоких концентраций ПХБ и ПХДФ как трансплантационно, так и через грудное молоко. В возрасте 6-7 лет у них появлялись симптомы нарушения психомоторных функций, увеличение психомоторной активности и отклонения в развитии. Кроме то-

го, существенная диоксиновая нагрузка и воздействие прочими галогенорганическими ксенобиотиками во время беременности приводят к появлению впоследствии потомства с заниженной массой тела [119].

В исследовании авторов [120] указываются явно выраженные половые различия на гормонотоксическое действие ПХД и ПХБ, ведущие, помимо всего прочего, к гормональному дисбалансу, что чревато нарушением нормального развития детей.

В Дании исследовались эффекты воздействия диоксина на детей, вскармливаемых грудным молоком, по сравнению с получившими искусственные детские смеси. Стандартные тесты умственного и психомоторного развития подтверждают тот факт, что происхождение нарушений психомоторной функции связано с потреблением грудного молока, содержащего огромное количество диоксиноподобных супертоксикантов. У группы детей, которая подверглась действию недioxиноподобных ПХБ, наблюдались отклонения в психомоторной функции. Эффекты недioxиноподобных ПХБ больше коррелируют с трансплацентарной экспозицией, чем с перинатальной [121]. Что же касается уменьшения веса новорожденных, то здесь имеется тенденция к его уменьшению при увеличении уровней экспозиции 2,3,7,8-ТХДД, 2,3,4,7,8-ПХДФ и 1,2,3,7,8-ПХДД с грудным молоком, но существенной статистически значимой корреляции нет [122].

Диоксины и родственные им ксенобиотики, содержащиеся в грудном молоке, также изменяют уровень гормона питовидной железы у детей. Высокая диоксиновая нагрузка у детей увеличивает уровень тироксидирующего гормона (TSH) и значительно уменьшает уровень свободного тироксина (T₄), чем у детей, подвергшихся меньшей экспозиции [123]. Однако во всех случаях уровни гормонов не выходили за рамки клинических значений. Эксперименты на животных подтверждают возникновение эффектов диоксина, которые вызывают нарушение развития у человека. Изучение токсических эффектов диоксина у молодых макак-резус позволило установить, что токсические уровни ПХДФ уменьшают уровень циркулирующего T₄ и увеличивают уровни TSH у взрослых особей. Аналогичная ситуация имеет место и у людей при воздействии конгенов полихлорированных бифенилов [124]. Сходная картина наблюдается также у птиц, обитающих вблизи водоемов, питающихся рыбой, содержащей ПХД/ПХДФ/ПХБ [125]. У самих рыб воздействие ксенобиотиков приводит к смертности

на ранних стадиях развития, вызывая сердечно-сосудистые заболевания [126].

Аналогичные изменения содержания в плазме гормона щитовидной железы были вызваны также действием ТХДД у крыс. Экспозиция грызунов диоксином *in utero* или неонатально через материнское молоко уменьшает вес тела, задерживает развитие и приводит к нарушениям в деятельности иммунной системы.

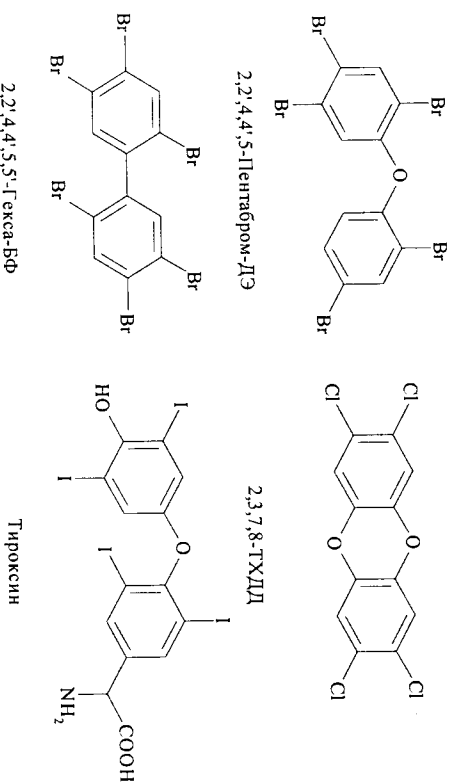


Рис. 7.11. Примеры родственных тироксину соединений

Диоксины являются потенциальными тератогенами, которые способны вызвать гидроцефроз и развоение мягкого неба дозами меньше тех, которые поступают вместе с материнским молоком [127]. У крыс Long-evans экспозиция ТХДД на низком уровне приводит к нарушениям уrogenитального тракта как у мужских, так и у женских особей и к изменению репродуктивного поведения у взрослых самцов. Эндометриоз, нарушения в эндокринной и иммунной системах найдены только у самок приматов, которые характеризуются незлокачественной пролиферацией эндометриальной ткани [128]. Оценивается, что 20-40% женщин имеют эндометриоз, который вызывает хроническую боль и нарушение репродуктивной функции. Появление эндометриоза у самок макак-резус при воздействии на них ТХДД привело к гипотезе о том, что диоксины могут быть причиной эндометриоза у людей. Эффекты воздействия диоксинов на эн-

дометрионическую ткань были исследованы на моделях, в которые хирургическим путем был имплантирован эндометриоз [129].

Диоксины определяют по их цитохром P450A1 (CYP1A1) энзиматической активности, существенно увеличению эндометриотического поражения, в то время как при отсутствии этих соединений не наблюдается стимулирующего воздействия на пролиферирование эндометриотического поражения.

Не секрет, что пренатальное воздействие ксенобиотиками очень велико, чужеродные соединения транспортируются через плаценту, но ничуть не меньше и постнатальное воздействие — через грудное молоко к новорожденному. При внутриутробном развитии особенно уязвимы к воздействию эстрогено-активных ксенобиотиков является репродуктивная функция.

Некоторые представители диоксиноподобных соединений (полигалогенированных бифенилов) проявляют определенную эстрогенную активность [131]. Так, воздействие хлорсодержащих ксенобиотиков, которые способны к слабому связыванию с эстрогенным рецептором, в течение длительного начального периода развития может привести к отклонениям, что сходны с воздействием эстрогенов, таких, например, как диэтилstilбестрол.

Либензо-*n*-диоксины же, напротив, проявляют исключительно антиэстрогенную активность, представляя, таким образом, другое семейство вездесущих ксенобиотиков с общим механизмом действия [132]. Так, биохимические эффекты диоксинового воздействия включают индукцию ферментов, связанных с метаболизмом и биотрансформацией.

Диоксины модулируют гормональную систему, включая, прежде всего, щитовидную железу и ведут к изменению в гомеостазе.

Кроме того, диоксины индуцируют изменения в факторах роста, что ведет к задержке роста, а также генерируют про-онкогены, такие, как *c-fos*, *c-jun*, так и *ras*. Примечательно, что некоторые про-онкогены появляются при перинатальном воздействии эстрогенами. При этом многостадийном процессе гормонального канцерогенеза диоксиноподобные ксенобиотики могут играть роль промоторов канцерогенеза (рис. 7.12) [130]. В целом утверждается, что диоксины следует рассматривать в качестве модуляторов роста и развития, поскольку они проявляют как эстрогенные, так и антиэстрогенные свойства [130]. Антиэстрогенной активностью обладают также многие метаболиты ксенобиотиков типа диоксина — гидроксилированные ПХБ, ведущие к аномалиям в процессе развития [133].

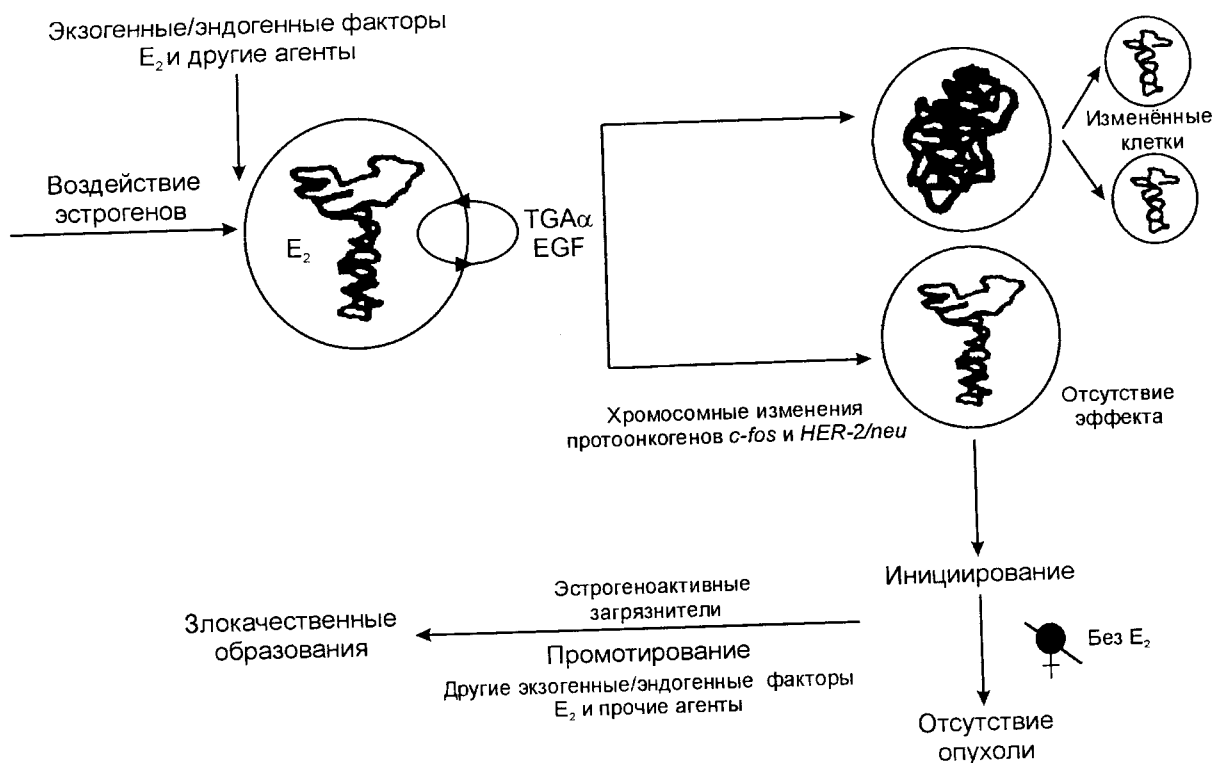


Рис. 7.12. Многостадийная схема гормонального канцерогенеза [130]

Разумеется, что любые диоксिनные нагрузки очень опасны в раннем возрасте, но ничуть не меньшую угрозу представляют трансплацентарные диоксिनные нагрузки [134]. Так, крысы Wistar на 19-й день беременности, подвергшиеся однократному воздействию 300 нг/кг 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-п-диоксина, показали, что во время лактации количество ТХДД быстро снижается со временем полужизни 7 дней (для сравнения следует отметить, что время полужизни ТХДД у нелактирующих крыс составляет 13,7 дней в аналогичных условиях). Причем, у потомства с постнатальным воздействием (через молоко) уровни ТХДД в печени достигают 4-10 нг/г ткани и значительно превышают небольшие уровни ТХДД в печени матерей 0,27-2,9 нг/г ткани. При только пренатальном воздействии уровни ТХДД в печени потомства значительно ниже, чем у крыс с постнатальным воздействием. У потомства с пренатальным воздействием активность этоксирезорифин-о-диглилазы выше в 90 раз, а у крыс с постнатальным воздействием — в 26 раз по сравнению с интактными крысами. Достоверная индукция активности этоксирезорифин-о-диглилазы наблюдается при воздействии через молоко, а также плаценту и молоко. В 100 раз меньшей диоксиновой нагрузки, всего 3 нг/кг [135-136]. В тоже время у женщин, отравленных рисовым маслом, плацента содержала 2,3,4,7,8-пентахлордibenзофуран, связанной 60% Ah-рецептора и 1,2,3,4,7,8-гексахлордibenзофуран, фиксирующей 9% Ah-рецептора. По сравнению с крысами, в плаценте женщин наблюдается максимальная индукция (так индукция $P_{sub}(1)-450$ была в 100 раз больше, чем у крыс) [137,89]. Обследованные потомства у женщин, служивших во Вьетнаме в период второй индо-китайской войны, показало, что в этой категории гораздо выше риск возникновения врожденных уродств и различных отклонений от нормы у детей, чем в контрольной группе. При этом среди ветеранов не наблюдается статистически значимых различий количества случаев выкидышей, преждевременных родов, низкого веса новорожденных и ранней смерти [138]. Если уровни ТХДД у ветеранов Вьетнамской войны превышали контрольную группу населения с 4 нг/кг липидов сыроворотки крови в 35-1500 раз, то в настоящее время уровни ТХДД у них редко превышают 20 нг/кг [139]. Высокие дозы ПХДД/ПХДФ, воздействовавшие на женское население Вьетнама, обуславливают отклонения в развитии и большое количество врожденных уродств у детей там, где территория была подвергнута масштабной обработке дефолиантами.

У крыс, получавших в течение 3-х месяцев ТХДД в количестве 180 нг/кг, наблюдается нарушение симметрии головного мозга и его толщины, что влечет серьезные отклонения в развитии и связанные с этим нейроразвлекательные эффекты [140]. Та же самая картина отмечается как у цыплят, получавших ТХДД, так и у голубой палли, обитающих в районах с сильным загрязнением ПХДД/ПХДФ. Таким образом, асимметрию мозга можно отнести к биомаркерам низкоуровневого воздействия ТХДД и родственных соединений [141-142].

Угнетение деятельности иммунной системы таит в себе большую опасность [143-145]. Исследования иммунотоксических эффектов диоксинов часто проводят на основе оценки состояния иммунной системы, подвергшейся влиянию диоксиноподобных ксенобиотиков, причем клетками-мишенями диоксинов являются эпителиальные клетки тимуса, при этом нарушаются созревание и дифференциация тимоцитов [146-147]. Большинство подходов предполагает оценку функционирования клеточных компонентов *in vitro*. Воздействие диоксинов связывают с изменением числа и функции лимфоцитов [148]. Зависящее от дозы увеличение численности Т-лимфоцитов хелперов в липидной фракции крови было найдено у рабочих, занятых в промышленности, — от 25 до 522 нг/кг ТЕО. В группе из 11 рабочих, подвергшихся диоксиновой нагрузке, уровни ксенобиотиков коррелируют с изменением функционального состояния лимфоцитов. Проллиферативный ответ уменьшается у интерлейкина-2 и аллогенных лимфоцитов, в особенности у человеческих антиген-неродственных лимфоцитов, и уменьшается способность стимулировать пролиферацию сложившихся аллогенных лимфоцитов. Функциональные изменения позволяют предполагать, что диоксиновая нагрузка может также ослаблять функционирование Т-лимфоцитов хелперов или увеличивать супрессорную функцию без изменения числа Т-лимфоцитов [121].

Изучение раннего развития человека и животных подтверждает, что низкоуровневая диоксиновая нагрузка из окружающей природной среды может также приводить к появлению патологических изменений в иммунной системе [149].

Пренатальное воздействие на детей оценивается по уровням концентрации ксенобиотиков в плазме крови матери и ребенка, в частности, планарных, моно- и ди-о-замещенных ПХБ и ПХДД/ПХДФ. Более высокие уровни диоксиновой нагрузки приводят к некоторой циркуляции Т лимфоцитного рецептора, моноцитов и гранулоцитов с самого рождения и в 3 месяца.

**Взаимосвязь между воздействием ксенобиотиков типа диоксина
с уровнями иммуноглобулинов и компонентов комплемента у человека**

Объект	Число пораженных	Контроль	Средний возраст	Токсиканты	Воздействие	Доза, мг/кг	Результат				
							IgG	IgM	IgA	C3	C4
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Севезо, Италия	45	45	3-7	ТХДД	Острое	-	→	→	→	-	-
Quail Run Park, Миссури, США	129	139	27,5	ТХДД	Хроническое	-	→	-	-	-	-
Coalite Ltd, Англия	18	15	49,8	ТХДД	Острое	-	→	→	→	-	-
Миссури, США	40	-	45,1	ТХДД	Хроническое	до 750	↑	→	→	-	-
Завод по производству трихлорфенола, Германия	8	-	49,6	ТХДД	Хроническое	163-1935	γ-глобулины			-	-
BASF AG, Германия	132	196	60,7	ТХДД	Острое	1-553	→	→	→	→	→
	132	-	60,7	ТХДД	Острое	1-553	↑	→	↑	→	-
Свалка бытовых отходов, Египет	100	98	10	ПХДД/ПХДФ/ПАУ Тяжелые металлы	Хроническое	-	→	-	→	-	-
Frierfjord, Норвегия	24	243	46	ПХДД/ПХДФ	Хроническое	-	-	-	-	-	-
NIOS, США	259	-	55,7	ТХДД	Хроническое	до 3389	↓	→	→	↑	-

Окончание табл 7.13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Завод по производству пестицидов, Германия	187	1167	56,0	ПХДД/ПХДФ	Хроническое	1,2-893	→	→	→	-	-
Ветераны Вьетнамской войны, США	894	-	53,8	ТХДД	Хроническое	0-618	→	→	→	-	-
Boehringer, Германия	88	-	36,5	ПХДД/ПХДФ	Острое	1-140	↓	→	→	-	-
Rastatt, Германия	70	-	51,5	ПХДД/ПХДФ Pb и Cd	Хроническое	2-17	→	→	→	-	-
Болезнь Юшо	69	-	63,4	ПХДД/ПХДФ ПХБ	Острое	-	→	→	→	-	-

Примечание: ↓ - отрицательная взаимосвязь;
 ↑ - положительная взаимосвязь;
 → - нет значимой корреляции [150].

Пренатальное воздействие также положительно коррелируется с увеличением числа цитотоксических Т-клеток на 18-й месяц жизни. Функционирование иммунной системы у детей в возрасте от 6 до 10 лет, подвергшихся в результате несчастного случая в Севезо диоксиновой нагрузке, показало отсутствие факторов, подтверждающих нарушение ее работы, основанных на определении концентрации иммуноглобулина в сыворотке крови и ответов на митогены Т- и В-клеток.

Впоследствии из-за вынужденного ТХДД у 20 из 44 детей развилось хлоракне, которое демонстрирует, что эта группа подверглась более значительному воздействию ТХДД.

Таким образом, ПХБ и диоксины могут проявлять широкий набор иммунологических эффектов, включая уменьшение сопротивляемости к инфекциям, супрессию гуморального и клеточно-связанного иммунного ответа [151]. Вследствие высокой уязвимости детей на ранних стадиях развития иммунной системы действие ПХБ и диоксинов при перинатальном воздействии имеет особый риск для здоровья. Но, несмотря на это, данные, касающиеся потенциальных токсических эффектов *in utero* и кормления грудным молоком при экспозиции ПХБ и диоксинами на человека, весьма скудные. Следует заметить, что с самого рождения ребенок подвергается воздействию ударных доз супертоксикантов, и, кроме того, была выявлена высокая вероятность респираторных заболеваний в течение шести месяцев после рождения и болезней среднего уха в школьном возрасте. С высокими уровнями хлороорганических соединений в грудном молоке матери и перинатальном воздействии хлороорганических супертоксикантов на детей была отмечена связь с появлением большого количества отитов среднего уха на первом году жизни. Изменения в Т-клетках лимфоцитов могут привести в дальнейшем к супрессии иммунного ответа или аллергии [143].

Имеется связь между воздействием ПХБ и диоксинами на появление инфекционных и аллергических заболеваний, ослаблением функций иммунной системы. Экспозиция ПХБ и диоксинами вызывает изменения в кинетике созревания тимоцитов и отклонения в дифференциации тимоцитов CD8⁺ по направлению к более зрелому фенотипу TcRa β ⁺ Т-клеток. Пренатальная экспозиция также незначительно коррелирует с увеличением CD4⁺CD45RO⁺ (память) и CD3⁺HLADR⁺ (активированные) Т-клеток, а также с увеличением уровня антител при некоторых патологических состояниях. У обезьян при однократной диоксиновой нагрузке ТХДД 10 мг/кг массы тела наблюдаются количественные сдвиги

определенных субпопуляций периферических лимфоцитов, особенно Т-клеток: CD4⁺CDW29⁺ («хэппер-индуктор» – клеток или Т-клеток «памяти»), а также В-клеток: CD20⁺ (В₁-клеток), причем было установлено изменение абсолютного числа клеток данных популяций. Надо отметить, что имеющаяся информация об иммунологических эффектах хронического воздействия фоновых уровней ПХБ и диоксинов по цепям питания весьма ограничена [152]. В общем, перинатальное воздействие фоновых уровней (для высокой диоксиновой нагрузки в более тяжелых формах) ярко проявляется в повышенной чувствительности к инфекционным и аллергическим заболеваниям, связанных, безусловно, с нарушением иммунного ответа [153].

У животных диоксины вызывают супрессию ответов антигенов. Причем, воздействие низких доз диоксиноподобных супертоксикантов уменьшает частоту памяти Т-лимфоцитов хелперов, а также наблюдается супрессия Т-зависимого и Т-независимого иммунного ответа. Эксперименты на грызунах показали, что диоксины ослабляют действие иммунной системы и, как следствие, уменьшают сопротивляемость к вирусам и паразитическим инфекциям, они приводят к поражению тимуса, в тех дозах, которые вызывают изменения в функционировании иммунной системы. К тому же, помимо снижения Т-клеточного иммунитета, происходит нарушение функций В-лимфоцитов, причем перинатальная диоксиновая нагрузка вызывает более выраженные нарушения функционирования иммунной системы. Под влиянием диоксиновой нагрузки происходит снижение резистентности к бактериальным, вирусным и протозойным инфекциям [154-155].

Что же касается иммунологических эффектов диоксиноподобного текахлорбензола, то здесь токсические эффекты реагируют по очень сложным механизмам. Текахлорбензол как у человека, так и у экспериментальных животных, вызывает увеличение уровней IgM и IgG в сыворотке крови, а также нарушает функционирование гранулоцитов нейтрофилов [156].

7.10. Злокачественные новообразования

Согласно современной концепции возникновения злокачественных новообразований, причиной их появления являются структурные и функциональные изменения генов клеток, путем трансформации из нормальных клеток. Экспериментальное изучение канцерогенеза, а также клинические исследования показали, что развитие злокачественной опухоли – постепенно

эволюционирующий процесс, в течение которого клетки злокачественной опухоли приобретают качественно другие характеристики. Генетическая нестабильность опухолевых клеток широко распространена по сравнению с нормальными клетками и, кроме того, амплификация ДНК может быть одним из механизмов, который ведет к появлению клональных популяций, которые имеют более выраженные злокачественные формы. Амплификация генов позволяет клеткам ускользать от контроля роста, становиться мобильными и устойчивыми, а также ускользать от воздействия иммунных систем [157]. В 1997 г. Международное агентство по исследованию рака оценило канцерогенность ТХДД, который также служит доказательством канцерогенности ПХДД и ПХДФ для населения. Имеются попытки объяснения роли генетического полиморфизма и родственной предрасположенности при раковых поражениях и родственной предрасположенности при раковых поражениях и родственной предрасположенности при раковых поражениях. Установлено увеличение количества гемоглобина цитохрома Р450, являющегося одним из факторов, при котором было установлено экзогенное стимулирование цитохром Р450 (Р450)-зависимой монооксигеназы. Кроме того, важны структура генов и их полиморфизм с цитохромом Р450, а также механизм индукции Р4501А1 и генетический полиморфизм, чувствительность к раку и прочим токсическим эффектам [158-159]. Видимый генетический полиморфизм некоторых Р450 и AhR показан на ДНК лейкоцитов человека. Так, у больных раком легкого, по сравнению с контролем, наблюдаются различия в распределении полиморфизма гена CYP 2E1 [160].

Экспериментально было показано, что ТХДД является канцерогеном для лабораторных животных, в частности, для самцов и самок мышей и крыс при длительном времени экспозиции. Была также выявлена канцерогенность для хомяков, которые относительно резистентны к летальным эффектам ТХДД [161]. В некоторых работах указывается на возникновение раковых поражений печени рыб при воздействии ТХДД и родственными соединениями. При этом было обнаружено, что канцерогенные эффекты ПХДД/ПХДФ и галогенированных бифенилов аддитивны, способны оказывать синергический эффект и могут проявлять антагонистическое действие. Так, например, копланарный ПХБ 126 является антагонистом арилуглеводородного рецептора, а ди-о-замещенный ПХБ 153 – промотором канцерогенеза. Смесь ПХБ 126 и ТХДД обладает аддитивным промотирующим действием на злокачественную опухоль, в то

же время ПХБ 153 является антагонистом по отношению к эффектам 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*п*-диоксина [162].

Общепризнано, что ТХДД – неренотоксичный канцероген, поскольку в экспериментах повреждение цепей ДНК практически не наблюдается и проходит как слабый инициатор двухстадийного процесса иницирования-промотирования для печени и кожи. Кроме того, было показано, что ТХДД, по крайней мере, на два порядка более сильный промотор канцерогенеза, чем «классический» тетрадеканоилфтороболетат, причем промотирование опухоли является AhR-зависимым. Так, например, проявление рака легких у крыс наблюдается только у подверженных действию ТХДД совместно с диэтилнитрозамином, превосходя в этом все другие комбинации ксенобiotиков. Высокая способность диоксиноподобных соединений к промотированию новообразований является следствием сродства к арилуглеводородному рецептору и их фармакокинетических характеристик.

Метаболизм ксенобiotиков в общем случае протекает через две стадии, фазы I и фазы II. Начальная окислительная стадия фазы I следует за конъюгацией энзимами класса конъюгаз. Свыше 90% процессов метаболизма происходит с участием цитохромов Р450, относящихся к семейству гем-тиолатных энзимов, причем насчитывается свыше 750 индивидуальных предшественников, характеризующихся теперь терминами гена или последовательностью белков. У млекопитающих процессы экзогенного метаболизма проходят, главным образом, в печени с участием Р450 и лишь незначительное количество его было найдено в других органах и тканях [163].

При этом совместное воздействие смеси токсикантов ТХДД, соединений кадмия, хрома, мышьяка ведут к нарушению экспрессии генов, что может усугублять канцерогенную токсичность ксенобiotиков типа диоксина [164].

Общепризнано, что индукция Р450 связана с метаболической активацией (CYP1A1 и CYP1A2), рассматриваемой как проявление потенциальных токсических/канцерогенных свойств [165]. Однако (CYP1A1)-изоформа чаще всего ассоциируется с активацией проканцерогенов (например, 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*п*-диоксина) у мелких грызунов полициклическими ароматическими углеводородами.

Тем не менее, экспрессия CYP1A1 наблюдается в легких человека, индуцируемая проканцерогенами, полициклическими ароматическими углеводородами, которыми загрязнены почти все природные и искусственные объекты, например, в сигарет-

ном дыме и выхлопных газах. Поэтому опасность возникновения рака легких под влиянием разнообразных ксенобиотиков не кажется иллюзорной. CYP1A2 включается в метаболическую активацию полиароматических и гетероциклических аминов и амидов, которые образуются, например, при обработке мясных продуктов. Причем, эта форма индуцируется в печени как человека, так и экспериментальных животных. CYP1E2 вызывается, главным образом, соединениями с небольшим молекулярным весом, при этом CYP1E2 вызывает появление активных форм кислорода [166].

В 1976 г. в результате несчастного случая на производстве трихлорфенола произошел выброс ТХДД и ядовитое облако накрыло весь город Севезо (Италия). При этом значительной доксиновой нагрузке подверглись 38 тысяч человек. Самый высокий уровень диоксиноподобных ксенобиотиков в крови людей, проживающих вблизи Севезо, оценивался в пределах 1800 нг/кг [167]. Оценка содержания диоксиноподобных ксенобиотиков являлась основой эпидемиологического изучения, целью которого было установление уровня смертности в результате возникновения роста злокачественных новообразований через год после выбросов. В экспериментах *in vivo* было показано, что 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-*p*-диоксин вызывает хромосомные aberrации в клетках костного мозга через 96 часов после воздействия, причем не наблюдалось стимуляции незапрограммированного синтеза ДНК в культуре клеток ЕНЕ человека. К тому же генотоксическое действие ТХДД проявляется только после однократного воздействия [168].

Через 9 лет после происшествия у населения, подверженного хроническому воздействию ТХДД, наблюдались случаи саркомы мягких тканей, лимфомы, рака желудка. При этом исследование содержания ТХДД в печени животных показали сравнительно близкие между собой уровни в зонах с различной степенью загрязнения [169-170].

Через 15 лет после эмиссии ксенобиотиков уровень смертности в результате появления злокачественных новообразований был оценен для зоны с наибольшей степенью загрязнения. В зоне со средним уровнем воздействия, где численность населения оценивается приблизительно в 6000 человек, было выявлено превышение среднего уровня заболеваемости раком крови, включая лейкомию и лимфому Ходжкина у мужчин через 15 лет после несчастного случая. У женщин, проживавших в этой зоне, также наблюдался повышенный риск появления лимфомы Ходжкина и сложной миеломы. Статистически значимое увели-

чение случаев рака печени было обнаружено среди женщин через 10 лет после поражения ТХДД. Спустя 10 лет после инцидента увеличилось число случаев рака головного мозга, которые наблюдались у женщин, живших в зоне с наименьшим уровнем загрязнения. Аналогичные поражения наблюдались при использовании гербицидов, содержащих ТХДД [171].

Самые высокие уровни диоксиновой нагрузки на человека были отмечены у населения, живущего в промышленных районах, где имеется производство гербицидов на основе дифениловых эфиров и хлорфенолов. У многих рабочих уровни диоксинов в крови на порядок превышают уровень фоновой концентрации, даже через год после прекращения воздействия. В большинстве случаев оценка экспозиции основывалась больше на изучении технологии работы, чем на непосредственном измерении количества ксенобиотиков в плазме крови, что не дает возможности точного утверждения об уровнях экспозиции. Применение этого метода продолжается еще до настоящего времени, однако оценка риска существенно затрудняется тем, что воздействие осуществляется поступлением сложной смеси разнообразных химических соединений в организм человека. В дополнение следует отметить, что большинство (если не все-цело) подвергшихся воздействию ксенобиотиков на производстве составляют мужчины.

Мета-анализ подвергшихся диоксиновой нагрузке показал, что для всех объединенных участков случаи смертельного поражения возникали от рака легких, рака крови и небольшого увеличения числа случаев саркомы мягких тканей и рака желудка. Связанное с воздействием ТХДД увеличение количества всех форм рака привело к дальнейшему возрастанию зависящего от дозы риска поражения. Надо отметить, что столь необычное соотношение рака крови и саркомы мягких тканей не замечается у животных.

Однако сравнение с экспериментальными животными показало, что склонность к возникновению специфических видов рака может проявляться у отдельных видов, штаммов и родов. У самцов крыс Sprague-Dawley и Osborne-Mendel, а не самок, развивается рак печени, в то время как рак шитовидной железы был найден только у самцов крыс Osborne-Mendel. Подвергшиеся действию ТХДД самки крыс Osborne-Mendel и мыши Swiss Webster показали развитие подкожной фибросаркомы. Связанные с воздействием ТХДД случаи раковых поражений языка, носоглотки, твердого неба, легких и надпочечников проявлялись как у самцов крыс, так и у самок. Самцы и самки

мышей линии B6C3F₁ показали появление случаев лимфомы и рака печени, хотя раковые поражения щитовидной железы наблюдались только у самок мышей. Только у сирийских золотых хомяков появлялись злокачественные новообразования на мордочке.

Сравнение канцерогенных эффектов у человека и крыс показывает, что человек является менее чувствительным видом к канцерогенным эффектам ТХДД, чем крысы. Так, при пиковой концентрации, измеренной у подвергшихся воздействию ТХДД крыс, 0,1 мкг/день в течение 2-х лет, канцерогенные эффекты у человека были более чем в 9 раз меньше, чем это наблюдалось у крыс. Кроме того, кривая дозы ответа для крыс более чем в 90 раз круче, чем таковая для человека [172].

7.11. Биохимические эффекты диоксинов на человека и животных

Исследования по оценке риска проводятся для лучшего понимания механизмов биологического действия, характеристики отговов на воздействие низких доз и установление уровня чувствительности населения к нагрузке диоксиноподобными ксенобиотиками. Надо отметить, что с диоксиновой нагрузкой связаны многие случаи отклонений в состоянии здоровья, хотя вес нераковых поражений обычно менее определен.

Как раковые, так и нераковые поражения могут появиться не только вследствие диоксинового поражения, но и при действии других химических соединений, таких, как недоокисноподобные ПХБ. Эффекты воздействия диоксиноподобных супертоксикантов во многом совпадают как у человека, так и у животных, и в дальнейшем могут дать возможность исследования неблагоприятного воздействия на развитие, репродуктивную функцию и др. Отклонения от нормального состояния, вызванные диоксинами, обусловлены влиянием на процессы связывания с рецептором, которые характеризуются различными ответами на воздействие и включают индукцию ферментов, изменения в факторах роста и гормонов, а также изменения в пролиферации и дифференциации клеток.

Сравнение данных по биохимическим эффектам диоксинов у человека и животных выявило довольно значительное сходство эффектов внутри отдельных видов. Предполагается, что механизм действия диоксинов примерно одинаков для животных видов и ведущей концепцией является механистическая модель связывания диоксина [174]. Во-первых, выявление генетического

Таблица 7.14

Результаты лабораторных исследований у людей с признаками хлоракне [173]

Объект тестирования	Справочное значение	Пациент 1			Пациент 2		
		средн.	макс.	мин.	средн.	макс.	мин.
1	2	3	4	5	6	7	8
Триглицериды	50-172 мг/дЛ (0,56-1,9 ммоль/л)	287 (7,4)	549 (14,2)	130 (3,4)	113 (2,9)	176 (4,6)	69 (1,8)
Холестерол	150-200мг/дЛ (<5,2 ммоль/л)	228 (5,9)	338 (8,7)	146 (3,8)	201 (5,2)	248 (6,4)	165 (4,3)
Общая α-амилаза	28-100 U/l	73	149	44	74	80	69
Липаза	60 U/l	39	116	0	77	104	47
Холинэстераза	2,8-7,4 kU/l	4,9	6,2	3,4	5,2	6,3	4,0
Щелочная фосфатаза	60-170 U/l	140	295	80	91	150	72
GOT (ASAT)	15 U/l	7	11	5	10	12	8
GPT (ALAT)	19 U/l	7	27	2	8	18	5
Gamma-GT	4-18 U/l	16	51	7	11	22	7
LDH	120-240 U/l	147	215	106	121	170	99
Кровь и дифференциальные элементы крови							
Эритроциты	3,5-5,0 10 ¹² /л	3,4	4,2	2,8	4,2	4,5	3,9
Гемоглобин	120-150 г/л	103	138	84	128	142	118
Тромбоциты	150-450 10 ⁹ /л	165	228	74	179	251	141
Лейкоциты	3,2-9,8 10 ⁹ /л	18,4	30,6	9,9	8,1	12,2	5,7
Ретикулоциты	0,7-2,0%	1,84	2,11	1,41	1,4	-	-

1	2	3	4	5	6	7	8
Гранулоциты	50,0-70,0%	71,6	91	52	59,6	71,4	52,1
Моноциты	0,0-12,0%	5,2	12	1	6,2	7,2	5,5
Лимфоциты	25,0-40,0%	20,5	42	6	31,6	36,8	21,6
С-реактивный белок	10 мг/л	26	55	5	5	10	<5
Фибриноген	1,8-3,9 г/л	4,2	5,4	3,3	2,6	3,9	1,6
Элементы лимфоцитов							
Т-лимфоциты (CD3 ⁺)	59-85%; 720-2,330/μЛ	84 3648	88 5435	79 2537	71 1750	73 2339	69 1520
В-лимфоциты (CD19 ⁺)	6,4-23%; 100-430/μЛ	12,3 537	17,0 921	9,0 336	23,5 579	26,0 701	22,0 463
Т-клетки хэлперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	31-61% 500-1,760/μЛ	45 1936	49 2829	41 1289	43 1066	48 1371	41 961
Т-клетки супрессоры (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	11-38% 170-1,050/μЛ	38 1668	41 2500	38 1197	25 609	26 797	22 513
Отношение CD4/CD8	31-61%	1,2	1,5	1,1	1,7	2,1	1,6
Природные клетки киллеры (CD3 ⁺ CD56/CD16 ⁺)	5,6-31% 90-430/μЛ	4,3 182	6,0 231	3,0 92	5,0 121	8,0 182	3,0 73
Гормоны							
TSH	0,1-4,0 μU/мл	1,5	2,5	0,7	3,8	10,3	2,1
Свободный тироксин	1,0-1,8 нг/дЛ (12-23 пмоль/л)	1,1 (14)	1,4 (18)	0,8 (10)	1,1 (14)	1,3 (21)	0,8 (10)

1	2	3	4	5	6	7	8
Андростенедион	0,3-3,10 нг/мл	0,64	0,84	0,48	2,58	2,79	2,33
DHEAS	0,69-3,98 μг/дЛ	0,18	0,2	0,17	2,69	3,21	2,19
17-OHP	F 0,4-1,0 нг/мл; L 1,3-4,3 нг/мл	0,5	0,6	0,4	2,3 (L)	2,6 (L)	2,0 (L)
LH	F 1,5-10 mU/ml; L 0,5-13mU/ml; P 14-72 mU/ml;	1,8	2,9	1,3	9,3 (L)	15 (L)	5,9 (L)
FSH	F 4-13 IU/l; L 2-13 IU/l; P 5-22 IU/l;	4,3	5,4	2,3	7,3 (L)	10,0 (L)	5,5 (L)
Пролактин	1,4-24,2 нг/мл	26,6	46,4	12,3	21,6	32,9	10,2
Эстрадиол	F 22-215 пг/мл; L 22-232 пг/мл; P 191-572 пг/мл	58	87	11	126 (L)	259 (L)	39 (L)
Прогестерон	F 0,5-1,0 нг/мл; L 3,0-18,5 нг/мл	0,20	0,23	0,17	3,96 (L)	11,1 (L)	0,7 (L)
Тестостерон	0,06-0,86 нг/мл (0,2-2,9 нмоль/л)	0,05 (0,2)	0,06 (0,2)	<0,05 (<0,2)	0,35 (1,2)	0,42 (1,5)	0,17 (0,6)
SBG	19-117 нмоль/л	102	117	84	191	199	185

Условные обозначения: F – фолликулярная фаза; L – лютеальная фаза; P – пик.

полиморфизма позволяет более точно произвести оценку токсичности/канцерогенности для диоксиноподобных ксенобиотиков. И, во-вторых, знание биохимических процессов, протекание которых нарушается при воздействии диоксиновой нагрузки, могут помочь в создании лекарств, уменьшающих риск поражения данными ксенобиотиками. Основные биохимические изменения обусловлены активацией транскрипции через связывание с арилулгеводородным рецептором. Некоторые биохимические процессы могут быть вызваны пост-транскрипционными изменениями в результате стабилизации РНК или изменения фосфорилирования белков. Собственно, токсическое действие диоксинов у человека и животных связывают с весьма специфичной индукцией цитохромов семейства P450: CYP1A1, CYP1A2 и 1-10 нг ТХДД/кг. Эти и другие энзимы ответственны за метаболизм эндогенных и экзогенных соединений. Рядом исследований было показано, что эти факторы могут являться синергетиками эффектов диоксинов и, наоборот, оказывать защитное действие на биологические системы, включая действие канцерогенов или например, гормонов.

У людей наблюдается полиморфизм энзимов семейства P450: CYP1A1 и CYP1A2, в результате чего более высокие уровни активности энзимов связывают с увеличением восприимчивости к токсическим эффектам диоксиноподобных ксенобиотиков.

Влияние диоксина на состояние здоровья человека изучается путем суммирования данных на экспериментальных животных и результатов, полученных на исследовании человеческой ткани *in vitro*, или воздействием на человека диоксиновой нагрузкой окружающей среды. Промотивание раковых опухолей у крыс Sprague-Dawley используется для характеристики воздействия типа доза-ответ при экспозиции диоксиноподобными ксенобиотиками. Инициирование злокачественных новообразований вызывалось действием однократной дозы диэтилнитрозамина, следующей за воздействием ТХДД, обычно с двухнедельным интервалом в течение 30-60 недель.

Высокочувствительные мыши линии C57BL/6J проявляют высокую аффинность к AhR. В совпадении с исследованиями на экспериментальных животных параллельные биохимические испытания проводятся на некоторых категориях населения с различными образцами и уровнями диоксиновой нагрузки. Категории включали женщин, которые подверглись воздействию ПХДФ и ПХБ, содержащихся в рисовом масле; население, проживавшее во время несчастного случая вблизи Севезо, подвергшиеся интоксикации в связи с выбросом ТХДД в 1976 году;

рабочих, получивших диоксиновую нагрузку на химическом заводе Hoechstingelheim в Германии, производящего гербициды на основе дифениловых эфиров, и добровольцев, получавших низкие, однако вполне определяемые концентрации ксенобиотиков, типичные для всех резидентов Соединенных Штатов. Биохимический ответ на воздействие диоксинов на человека, при необходимости, должен проявляться в доступных для наблюдения тканях. Для этой работы неоценимую помощь оказывает исследование периферической крови, особенно лимфоцитов и, в меньшей степени, плацентарной ткани. Пробой человеческой крови позволяют оценивать ферментативную активность, концентрацию протеинов и состояние иммунной системы. Концентрации факторов роста, гормонов и конгенов диоксина могут быть измерены в плазме крови. Лимфоциты также используются для экспериментов *in vitro*. Обработывая лимфоциты диоксинами известной концентрации, можно выявить их ответ на воздействие. Уровень концентрации, с которым лимфоциты могут проявлять дозозависимый ответ в других тканях, существенно ограничивает применение этого метода. Также на лимфоцитах не могут наблюдаться такие биохимические ответы на воздействие, как экспрессия цитохрома P450 1A2 (CYP1A2).

Диоксиновая нагрузка у крыс линии Sprague-Dawley ведет к увеличению активности РНК-полимеразы В ядрах клеток печени на 70% [175]. Затем ее активность быстро снижается и через несколько часов снова возрастает. Причем, перед повторным увеличением активности РНК-полимеразы В наблюдается резкое повышение активности РНК-полимеразы А (приблизительно на 125%).

В тимусе же воздействие ТХДД приводит к увеличению активности РНК-полимеразы В, и через несколько часов активность этого фермента оказывается ниже, чем в контрольной группе. Считается, что, влияя на процесс транскрипции, ТХДД стимулирует синтез РНК в печени и ингибирует синтез РНК в тимусе.

На культуре паренхиматозных клеток печени *in vitro* были изучены изменения синтеза белков этими клетками при воздействии диоксиновой нагрузки, в частности, 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксина. Было отмечено значительное увеличение синтеза двух белков с молекулярной массой 26 000 и 39 000 соответственно. Причем, у этих белков не было антигенов, аналогичных цитохромам P4501A1 и P4501A2. Однако под действием диоксина наблюдалось ингибирование синтеза трех белков с молекулярными массами 24 000, 25 000 и 29 000, хотя при воздействии *in vivo* в гепатоцитах увеличивалось содержание пяти

белков — двух протеинов с молекулярной массой 26 000, одного с молекулярной массой 36 000 и двух с молекулярным весом 39 000. Следует отметить, что эти белки отличны от 26k-R и 39k-R, что было показано двумерным гель-электрофорезом. Таким образом, диоксин изменяет синтез ряда белков, это происходит наряду с индукцией цитохрома P450 [176].

7.12. Действие на ферментные системы

Диоксин и группа многочисленных диоксиноподобных ксенобиотиков обладают широким спектром биологической активности, к тому же крайне неблагоприятной для человека и млекопитающих. Воздействия с летальным исходом вызываются биохимическими изменениями в системе метаболизма чужеродных живых организмам соединений — ксенобиотиков. Известные случаи летальных исходов характеризовались быстрым снижением веса тела и летаргией. Атрофия лимфатических узлов наблюдается при экспозиции довольно высокими дозами диоксинов и родственных соединений. Кроме того, атрофия яичников отмечается также при воздействии высоких доз диоксинов [177]. Изменения в пролиферации и дифференциации ведут к проявлению хлоракне, которое очень часто используется для диагностики поражения высокими дозами диоксинов и родственных соединений. Изменения в пролиферации и дифференциации клеток могут лежать в основе иммунотоксических, тератогенных и канцерогенных эффектов. Биохимические эффекты диоксина и родственных соединений имеют непосредственное отношение к ферментам, гормонам и факторам роста.

Индукция ферментов семейства P450 ведет к спонтанной биотрансформации ряда соединений, как, например, стероидов. Причем, затрагивание важнейших путей метаболизма, несомненно, ведет к изменению биохимического состояния клеток, их роста и дифференциации. Имеются достоверные данные по снижению уровня пептидных и стероидных гормонов как результата воздействия диоксинов и родственных соединений. Такие пептидные гормоны, как инсулин и гастрин и их рецепторы, изменяются при воздействии диоксинов. Уровни стероидных гормонов, в частности, андрогенов, значительно снижаются из-за активации их метаболизма. Кроме того, при воздействии диоксинов снижаются и уровни эстрогенных рецепторов.

Гормоны щитовидной железы также весьма чувствительны к воздействию диоксинов и обнаруживают как дозовую, так и временную зависимость от экспозиции [178]. Уровень метатонина в крови проявляет тенденцию к уменьшению в ответ на воздействие диоксинов.

В общем, воздействие диоксина приводит к изменению го-мостаза. Действуя как «эндокринный разрушитель», диоксин и родственные соединения обладают тканевой, временной специфичностью [179].

Сходство диоксина и родственных соединений с рядом гормонов обуславливает его непосредственное связывание с рядом рецепторов. Токсические свойства диоксинов во многом определяются взаимодействием с ариглугеоводородным рецептором.

7.13. Ариглугеоводородный рецептор и ариглугеоводородный рецептор ядерной транслокации

Некоторые линии животных совершенно явно показывают, что биологические ответы, вызванные диоксинами, вытекают из-за связывания ряда галогенированных ароматических соединений с клеточным белком, называемым AhR, причем весьма специфично и с высокой аффинностью [180]. В нормальном состоянии AhR имеется в мультипротейном цитоплазматическом комплексе, содержащем AhR-лиганд-связывающую субъединицу, шоквые белки и, возможно, другие протеины. AhR и ARNT ирают весьма важную роль в обнаружении изменений и адаптации к воздействиям внешней среды [181].

При связывании лиганда происходит диссоциация AhR-комплекса, интеркаляция в ядро и взаимодействие AhR с ядерным транслокатором (ARNT). AhR-ARNT гетеродимер связывается со специфическими элементами на ДНК и функционирует как активированный лигандом фактор транскрипции [182]. Физиологическим лигандом AhR являются простагландины и родственные соединения (PGB₃, PGD₃, PGE₃, PGF_{3α}, PGG₂, PGE₁ и PGE₂), которые и вызывают экспрессию генов более эффективно, чем TXDD (в четыре раза в случае PGG₂) [183]. Исследования на клеточных системах экспериментальных животных и людях показали, что выявленное сходство типа структурной активности у различных диоксинов говорит о положительной корреляции аффинного связывания с AhR и об индукции активности углеводородной гидроксилазы (CYP1A1), с появлением летальных случаев поражения, атрофии тимуса, потери веса и об иммунодепрессии. В частности, было установлено, что рецептор 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*h*-диоксина чувствителен к нагреванию, действию трипсина или химотрипсина, но не ДНК-азы или RNK-азы, что позволяет подтвердить белковую природу рецептора TXDD. Причем, dibензофуран и β-нафтофлавон, в отличие от фенотарбита, претеглон-16α-карбонитрида или декаметазона, конкурировали с ³H-TXDD за связывание с этим белком, а при центрифугировании ³H-TXDD-цитозольный белок

осаждается с константой седиментации 4-5 S. Надо отметить, что из ядер клеток тимуса экстрагируется макромолекулярный комплекс ^3H -ТХДД, имеющих такие же биохимические свойства, как и комплекс ТХДД с цитозольным белком, а поглощение ^3H -ТХДД ядрами происходит параллельно со снижением уровня ^3H -ТХДД в цитозоле. Так, некоторые авторы полагают, что ядерный комплекс ^3H -ТХДД-белок представляет собой комплекс ^3H -ТХДД-рецептор, транслоцированный из цитоплазмы [184].

В настоящее время наибольшее распространение получила гипотеза о том, что диоксинный или Ah-рецептор (арилуглеводородный рецептор) является членом семейства рецепторов стероидных гормонов. Однако было показано, что первый член липид-активированного семейства *ستيرаль-петид-ستيرаль* функционирует как фактор транскрипции. Большее понимание этого механизма было достигнуто благодаря интенсивному изучению регуляции CYP1A1. Исследования подтвердили, что Ah-рецептор может встречаться как в цитоплазме, так и в ядре. Увеличение фосфорилирования тирозина выявляется в быстром и чувствительном ответе на воздействие диоксина как *in vitro*, так *in vivo*. Считается, что Ah-рецептор играет двойную роль, во-первых: как усилитель транскрипции и, во-вторых, как регулятор вторичных ответов, таких, как фосфорилирование тироксина, весьма сходных с теми, что имеются в случае стероидных гормонов. Диоксиновая нагрузка приводит, главным образом, к биологическому усилению опосредованных Ah-рецептором ответов через каскад факторов роста и гормонов [185]. При исследовании индуцированным диоксином превращения Ah-рецептора из латентной в ДНК-связанную форму было обнаружено, что латентная форма рецептора содержит ингибиторный белок, отделение которого необходимо для проявления функциональной активности рецепторного белка.

Для связывания с ДНК, активированного лигандом рецептора, требуется его фосфорилирование. Дефосфорилирование активированного лигандом рецептора предотвращает его связывание с ДНК *in vitro*. Не активированный диоксином Ah-рецептор находится в латентной форме, причем в интактной культуре клеток гепатомы был идентифицирован лабильный ядерный фактор (~50 кД), который был конститутивно связан с местом взаимодействия Ah-рецептора с ДНК. Этот фактор отщипывается от Ah-рецептора по биохимическим свойствам и ДНК-связывающей специфичности. Количество конститутивного фактора обнаруживает корреляцию с конститутивно открытым хроматином гена цитохрома P450IA1, указывая на их взаимодействие,

причем предполагается, что замещение конститутивного фактора активированным лигандом Ah-рецептором *in vivo* сопровождается дерепрессией транскрипции гена цитохрома P450IA1 [186].

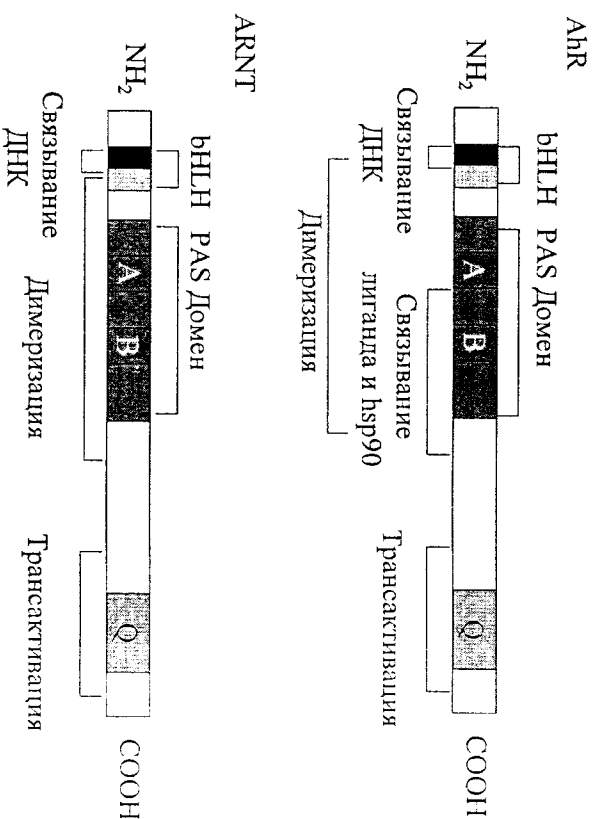


Рис. 7.13. Лиганд-зависимая трансформация AhR и ядерная транслокация [84]

AhR имеется во всех тканях всех видов животных. Хотя эндогенные лиганды у AhR не были обнаружены, высокая степень сохранения функциональных доменов через классифицированные линии позволяет предположить, что AhR необходим для функционирования важных процессов клетки, особенно в течение развития. Эта гипотеза подтверждается также и тем, что у трансгенных мышей отсутствует функциональный AhR. Так, например, мыши линии DBA/2J обладают меньшей специфичностью по отношению к 7-этоксирезорфуину, чем мыши с нормальным Ah-рецептором (C57BL/6N), и к тому же у мышей DBA/2J индукция цитохрома P450IA1 значительно усиливается под действием цветового расщепления [187].

Использование резистентных DBA/2J и чувствительных C57BL/6J мышей показало, что чувствительность к диоксиновой нагрузке выявляется на докuse AhR и больше связана со

структурой рецептора, чем с количеством. AhR у генетически модифицированных мышей, которые были обработаны ТХДД, не вызывает индукцию экспрессии CYP1A1 и CYP1A2 в печени и UDP-глюконозилтрансферазы (UDP-GT) или проявления таких поражений, как атрофия тимуса. Надо отметить, что экспрессия CYP1A2 и UDP-GT в печени уменьшается на 85-90%, показывая тем самым, что AhR также играет заметную роль в экспрессии базального гена из общей группы генов. В настоящее время совершенно очевидно, что различия в аллелях AhR, по крайней мере, у экспериментальных животных влияют на чувствительность воздействия к диоксину, без изменения спектра биохимических эффектов на воздействие ксенобиотиков. Меньшая аффинность ТХДД для человека подтверждает то, что человек может быть менее чувствительным видом к диоксину по сравнению с мышью, и неидентифицированный вариант AhR-аллелей у человека может влиять на восприимчивость к воздействию диоксином неблагоприятных эффектов. Кроме того, ряд ксенобиотиков, например, полихлорированных бифенилов оказывают антагонистическое действие на вызываемое ТХДД расщепление неба и аномалии почек, опосредованные через Ah-рецептор, что позволяет говорить о конкурентном связывании с рецептором. Таким образом, учитывая специфику накопления и транспорта ксенобиотиков и состав конгенов у млекопитающих, следует очень тонко подходить к оценке диоксиновой нагрузки, а следовательно, и чувствительности человека как вида к опосредованным Ah-рецептором токсических эффектов *in vivo* [188].

Экспрессия таких генов, как CYP1A1 и CYP1A2, под контролем AhR является идеальным кандидатом для количественного сравнения чувствительности к диоксину у различных видов. Хотя ведущая роль этих генов в проявлении токсических эффектов диоксина и была продемонстрирована, механическая связь между диоксиновой нагрузкой и экспрессией AhR-зависимого гена делает его чувствительным индикатором на воздействие диоксинов.

7.14. Цитохром P450 и его роль в биотрансформации ксенобиотиков

Энзимы типа цитохрома P450 играют важную роль в аэробном окислении почти всех классов органических молекул. Монооксигеназные реакции, катализируемые этими энзимами, включают в себя: гидроксилирование алифатических соеди-

ний, окисление гетероатомов, деалкилирование, образование ненасыщенных соединений, эпоксилирование, окислительную миграцию групп и различные виды механизмов инактивации [189-191]. У человека охарактеризовано 15 цитохромов семейства P450, которые играют ведущую роль в метаболической активации химических соединений [192]. Достоверно установлено, что при нагрузке диоксиноподобными ксенобиотиками общий уровень цитохромов семейства P450 возрастает в течение 5 первых дней примерно в 3 раза, а затем активность последних медленно снижается, достигая того уровня, который наблюдается у контрольных животных [193].

Механизм монооксигеназных реакций включает активацию кислорода, с образованием весьма реакционноспособной частицы FeO^{+3} , отщепляющей атом водорода или несвязывающий п-электрон (при FeO^{+3}), и рекомбинацию радикалов. Основной идеей для понимания каталитического действия P450s является то, что FeO^{+3} проявляет очень сильную окислительную способность. Причем, цитохром P450 имеет в большинстве организмов, но только в организме млекопитающих P450 обнаруживает экспрессию 40 различных генов. К тому же несколько сотен P450 из различных источников характеризуются широкой потенциалной каталитической активностью, особенно важной для биотрансформации ксенобиотиков [194, 196]. Кроме того, было показано, что токсичность ксенобиотиков заметно снижается при явном дефиците Fe. В механизме токсического действия принимает участие лабильное железо, включаясь в состав железопорфириновых белков при индукции ферментов семейства P450 [195].

Известно, что энзимы характеризуются более или менее высокой субстратной специфичностью, хотя известны неспецифичные ферменты, например P4502E1, которые вносят небольшой вклад в биотрансформацию ксенобиотиков и, наконец, очень заметную роль играет P4503A4 в неспецифической депрессии токсикантов.

На рис. 7.14 представлена реакция монооксигенирования при трансформации субстрата (Rn) до его окисленного продукта (RON). Пути первичных и вторичных электронов показаны сплошными и прерывистыми стрелками, соответственно. f_{rd} и f_{rt} взаимодействуют с NADH-цитохром- b_5 -редуктазой и NADH-цитохром P450 редуктазой соответственно.

Участие цитохрома P450 в метаболизме чужеродных химических соединений (ксенобиотиков) было впервые показано на окислительной депрессии некоторых лекарств микросомами

печени млекопитающих. Последующие исследования выявили исключительно важную роль митохондриального цитохрома P450 в биодегерации ксенобиотиков. Ферментная система сильно связана с мембраной эндоплазматического ретикулума, который в изобилии водится в определенных типах эукариотических клеток. Химические соединения липофильной природы (например, диоксиноподобные ксенобиотики) являются обычно лучшими субстратами, чем более полярные соединения. В некоторых тканях цитохром P450 был найден на ядерной мембране, вдобавок к цитохрому P450, находящемуся на мембране эндоплазматического ретикулума. Присутствие цитохрома P450 на ядерной мембране может играть важную роль в образовании высокоакционных способных интермедиатов, которые, в свою очередь, могут вступать во взаимодействие с ядерной ДНК, что может являться причиной повреждения клетки [160]. Так, образование свободных радикалов способствует развитию нейротоксических эффектов. Биохимические, анатомические и физиологические характеристики особенности мозга делают его чрезвычайно уязвимым к биохимическим эффектам диоксиноподобных экотоксикантов, причем свободные радикалы образуются из-за индуцированного ксенобиотиками смещения окислительно-восстановительного равновесия в нейроткани. Среди факторов вовлечения в процесс нейроповреждения свободных радикалов можно выделить следующие: высокое содержание миелина в мозговой ткани и высокие энергетические потребности мозговой ткани [196]. В частности, у крыс Sprague-Dawley однократная доза ТХДД вызывает значительное увеличение (на 225-255%) перекиси липидов и повышение уровня Са в митохондриях печени и, напротив, текучесть митохондриальных мембран, содержание НАДФН небелковых типов после воздействия ТХДД снижаются [197]. Кроме того, у морских животных при действии ТХДД были замечены серьезные изменения морфологии печени [198].

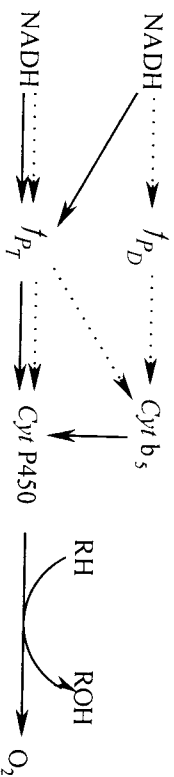


Рис. 7.14. Моноксигеназная система микросом печени млекопитающих [163]

Следует отметить, что количественная оценка окислительного стресса возможна при определении в моче формальдегида, малонилальдегида и ацетона, в частности, обработкой карбоновых соединений 2,4-динитрофенилтиоэтиламином с последующим разделением с использованием ВЭЖХ [199]. Исследования биоэнергетических функций изолированных митохондрий сердца показали, что электронный перенос и энергетическая активность уменьшаются в присутствии очень небольших количеств диоксиноподобных ксенобиотиков, причем энергетические превращения, связанные с сукцинатом, практически не происходят и наблюдается образование активных форм кислорода: супероксидных радикалов и пероксида водорода [200].

Хотя SOD катализа частично защищает энергетические процессы, связанные с дыханием от эффектов диоксиноподобных экотоксикантов [201]. Эксперименты на животных, в частности, на самцах белых новозеландских кроликов, показали, что обработка 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*h*-диоксином вызывает индукцию цитохрома P450 только в почках, а в легких она не наблюдалась. Причем, как в легких, так и почках активность НАДФН цитохром с-редуктазы при воздействии ТХДД не подвергалась изменению, в то время как в почках и легких возрастала активность 7-этоксирезорруфин-*o*-деэтилазы и бензпирендиоксиглазы.

Таблица 7.15
Изоформы P450 у различных видов млекопитающих [166]

Сур	Человек	Обезьяна	Кролик	Крыса	Мышь
1A	1A1, 1A2	1A1, 1A2	1A1, 1A2	1A1, 1A2	1A1, 1A2
2A	2A6, 2A7	-	2A10, 2A11	2A1, 2A2, 2A3	2A4, 2A5
2B	2B6	2B17	2B4, 2B5	2B1, 2B2, 2B3	2B9, 2B10, 2B13
2C	2C8, 2C9	2C20, 2C37	2C1, 2C2	2C6, 2C7, 2C11	2C29
	2C18, 2C19		2C3, 2C4	2C12, 2C13	
			2C5, 2C14	2C22, 2C23	
			2C15, 2C16	2C24	
2D	2D6	2D17	-	2D1, 2D2, 2D3	2D9, 2D10, 2D11
				2D4, 2D5	2D12, 2D13
2E	2E1	2E1	2E1, 2E2	2E1	2E1
3A	3A4, 3A5	3A8	3A6	3A1, 3A2, 3A9	3A11, 3A13, 3A16
4A	4A9, 4A11	-	4A4, 4A5	4A1, 4A2, 4A3	4A10, 4A12, 4A14
			4A6, 4A7	4A8	

Учитывая идентичность индуцируемых форм цитохрома P450 в микросомах почек и легких, установлена тканевая идентичность индукции цитохрома P450. Таким образом, имеется тканевая специфичность индукции цитохрома P450 при воздействии 2,3,7,8-тетрагидродibenzo-*p*-диоксина у кроликов.

Впрочем, отсутствие увеличения общего количества цитохрома P450 может быть связано с увеличением синтеза одной из форм и уменьшением синтеза другой формы цитохрома P450, что приводит к компенсации вызываемых TXDD изменений содержания различных форм цитохрома P450 [203-205]. Введение же мышам дозы TXDD 30 ммоль/кг вызывало накопление в печени мРНК для цитохромов P4501A1 и P4501A2. При использовании мДНК для этих двух изоферментов TXDD вызывает активацию транскрипции генов CYP1A1 и CYP1A2 в >100 и >50 раз соответственно. TXDD в почках стимулировал только транскрипцию гена CYP1A1. При совместном воздействии TXDD и тетрадеканойлфтороборатаетом происходит ингибирование накопления в печени мРНК для P4501A1 и P4501A2 [206].

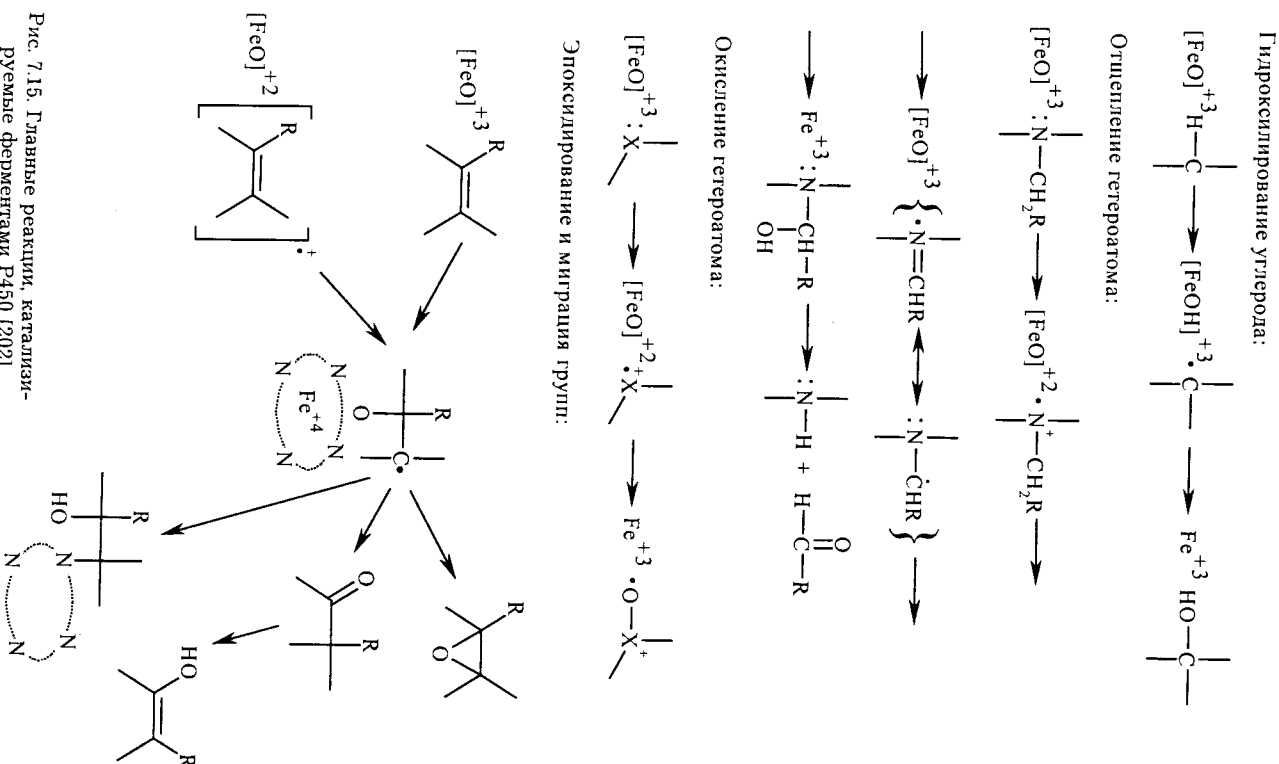
Гидроксилирование связи C-H в ароматических и алифатических соединениях, протекающее с участием цитохрома P450, вполне вероятно, протекает через образование промежуточного интермедиата $P^+Fe^{IV}O$ (P-порфириновый лиганд). В случае гидроксилирования соединений ароматического характера и эпосилирования олефинов реакция переноса атома кислорода включает образование промежуточного комплекса [207-209].

Как показали квантово-химические расчеты, в процессах, где активная форма цитохрома P450 приводит к отрыву атома водорода и образованию свободного радикала, имеется линейная корреляция между энтальпией активации и потенциалом ионизации образующегося радикала. Относительная стабильность и потенциал ионизации радикала, образующегося в результате отрыва протона от связи C-H субстрата, могут служить мерой способности данной связи претерпевать отрыв атома H при окислении с участием цитохрома P450.

Гидроксильрование происходит путем присоединения связанного атома кислорода к атому углерода ненасыщенной молекулы. Обычно рассматриваются два варианта ферментативного окисления связей C-H [210].

1. Синхронное внедрение атома кислорода по связи СН с его отрывом от атома металла.

2. Механизм повторного связывания с кислородом (oxygen rebound mechanism), представляющий собой отрыв атома Н и рекомбинацию образующегося радикала с гидроксильной группой.



Следует отметить, что механизм повторного связывания с кислородом получили в настоящее время наибольшее признание. В пользу этого механизма приводится ряд доказательств:

- значительный изотопный эффект (k_H и k_D достигает 10-12), что можно объяснить линейным переходным состоянием $Fe-O \cdots H-R$. Скорее всего, внедрение атома кислорода по связи C-H должно способствовать наибольшему изотопному эффекту;
- изомеризация продуктов реакции. Имеются предположения, что изомеризация затрагивает промежуточные свободные радикалы;

– действие радикальных ловушек. Например, при окислении метанмонооксигеназой использование ловушек демонстрирует образование метильных радикалов.

Квантовомеханическое рассмотрение метаболизма полихлор/бромированных дибензо-*p*-диоксинов и дибензофуранов показывает, что они преимущественно метаболизируются до гидроксигированных производных. В случае высокохлорированных ДД/ДФ образование метаболитов проходит не так гладко. Так, например, в случае 2,3,7,8-ТХДД и подобных ПХДД резистентность к атаке ферментов объясняется отсутствием возможности атаки в положениях 1, 4, 6 и 9 [211].

Второй подход вместо использования природных Р450s включает изменение каталитической специфичности при изменении аминокислот в белке. Этот подход требует знания (статистической) трехмерной структуры белка. В ряде случаев может использоваться очень простая структурная модель цитохрома Р450, пригодная для экспериментальных исследований. В частности, было найдено, что циттер-ионный тионат-1-метил-4-меркаптопиридин координируется к железу гемина в органических или водно-органических средах в нейтральных условиях своим атомом серы с образованием шестикординированного дитиолат $Fe(III)$, при 50°C ($\lambda_{max}=382, 476, 569$ нм; $g_1=2,30$, $g_2=2,22$, $g_3=1,95$). При восстановлении последнего $NaBH_4$ образуются пятикоординированный ионотиатный комплекс $Fe(II)$ протопорфирина (тема), что подтверждается исчезновением сигнала ЭПР и появлением спектра поглощения с максимумом 412 и 555 нм, близкого к спектру поглощения восстановленного цитохрома Р450 [209].

В то же время использование динамического моделирования на ЭВМ позволяет предсказать роль каждого атома в протекании (по меньшей мере, на активном участке) и субстратную специфичность как функции от времени (обычно на время порядка пикосекунд). Компьютерное моделирование позволяет создавать

вполне рабочие модели цитохрома Р450, проявляющие специфическую энзимологическую активность и пригодные для экспериментальных модельных исследований.

7.14.1. Цитохром Р4501A1

Последовательность действий, ведущих к способности AhR вызывать индукцию, лучше всего охарактеризована для СУР1A1 гена. Показано, что субстратами цитохромов Р4501 служат плазменные молекулы, в результате окисления которых образуются активные интермедиаты, являющиеся плохими субстратами для ферментов фазы II биотрансформации. Причем, на цитохроме в значительных количествах накапливается активный кислород, и его активация затруднена из-за того, что кислород не может изменить спинового равновесия гемопротейна. В тоже время цитохром Р4502E1 легко генерирует кислородные радикалы и окисляет субстраты по неферментативному радикальному механизму, и, кроме того, имеются данные о том, что степень индукции цитохром Р450 под действием ксенобиотиков обратно пропорциональна скорости их метаболизма [189]. Кроме того, исследованиями была показана тканевая специфичность относительно индуцирующих эффектов цитохрома Р450. Так что нельзя надежно предсказать индуцирующую активность многих химических соединений [212].

Обработка лимфоцитов человека и экспериментальных животных *in vitro* с ТХДД позволяет проводить сравнение возможных специфичных для каждого вида характеристик типа доза-ответ. Недавние лабораторные исследования показали, что доза диоксинов вызывает у лимфоцитов экспериментальных животных и человека количественные и качественные изменения. Лимфоциты человека, выращенные с митогенами и ТХДД, проявляют активность СУР1A1, при таких низких концентрациях ксенобиотиков, как 0,5 нМ в среде клеточной культуры. Лимфоциты из селезенки мышей линии C57BL/6J, выращенных в сходных условиях, как и лимфоциты человека, показывают сравнительно большую эффективную концентрацию, значение которой приблизительно оценивается на уровне 1-2 нМ. Лимфоциты человека, однако, проявляют более высокую способность принимать участие в индукции СУР1A1 с максимальным значением индукции приблизительно в 20 раз больше, чем максимальные уровни индукции у лимфоцитов экспериментальных животных. Относительные уровни индукции СУР1A1 в селезенке у экспериментальных животных были также меньше,

чем у лимфоцитов человека в 3-6 раз, по сравнению с 10-20-кратным количеством. У морских рыб, в частности, *Stenotomus chrysops*, была определена иммуногистохимическая локализация P4501A1. Так, было показано, что индукция его происходит в эпителиальных и эндотелиальных клетках печени, поджелудочной железы, почек, жабер, кишечника, селезенки, гонад, сердца, головного мозга и красных мышц, причем, предполагается, что первоначальным местом индукции P4501A1 может являться ткань эндотелия [213].

Хотя диоксины вполне отчетливо вызывают индукцию CYP1A1 в культивированных клетках человека, эффекты диоксиновой нагрузки на фоновом уровне окружающей среды и профессионального воздействия на ткани человека остаются относительно мало изученными. Действие других индукторов в виде сигаретного дыма также связано с увеличением уровня CYP1A1 в тканях, которые проявляют токсическое действие, обусловленное поступлением диоксинов в плаценту, лимфоциты и легкие.

У женщин, подвергшихся действию ПХДФ и ПХБ, содержащихся в рисовом масле, через четыре года после поражения наблюдался рост активности плацентарного CYP1A1. Уровень ТЕФ в плаценте этих женщин составил в среднем 9700 нг/кг липидов и представлен, главным образом, присутствием ПсХДФ и 1,2,3,4,7,8-ТексХДФ, которому отвечает больше 95% ТЕФ. CYP1A1 характеризуется активностью не обнаруживаемого ниже 64 нмоль/мин/мг белка в плаценте у женщин, подвергшихся диоксиновой нагрузке, в то время как у женщин, не подвергавшихся экспозиции ксенобиотиками, активность CYP1A1 не обнаруживалась. Активность CYP1A1 не коррелирует с концентрацией ПХБ и ПХДФ в ткани плаценты, возможно, из-за индивидуальных различий в ответе на воздействие ксенобиотиков и неизвестной антогонистической активности ПХБ.

Активность энзима CYP1A1 не может быть обнаружена у лимфоцитов человека, однако, она найдена у лимфоцитов, инкубированных вместе с митогенами и ТХДД. Превалирование высокоиндуцируемых фенотипов в случае рака легких, по сравнению с контролем, показывает увеличение уровня CYP1A1 у лимфоцитов человека из-за их восприимчивости, что и вызывает в результате курения рак легких. У гена CYP1A1 были идентифицированы два генетических полиморфизма. Msp1 фрагмент рестрикции на 3' кодирующей области и одиночная нуклеотидная последовательность изменяют аминокислоту

(Le/Val) в домене, ответственном за каталитическую активность.

Исследования показали, что имеющиеся разногласия служат доказательством связанности с полиморфизмом и со способностью индуцировать *in vitro* CYP1A1 или риска возникновения возможных раковых новообразований. Это может быть вызвано отсутствием функциональных различий в процессе генетического полиморфизма. Действительно, полиморфизм Le/Val в CYP1A1 каталитическом домене не оказывает влияния на каталитическую активность. Этнические различия в частотах встречаемости аллелей могут также служить объяснением несоответствия результатов. Другие CYP1A1 Msp I аллели промотируют высокую способность индукции активности фермента, которые преобладают у населения Азии. Недавние исследования показали, что значительная связь между генетическим полиморфизмом двух CYP1A1 и риском возникновения раковых новообразований наблюдается у населения Японии, хотя не проявляется у кавказских или других этнических групп. Относительно недавно было показано, что высокая индуцируемость фенотипа CYP1A1 сосредоточена в хромосомной области, содержащей AhR структурный ген. У населения, подвергшегося действию диоксиновой нагрузки, наблюдается увеличение уровня CYP1A1, как возможного биомаркера воздействия, чувствительности и фактора идентичности, который может объяснить и/или установить внутригрупповые различия в ответах на воздействие диоксиноподобных супертоксикантов. Предварительные выводы подтверждают то, что распределение индуцируемой CYP1A1 у человека может быть связано с величиной и/или видом экспозиции. Эти различия в способности вызывать индукцию ферментов наблюдались у 15 человек с фоновыми уровнями диоксиновой нагрузки. Лимфоциты у 85 человек, подвергшихся действию диоксиновой нагрузки в связи с профессиональной деятельностью, показали 27-кратные различия в способности вызывать индукцию CYP1A1, в то время как в результате несчастного случая в Севезо, когда произошло поражение людей ТХДД, была показана 11-кратная разница. Проведенный анализ данных, которые коррелируют с индивидуальной активностью CYP1A1 со статусом экспозиции, и определяет степень этих различий, соответствующих диоксиновой нагрузке и чувствительности.

Хотя возможно измерение индукции CYP1A1 после воздействия диоксина *in vivo* в тканях человека, таких, как лимфоциты, анализ экспрессии CYP1A1 у экспериментальных животных

показал недостаточный эффект воздействия дозы ТХДД при экспрессии гена *in vitro*. Способность ТХДД индуцировать CYP1A1 и других агонистов AhR у экспериментальных животных показана в таких тканях, как печень и легкие. В печени крыс была выявлена зависящая от дозы экспрессия CYP1A1. В случае действия высоких доз на некоторые клетки не происходит индукция CYP1A1, которая подтверждает индивидуальные различия некоторых клеток при действии ТХДД типа доза-ответ. Экспрессия CYP1A1 наблюдалась в печени человека и также обнаруживает сходство с другими образцами. Индукция экспрессии CYP1A1 при действии ТХДД в печени крыс является более чувствительной *in vivo*. Значительное увеличение экспрессии CYP1A1 в печени наблюдалось при концентрациях ТХДД ниже, чем 64 нг/кг (концентрация липидов 4%).

Исследования показали, что значительная индукция CYP1A, наряду с накоплением у морских обитателей ТХДД, говорит о высокой токсичности этого токсиканта для водных обитателей [214-215].

Индукция CYP1A1 *in vitro* хорошо коррелирует с диоксиновой нагрузкой у экспериментальных животных и указывает функциональный путь синергической последовательности, где роль CYP1A1 в развитии неблагоприятного воздействия на состояние здоровья связана с неизвестной диоксиновой нагрузкой.

7.14.2. Цитохром P4501A2

CYP1A2 является вторым членом подсемейства CYP1A и, подобно CYP1A1, индуцируется также ТХДД через зависящий от AhR путь и со сходным механизмом, как у CYP1A1. По сравнению с CYP1A1, экспрессия CYP1A2 наблюдается при нормальном функционировании печени и индуцируется агонистом AhR, преимущественно локализованного в печени, хотя экспрессия имеет место и в других тканях.

Экспрессия CYP1A2 наблюдается в печени человека, подверженного воздействию фонового уровня ксенобиотиков из окружающей среды. Уровни mRNK CYP1A2 в печени этих людей различаются двадцатикратно, что в 2-30 раз больше, чем экспрессия молекул CYP1A1. Причем, изменчивость уровней CYP1A1 и CYP1A2 при действии диоксиновой нагрузки не была установлена [21].

Активность CYP1A2 может быть обнаружена у людей лишь непосредственным мониторингом метаболитов в моче или выдыхаемом воздухе после употребления кофеина. Экспрессия

CYP1A2 индуцируется у человека также при употреблении омега-3, курении табака и потреблении жареного мяса. Увеличение активности CYP1A2 также наблюдалось у рабочих, занятых в химической промышленности, у которых уровни ТХДД в сыворотке крови составляли 147 нг/кг, хотя эти результаты не являются статистически значимыми.

У крыс, подвергшихся хроническому воздействию ТХДД, CYP1A2-ферменты индуцируются в печени приблизительно в 10 раз больше по сравнению с 200-кратным количеством CYP1A1, несмотря на сходный уровень максимальной экспрессии двух CYP1A-изоферментов. Подобно CYP1A1, индукция CYP1A2 с увеличением нагрузки ТХДД проявляет экспрессию по центрилобулярному специфическому типу. Экспрессия CYP1A2 является важным фактором в сравнительной фармакокинетике ТХДД среди разных видов, из-за его функционирования в качестве ТХДД-связывающего белка.

По сравнению с CYP1A1, экспрессия CYP1A2 включает в себя один механизм гепатоканцерогенеза у крыс. CYP1A2 участвует в метаболизме эстрогена до катехоловых эстрогенов — потенциальных источников активного кислорода, и может вызвать окислительный стресс и проявлять токсические свойства по отношению к генам. CYP1A2 также катализирует N-окисление ариламинов, и именно с ним связывают увеличение риска возникновения рака уrogenитального тракта.

7.14.3. Цитохром P4501B1

Цитохром P4501B1 (CYP1B1) является первым членом ТХДД-индуцируемого CYP1B семейства цитохромов P450, которые клонированы у человека, мышей и крыс. CYP1B1-протенины у человека и грызунов катализируют биоактивацию широкого спектра соединений, включающих полициклические ароматические углеводороды и ароматические амины. Мутация человеческого CYP1B1 является причиной конгенитальной слепоты у человека, которая дает основания полагать, что CYP1B1 включается в метаболизм эндоненных субстратов, участвующих в нормальном росте клетки и ее дифференциации. CYP1B1 человека участвует в образовании катехолового эстрогена — 4-гидроксистероидола, принимающего участие в формировании опухолей у млекопитающих, и маточной леймомии. CYP1B1 представляет собой индуцируемый ТХДД ген, который связан со сложным механизмом канцерогенеза посредством образования потенциальных генотоксичных метаболитов эстроге-

нов, активации проканцерогенов и изменениями дифференциации и клеточного роста. СУР1В1 при обычных условиях проявляет экспрессию в тканях человеческого сердца, мозга и в надпочечниках у крыс. Индуцируемая ТХДД экспрессия СУР1В1 обнаружена как в культуре клеток человека, так и в тканях прыгунов, включая печень и легкие. СУР1В1 также вызывает экспрессию центрилобулярного типа в печени крыс, обработанных ТХДД, однако, воздействие на низком уровне концентраций ТХДД и зависящий от дозы ТХДД ответ различается от такового у СУР1А1. Экспрессия СУР1В1 обнаруживается также в культуре лимфоцитов человека, индуцируемая при стимуляции митогенами лимфоцитов, обработанных ТХДД *in vitro*. Она немного выше в бронхиальных клетках эпителия у курятицы, чем у некурящих, подтверждая то, что СУР1В1 может быть индуцирован *in vivo* атонистами Ah-рецептора, присутствующими в сигаретном дыме.

Биохимические эффекты СУР1В1 включают в себя изменения дифференциации и пролиферации клеток путем действия на целевую ткань, такой, как ткань печени и наличие изменений в факторах роста и в их рецепторах. Неподобные цитохрому Р450s изменения, вызываемые диоксином, не являются результатом непосредственного контроля транскрипции на AhR, хотя некоторые биохимические изменения связаны с эффектом экспрессии этих генов [21].

7.15. Окислительный стресс

Окислительный стресс появляется в результате дисбаланса возникновения и уничтожения радикалов. Как известно, некоторые клеточные процессы идут с образованием активных форм кислорода. При этом клеточное дыхание заключается в восстановлении молекулярного кислорода до воды по электрон-транспортной цепи. Данный процесс восстановления происходит через четыре одноэлектронные реакции восстановления, в результате которых образуются реакционноспособные интермедиаты, такие, как супероксидный анион-радикал, пероксид водорода и гидроксильный радикал [216]. В нормальных условиях в цепях переноса электронов может ускользнуть лишь незначительное количество электронов, приводящее к появлению лишь 5% активных форм кислорода, по отношению к общему количеству. В качестве активных форм кислорода могут появляться супероксидный анион-радикал O_2^- , пероксид водорода H_2O_2 , гидроксильные радикалы $HO\cdot$, а также активные формы азота. NO является свободным радикалом, который образуется

через пятиэлектронное окисление азота остатка гуанидина у L-аринина ферментом синтазой. При этом перепроизводство монооксида азота может вызвать токсический эффект. Причем, большинство токсических эффектов NO обусловлено взаимодействием с супероксидным радикалом, что приводит к образованию пероксинитрата



Пероксинитрат инициирует независимую от железа пероксидацию липидов, которая в 1000 раз превышает таковую для перекиси водорода. Это, в конечном итоге, ведет к повреждению митохондриальной цепи транспорта электронов, необратимому окислению тиолов и нитрованию фенольных соединений [217-218]. Некоторые ферменты могут приводить к появлению активных форм кислорода. Так, могут действовать, например, диаминооксидаза триптофандиоксигеназа, ксантинооксидаза и цитохром Р450 редуктаза, генерирующие O_2^- , а также ферменты, как гуанилициклаза и глюкозооксидаза, могут генерировать другие активные интермедиаты, в частности, пероксид водорода. Некоторые радикалы служат медиаторами различных процессов, как, например, пероксинитрит и оксид азота (11).

Ксенобиотик, особенно типа диоксина, являются очень эффективными генераторами активных форм кислорода, приводящими к появлению последних внеклеточных структур. Это происходит за счет ингибирования митохондриальной цепи переноса электронов с последующим накоплением восстановленных интермедиатов, инактивацией ферментов-антиоксидантов и исчерпыванием радикальных ловушек [219].

Большое число исследователей высказывают предположение, что многие токсические эффекты диоксинов и родственных соединений связаны с возникновением окислительного стресса [220, 196]. Индукция изоформ СУР1А неизбежно ведет к окислительному повреждению ДНК [221]. В свою очередь, изменение метаболизма эндогенных молекул таких, например, как эстрадиол, ведет к образованию хинонов. Пероксидация липидов, повреждение ДНК, уменьшение проницаемости мембран в печени, а также некоторых других тканей появляются при воздействии высоких доз диоксиноподобных ксенобиотиков [222-224]. Увеличение количества активных интермедиатов, в частности, супероксидного аниона, зависит от дозы и продолжительности воздействия.

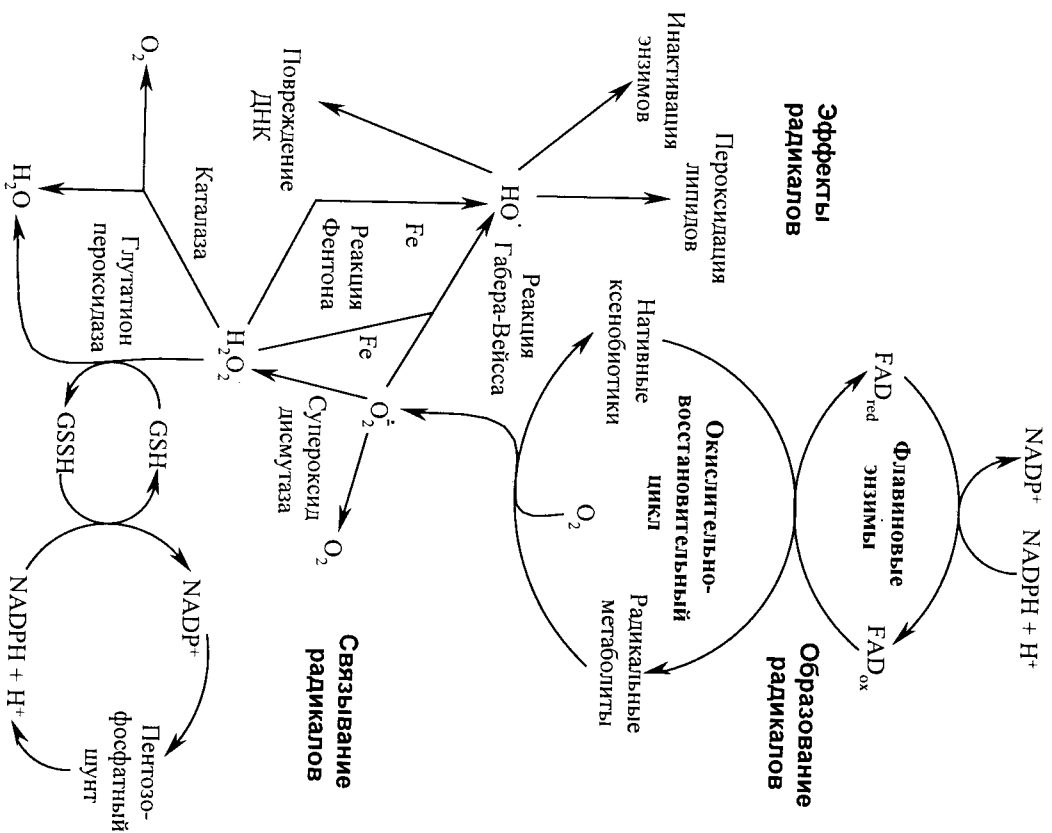


Рис. 7.16. Окислительно-восстановительный цикл активных интермедиатов как последствия окислительно-восстановительного стресса [216]

Низкоуровневое хроническое воздействие ТХДД (0,15 мг/кг/день) может приводить к окислительным изменениям в некоторых тканях, и это заслуживает более пристального внимания исследователей.

7.15.1. Хлоракне

Хлоракне и связанные с ним дерматологические изменения являются ответом на воздействие ТХДД и других диоксиноподобных соединений у людей. Вместе с изменением уровня половых гормонов и гамма-глутамилтрансферазы хлоракне является одним из симптомов нераковых поражений, который коррелирует с уровнем воздействия диоксиноподобных ксенобиотиков. Хлоракне – акнеподобное заболевание, которое может проявиться в течение месяца после первого воздействия высокими дозами диоксинов и родственных соединений. У многих людей симптомы хлоракне впоследствии исчезают, однако, несмотря на это, уровни диоксинов в сыворотке крови продолжают оставаться довольно высокими еще много лет. Обычно симптомы хлоракне называют синдромом «Yusheng», который наблюдался у жителей некоторых провинций Тайваня. С 1979 по 1983 г. был зарегистрирован 2061 случай заболевания, причиной которого стало употребление масла, содержащего разнообразные полихлорированные бифенилы и полихлорированные дибензофураны [225]. Симптомы хлоракне могут наблюдаться в течение 25 лет после воздействия, хотя имеются случаи хлоракне, проявившиеся на протяжении 40 лет после высокой дозой окислительной нагрузки.

Симптомы хлоракне часто встречались у рабочих, занятых на производстве трихлорфенола, получавших диоксиновые поражения в результате несчастных случаев [226]. Причем, до сих пор точно не установлена даже пороговая доза, которая приводит к возникновению хлоракне. Однако считается, что чем выше уровень диоксиновой нагрузки, тем соответственно и больше вероятность появления симптомов хлоракне, и неважно, связано ли это с длительным воздействием небольших доз диоксиноподобных ксенобиотиков или с непродолжительным влиянием высоких доз [227-228]. В ранних исследованиях хлоракне как симптом неглетального поражения диоксином считался «холдмарком диоксиновой интоксикации». Сегодня можно лишь с некоторой долей вероятности можно говорить о диоксиновых нагрузках, приводящих к возникновению хлоракне. Проведенными исследованиями у рабочих завода по производству трихлорфенола в штате Восточная Вирджиния (США) были выявлены клинические симптомы хлоракне у 52,7% ($p < 0,001$) и у 86,3% ($p < 0,001$) изучена история протекания этого заболевания. У рабочих, не подвергавшихся воздействию диоксинов, симптомы развития хлоракне не проявлялись. Среди рабочих данного производства наибольший относительный риск возникновения и развития хлоракне на-

блюдается при длительной экспозиции диоксиноподобными ксенобиотиками (60 месяцев; $RR = 3,5$; 95% $CI = 2,3-5,1$), которым отечают самые высокие кумулятивные дозы, составляющие суммарный уровень нагрузки ТХДД на заводе ($RR = 8,0$; 95% $CI = 4,2-15,3$), и у тех, кто подвергся экспозиции 2,3,7,8-ТХДД высокой интенсивности. Более подробно изучение хлоракриловых эффектов диоксида и родственных соединений проводилось на экспериментальных животных, особенно важные результаты были получены в экспериментах на макаках-резус. Экспозиция 2,3,7,8-ТХДД у обезьян ведет к развитию хлоракри и рака салыных желез и к изменению салыных желез. Гистологические сдвиги, наблюдаемые в салыных железах, во многом сходны с теми, что отмечаются у человека с симптомами хлоракри. Для получения сведений о восприимчивости отдельных видов, в том числе и человека, необходимо определение уровня и частоты воздействия диоксиноподобных ксенобиотиков.

7.15.2. Развитие диабета

Диабет является весьма распространенным заболеванием, при котором происходит изменение числа или нарушение функционирования панкреатических бета-клеток, ответственных за секрецию инсулина и метаболизм углеводов. Диабет и повышенные уровни глюкозы в сывороте крови встречаются довольно часто, и поэтому его наличие может быть и никак не связано с диоксиновыми нагрузками. Обследование рабочих, занятых на производстве трихлорфенола, позволило установить наличие диабета у каждого из 55 человек. Впрочем, имеется достаточно оснований полагать, что величина диоксиновой нагрузки коррелирует с риском возникновения диабета [229-230]. Это обстоятельство было выявлено ближе к 1990 г., когда уменьшение толерантности к глюкозе было показано в группе NIOSH, а также аналогичные выводы были сделаны группой «Ranch Hand». Значительное увеличение случаев диабета наблюдалось среди населения Севезо. Почти половина ветеранов, 47% группы «Ranch Hand», подвергшиеся диоксиновой нагрузке, имели симптомы диабета. Рядом исследователей было замечено, что риск возникновения случаев диабета возрастает не только в группах с высокой диоксиновой нагрузкой, но и низкоуровневое воздействие диоксинов приводит к такого рода нарушениям, хотя подробные исследования не выявили однозначной корреляции *доза-ответ*.

Большое количество данных свидетельствует о том, что наиболее часто диоксиновая нагрузка ведет к развитию диабета II типа, нежели инсулинозависимого диабета I типа. Однако воздействие диоксиноподобных ксенобиотиков может нарушить толерантность к глюкозе у людей младшего возраста и с меньшим весом. Кроме того, воздействие диоксинов ведет к изменению метаболизма липидов и обмена глюкозы, за счет ее транспорта. Ключевыми белками, участвующими в регуляции транспорта, являются арилуглеводородный рецептор и арилуглеводородный рецептор ядерной транслокации. Активация арилуглеводородного рецептора может идти несколькими конкурентными путями, в том числе и через путь, индуцирующий типоксигено. Несмотря на большее разнообразие биохимических и прочих эффектов, возникновение симптомов диабета может быть связано с изменением метаболизма липидов, транспорта глюкозы и с нарушением функционирования инсулин-сигнальной цепи [21].

7.16. Механизм действия диоксиноподобных ксенобиотиков

7.16.1. Концепция рецептора

Фундаментальной концепцией, которая оказывает влияние на подходы к оценке риска диоксиноподобных ксенобиотиков, является вполне устоявшаяся концепция рецептора. Основная идея этой концепции заключается в том, что химическое соединение, будь то гормон, нейромедиатор или что-то другое, вызывает биологический ответ при взаимодействии со специфической молекулярной структурой, т.е. рецептором. Во-первых, химические соединения имеют определенное место приложения в специфических тканях. Например, такая ткань, как кора надпочечников, имеет восприимчивые компоненты, присутствие которых необходимо для проявления физиологического эффекта, а в данном случае – это секреция кортизола. Во-вторых, некоторые соединения могут обладать биологическим действием в ничтожно малых концентрациях. Например, для достижения биологического эффекта для некоторых гормонов требуется пикомолярная, а то и наномолярная концентрация. Это говорит о том, что связывание химических соединений, являющихся лигандами рецепторов, происходит очень селективно. И, в-третьих, стереоизомеры таких химических соединений, как катехоламины, опиоиды и некоторых других существенно различаются по способности проявлять биологическую активность. Это может служить доказательством того, что участки, на кото-

ром происходит связывание, является специфичным к трехмерной конфигурации лигандов. Кроме того, биологический отклик для некоторых веществ представляет собой ответ на стереоспецифическое, высокоаффинное связывание со специфическим участком рецептора, находящимся на поверхности или внутри клеточной структуры [23]. Многие из этих характеристик были замечены для ТХДД и родственных соединений. Имеющаяся специфичность для этих соединений была установлена с применением радиоактивных меток при связывании с клеточными компонентами *in vitro*. Для того, чтобы молекулярная структура могла быть квалифицирована как рецептор, она должна удовлетворять следующим критериям:

- 1) связывающий участок должен быть насыщен;
- 2) связывание должно быть обратимым;
- 3) сродство к рецептору, измеренное *in vitro*, должно соответствовать по силе данным *in vivo*;
- 4) если взаимодействие является стереоспецифическим, то оно должно проявляться *in vitro*;
- 5) для серии структурно родственных соединений, относительное сродство к рецептору должно коррелировать с биологической активностью;
- 6) ткани, которые отвечают за связывание химического соединения, должны иметь связывающие участки с соответствующими свойствами;
- 7) связывание химического соединения с рецептором является бимолекулярным и обратимым взаимодействием, которое подчиняется закону действия масс.

Собственно, связывание химического соединения как лиганда составляет лишь одну сторону проблемы концепции рецептора. С самого начала данная теория пыталась количественно оценить фиксацию лигандов с интенсивностью биологического ответа. Классическая модель «размещения», разработанная Кларком в 1933 г., постулировала, что интенсивность биологического отклика прямо пропорциональна количеству занятых рецепторов, и максимальный отклик наблюдается лишь тогда, когда занятыми окажутся все рецепторы. Однако анализ многочисленных эффектов, опосредованных рецепторами, показал, что взаимосвязь между количеством занятых рецепторов и индуцируемым биологическим эффектом не так проста, как вытекает из модели Кларка. В отдельных случаях может не наблюдаться никакого эффекта, даже если занято определенное количество рецепторов. В 1960 г. было высказано мнение, что может существовать некоторая пороговая инертность для биологических

систем. В других же случаях биологический эффект достигается даже до того, как все рецепторы заняты, что связывают с некоторым резервом рецепторов. Следовательно, нет никаких оснований полагать, что подобное соотношение должно быть линейным. Кроме того, для таких лигандов, как ТХДД, которые вызывают столь многочисленную гамму эффектов, вряд ли можно полагать, что отношение *связывание-ответ* для простых эффектов (например, активация ферментов) будет идентично для таких сложных явлений, как возникновение раковой опухоли. Так, если связывание лиганда с рецептором ведет к проявлению широкого спектра биологической активности, то данные по связыванию лигандов не всегда отражают наблюдаемое соотношение *доза-эффект*. Сложность модели возрастает многократно, если рассматривается связывание с одним рецептором сразу нескольких лигандов. Относительное сродство лигандов к рецептору определяется двумя параметрами: аффинностью рецептора и возможностью ответа рецептора (например, связанные с особыми конформационными изменениями), часто называемой эффективностью связывания. Лиганды с различной аффинностью и некоторой одинаковой степенью эффективности могут давать кривые *доза-ответ* с одинаковым максимальным откликом. Однако лиганды с почти одинаковой аффинностью, но различной эффективностью связывания могут дать кривые *доза-ответ* с различными в максимальной интенсивности. Разумеется, что многие из этих аспектов взаимодействия лигандов с рецептором имеют место и для диоксинового рецептора. Это приводит лишь к осложнениям в оценке риска воздействия, особенно в подходах с использованием приемов с экстраполяцией. Как было указано выше, относительная токсичность того или иного диоксиноподобного ксенобиотика определяется на основании установленных значений фактора эквивалентной токсичности, и уж если использовать, то только со всеми необходимыми мерами предосторожности.

7.16.2. Оценка риска

Множество экспериментальных данных позволили установить, что основным медиатором биологических эффектов диоксина является связывание ксенобиотиков с арилуглеводородным рецептором.

Ключевая роль арилуглеводородного рецептора для проявления биологических эффектов диоксинов была выявлена по четырем направлениям исследований:

1. Исследование зависимости *структура-активность*.
2. Исследование биологического отклика у малочувствительных линий мышей.
3. Исследование линий мутантных клеток.

4. Исследование трансгенных мышей, у которых модифицирован ген арилуглеводородного рецептора.

Существуют линии мышей, у которых отсутствует ген арилуглеводородного рецептора. Тогда и было выяснено, что наличие арилуглеводородного рецептора является необходимым, но явно недостаточным для индуцирования токсических эффектов диоксинов. AhR функционирует как индуцируемый лигандами (диоксинотподобными ксенобиотиками) инициатор транскрипции, контролирующей экспрессию специфических генов через взаимодействия с нуклеотидной последовательностью в области промотора. Однако данная гипотеза не объясняет некоторые токсические эффекты диоксинов. Так, ряд исследователей полагают, что резистентность к токсическим эффектам диоксинов у разных видов может быть связана с различиями в центральных регуляции энергетического обеспечения мозга животных [232].

В процессе управления транскрипцией комплекса ТХДД: AhR взаимодействует с другим белком ARNT. Кроме того, этот комплекс также связан с другим со-активатором, который способен иницировать транскрипцию [233]. Однако ARNT имеет множество других партнеров, которые контролируют эффекты гипоксии, дифференциацию нейронов и морфологические изменения. Считается, что имеются другие механизмы проявления токсических эффектов диоксинов, кроме прямой инициации транскрипции генов, ответственных за метаболизм ксенобиотиков. Это может происходить потому, что токсические эффекты диоксинов являются следствием конкуренции активизированного лигандами арилуглеводородного рецептора с другими партнерами рецептора ядерной транслокации. Кроме того, AhR, ARNT и партнеры ARNT являются членами RAS-семейства белков типа *сираль-пептид-сираль*, функционирующих как ядерные регулирующие белки. У прокариот RAS протеины представляют гомологичными белками. Их ключевая роль состоит, главным образом, в регуляции ритмов, проявляющихся каждый день, и в развитии организма. Высокая эмбриональная чувствительность у мышей без AhR и значительно меньшая жизнестойчивость у мышей без ARNT указывают на заметную роль этих белков в обеспечении нормального протекания физиологических процессов. Другой механизм проявления потенциальных токсических эффектов диоксинов может заключаться во взаимодействии

белок-AhR. Когда AhR не связан с лигандами типа диоксина, он существует в виде мультимерного комплекса с белками, включающими две молекулы hsp90, а также других белков, таких, как AIP/XAR2/aga9, aga3, aga6, src, rel, и Rb. AIP/XAR2/aga9 представляет собой белок 37 килодальтон, который относится к известным иммунофилинам и участвует в регулировании процессов сигнальной трансдукции. C-src, как было показано, связывается с арилуглеводородным рецептором в некоторых тканях и тирозинкиназой. Впрочем, диоксиновая нагрузка ведет к быстрому увеличению интенсивности процессов окислительного фосфорилирования. Недавние исследования показали, что rel является ключевым компонентом комплекса NF-караб, участвующего в регуляции апоптоза, связывании с AhR-комплексом. Таким образом, AhR может действовать как негативный регулятор в роли ключевой молекулы в процессах фосфорилирования, циклического переноса электронов и апоптоза, без координированных лигандов. Разумеется, после связывания с таким лигандом, как ТХДД, эти белки могут выполнять свою биологическую функцию. Кроме того, диоксин может действовать как конкурент ARNT, блокируя ключевые действия регуляторных белков семейства RAS. Оба механизма действия диоксина являются полезными дополнениями к непосредственной роли связывающего лиганды рецептора, как регулятора транскрипции ДНК, так и ответа на проявление токсических эффектов диоксинов.

Хотя изучение тканей человека велось менее интенсивно, но оно необходимо для выявления биохимических аспектов токсического действия диоксинов и установления механизмов интоксикации. Результаты исследований с использованием человеческих органов и культуры клеток обосновывались, исходя из теории связывания с арилуглеводородным рецептором. Механизм действия, основанный на связывании с рецептором, предполагается, что, за исключением тех случаев, где наблюдается высокая концентрация ТХДД, постепенное увеличение концентрации ксенобиотиков приводит к возрастанию доли занятого лигандами (например, ТХДД) рецептора. При этом вовсе не допущается, что повышение занятости рецептора будет прямо пропорционально биологическому ответу: проявлению токсических эффектов диоксинов. Таким образом, конечный биологический эффект должен рассчитываться как суммарная величина, вкладая вех отдельных стадий процесса. Взаимосвязь *доза-ответ*, которая специфична для каждой конечной точки, должна опирываться при помощи математических моделей для оценки рис-

ка воздействия диоксиноподобных ксенобиотиков. Кроме того, параметры каждой математической модели могут иметь применение только для какого-то одного биологического отклика в пределах данной ткани.

Поскольку население подвергается диоксиновой нагрузке, главным образом, по пищевой цепи, то потенциальный риск воздействия отливается большой разнородностью [234]. Скорее всего, полиморфизм AhR наблюдается и у людей. Так, у одного человека совершенно определенная концентрация ксенобиотиков приводит к токсическим эффектам, а в другом случае такового не наблюдается. Например, данные по содержанию ТХДД в сыворотке крови у людей, подвергшихся диоксиновой нагрузке в результате инцидента в Севезо, никак не коррелируют со случаями возникновения хлоракне [235]. Считается, что одним из факторов данного явления были различия в генетическом аппарате, ответственном за синтез AhR или некоторых других компонентов, которые откликаются на проявление токсических эффектов диоксинов. Таким образом, чувствительность к эффектам диоксинов у людей обусловлена полиморфизмом генов AhR и AHRNT. Такая молекулярная генетическая информация оказывается полезной для относительно точного предсказания оценки риска диоксиноподобных ксенобиотиков для здоровья человека.

Такие сложные биохимические эффекты, как, например, промотирование образования раковой опухоли, являются следствием протекания моноочисленных каскадов реакций, где задействовано большое количество генов. Например, гомозиготная рецессивная мутация на локусе hr при воздействии ТХДД необходима для проявления раковых поражений на коже у мышей. Таким образом, местоположение hr оказывает влияние на восприимчивость конкретной ткани к токсическим эффектам диоксина. Аналогичные моменты эффектов ТХДД могут встречаться и в других тканях. Например, ТХДД вызывает порфирию у людей с дефектным геном уропорфириногендекарбоксилазы. Таким образом, чувствительность к отдельным эффектам диоксинов у населения обуславливается, помимо всего прочего, и генетическими особенностями.

Другие факторы также могут влиять на восприимчивость организма к токсическим эффектам диоксина. Например, самки крыс более подвержены индуцируемой ТХДД неоплазме печени, чем самцы. Кроме того, гидрокортизон является синергетиком ТХДД и в формировании раздвоенного неба у мышей. Ретиноловая кислота является синергетиком ТХДД, в проявлении тератогенных эффектов. Данные примеры показывают, что

ТХДД зачастую действует совместно с гормонами и другими биологически активными соединениями, приводя к токсическим эффектам. Такие моменты также могут встречаться и у человека. Это, помимо всего прочего, существенно затрудняет оценку риска/токсичности для диоксиноподобных ксенобиотиков, учитывая разный гормональный статус населения и наличие/отсутствие вредных привычек, а, кроме того, и отсутствие/наличие нагрузки другими ксенобиотиками.

Действие диоксинов как промоторов канцерогенеза и токсикантов, приводящих к задержке развития, обусловлено способностью изменять клеточную пролиферацию и процессы дифференциации [236]. Правдоподобными кажутся и еще несколько механизмов. Во-первых, диоксин может активировать гены, которые включаются в пролиферацию тканей. Во-вторых, диоксины вызывают изменения в метаболизме гормонов, участвующих в пролиферации тканей и изменении дифференциации до изменения секреции трофического гормона. В третьих, индуцируемые ТХДД изменения в экспрессии фактора роста и рецепторов гормонов могут существенно изменить восприимчивость ткани к стимуляции пролиферации. В четвертых, токсические эффекты, вызванные ТХДД, могут привести к смерти клетки с последующей регенеративной пролиферацией. Эти механизмы, скорее всего, различаются в разных тканях и по времени развития и могут модулироваться самыми различными факторами окружающей среды, а также генетическими факторами. Разумеется, это также увеличивает трудность оценки риска воздействия диоксинов на здоровье человека.

Однако при определенных обстоятельствах диоксиновая нагрузка может дать, на удивление, и «положительный» эффект. Например, ТХДД защищает от появления раковых поражений кожи у мышей при воздействии других полициклоароматических соединений, вполне возможно, что это связано с индукцией ферментов, ответственных за детоксикацию ксенобиотиков [237].

С другой стороны, ТХДД вызывает изменения метаболизма эстрогена, что может влиять на рост гормонозависимых опухолевых клеток, выявляя тем самым своеобразный противораковый эффект.

Хотя недавние эксперименты, проведенные на мышах, показали, что арилуглеводородный рецептор играет важную роль в повреждении генетического аппарата и развитии злокачественных новообразований, вызываемых компонентами табачного дыма, такими, как бенз[а]пирен, через их способность регулировать индукцию гена CYP1A1. Предполагается, что определенное

увеличение индукции цитохромов связано с концентрацией эстрогенов в крови [238]. Хроническое воздействие ТХДД (125 нг/кг/день в течение 30 недель) увеличивает число очагов поражения в рамках двустадийной модели промоторования злокачественной опухоли [239]. В свою очередь, у интактных крыс, подвергавшихся воздействию смеси индукторов и промоторов канцерогенеза, соответственно дигиталинрозамина и ТХДД, было замечено большое количество очагов и высокий процент поражения печени, занатой пренеоплазмированными очагами, чем у овариэктомизированных крыс [240]. Биологические эффекты диоксиноподобных ксенобиотиков и, в частности, ТХДД отражают сложное взаимодействие между факторами окружающей природной среды и генетическими факторами.

Общая модель для AhR-зависимого молекулярного механизма индукции P4501A1 диоксином и родственных ему соединений в некоторых чертах сходна с тем, что описано для рецепторов стероидных гормонов. В цитозоле всегда имеется аригулеводородный рецептор в комплексе не менее чем с тремя белками.

Будучи высокоафинным к AhR, ТХДД связывается с аригулеводородным рецептором, образуя комплекс ТХДД:AhR, который подвергается процессу преобразования, в течение которого hsp90 и, вероятно, другие белки производят разделение ТХДД:AhR. Далее высвобожденный AhR может связываться с ДНК, и преобразованные ТХДД:AhR-комплексы скапливаются за пределами ядра. При этом для высокоафинного связывания комплекса аригулеводородного рецептора с ДНК необходимо наличие, по крайней мере, одного белка, аригулеводородного рецептора ядерной транслокации [137]. Связывание этих преобразованных комплексов с фрагментом ДНК со специфической последовательностью, смежной с геном P4501A1 (CYP1A1), ведет к изгибу ДНК, разрушению хроматина, увеличению доступности промотора и ускорению иницирования транскрипции гена CYP1A1 с последующим накоплением цитохром P4501A1-специфической м-РНК.

Наличие в самых разнообразных тканях AhR-комплексов и их способность действовать как лиганд-зависимых транскрипторов генов, предполагает многие токсические эффекты, происходящие из дифференциальных изменений в экспрессии генов в восприимчивых клетках [84]. При этом хотелось бы кратко осветить образование комплексов с аригулеводородным рецептором и механизм токсического действия диоксинов в более компактном виде (см. рис. 7.17). Суммируя вышесказанное, основными требованиями, предъявляемыми к лигандам, являются планарность и гидрофобность молекул. Таким образом, размеры

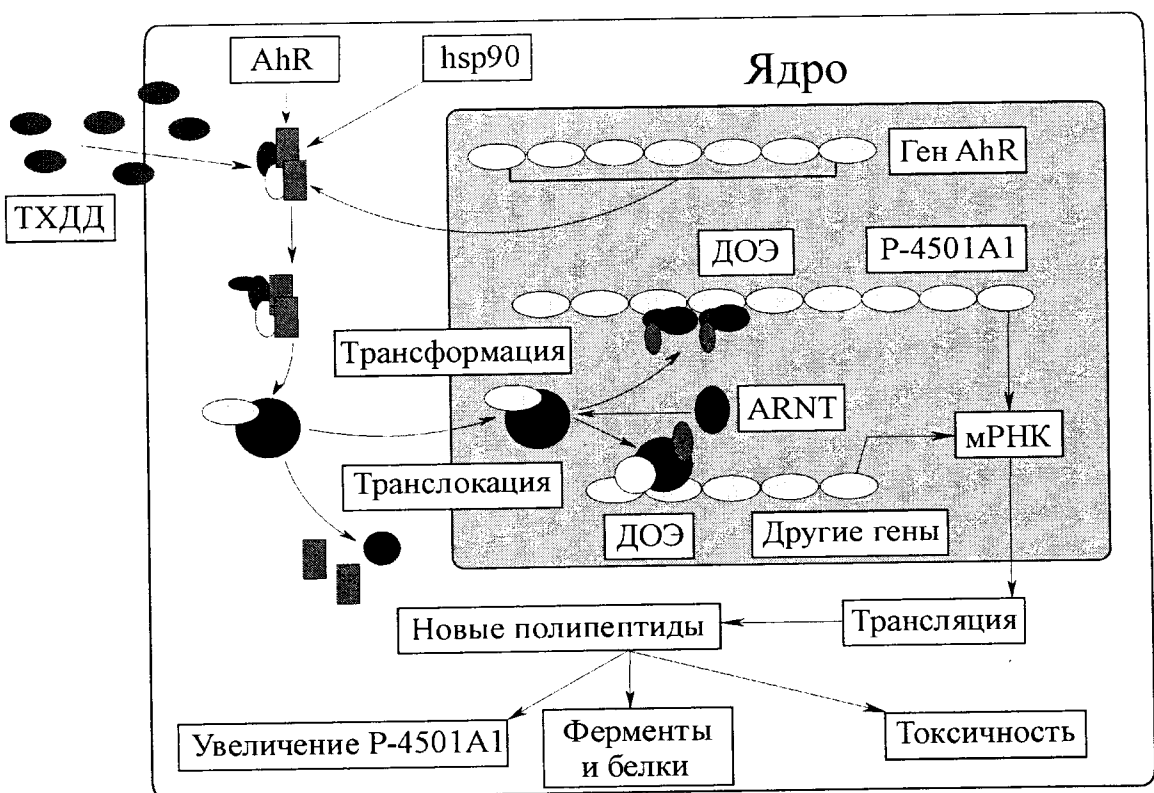


Рис. 7.17. Молекулярный механизм действия диоксиноподобных ксенобиотиков [84]

молекул, проявляющих сродство к AhR, должны быть в пределах $14 \times 12 \times 5 \text{ \AA}$. Токсичность лиганда AhR коррелируется со сродством к этому рецептору. Аффинность полициклических углеводородов значительно меньше, чем у ГХДД, что объясняется, помимо всего прочего, и различиями в электронных и термодинамических свойствах.

7.17. Оценка связывания Ah-рецептора с галогенированными ксенобиотиками диоксинового ряда

Основным путем предсказания токсических эффектов полихлорированных дифенилов (ПХБ), полихлорированных дибензофуранов и диоксинов (ПХДФ) и (ПХДД) является оценка их связывания с общим внутриклеточным цитозольным белком, так называемым ариглелеводородным рецептором (AhR) [241]. Этот рецептор контролирует индукцию цитохрома P4501A1 в печени и связанную с ним ариглелеводородную гидроксилазу и вызывает активность 7-этоксирезорфин-о-детилазы [242]. Из-за важнейшей роли ариглелеводородного рецептора в проявлении токсических эффектов подавляющее число моделей строится на взаимосвязи между лигандным рецептором и структурой ксенобиотиков. Самая простая модель основывается на том, что планарные ксенобиотики, такие, как ПХДД, связываются с планарным лигандом более сильно, чем непланарные соединения. Предполагается, что лиганды ариглелеводородного рецептора должны быть приблизительно $12\text{--}14 \text{ \AA}$ в длину и 5 \AA в ширину (z-ось). Оттапливаясь от этих моделей, нетрудно заметить, что ПХДФ очень сходен с ПХДД, в то время как планарные коненеры ПХБ обнаруживают много меньшую аффинность, чем ПХДД. Конструктивно эти модели могут быть более эффективными в рамках моделей количественной оценки структурной аффинности, при связывании ксенобиотиков их ариглелеводородным рецептором. Более эффективный подход может быть реализован при объединении дисперсионных взаимодействий между рецептором и ксенобиотиками ароматического характера. В моделях такого рода константа равновесия связывания для ариглелеводородного рецептора находится из оценки поляризуемости молекулы и расстояния, отделяющего молекулу планарного ксенобиотика от рецептора. Важный процесс становится фиксацией ПХБ, где фенильное кольцо, имеющее много атомов хлора, оказывается параллельным рецептору и планарным другому фенильному кольцу, вращающемуся до минимальной конформационной энергии, причем наиболее выгодная

конформация может быть рассчитана квантово-химическими методами. Эта модель дает неплохую количественную характеристику процесса связывания. Наконец, также предполагается, что такие соединения, как полихлорированные бифенилы, действуют как акцепторы электронов во взаимодействиях с переносом заряда с ариглелеводородным рецептором, не только посредством ароматического ядра, но и через атомы хлора и другие заместители. Наиболее поляризованные атомы хлора у полихлорированных бифенилов находятся в латеральном положении. Таким образом, происходит взаимодействие с переносом заряда между этими атомами хлора, находящимися в латеральном положении, и электронодонорной областью, которая подобна образованному внутреннему карману с рецептором.

При этом биологическая активность полихлорированных дибензо-*n*-диоксинов и дибензофуранов коррелирует с величиной разности энергий высшей занятой молекулярной орбитали и низшей свободной молекулярной орбитали. Таким образом, для ряда соединений $2,3,7,8\text{-ГХДД} > 1,2,3,7,8\text{-ПнХДД} > 1,2,3,7,8,9\text{-ГХДД} > 2,3,7\text{-ТрХДД} > 2,8\text{-ДХДД}$ соответствующие им разности энергий ВЗМО-НСМО равны 1,5666, 1,5667, 1,5667, 1,5855, 1,6168, где наиболее токсичным соединениям отвечает наименьшая разность энергий граничных орбиталей. Кроме того, биологическая активность зависит от симметричности распределения электронной плотности на ВЗМО, с симметрией S_1 и S_2 [243].

Аффинность связывания ПХДД и ПХДФ с ариглелеводородным рецептором в [244] изучалась отдельно для каждого класса. Для таких соединений, как полихлорированные дибензо-*n*-диоксины, были найдены две конформации – *скошенная* и *планарная*. Для полихлорированных дибензофуранов возможна только одна планарная конформация. Из-за плохой статистической сходимости результатов для вычисления стереоселективных параметров использовались неоптимизированные структуры. Результаты связывания ПХДФ с ариглелеводородным рецептором представляются следующими уравнениями:

$$\begin{aligned} \log(1/EC_{50}) &= 2530(\pm 432) - 35(\pm 57,3)GIW - 6,48(\pm 0,55)E_{НСМО} \\ n &= 39, r^2 = 0,800, s^2 = 0,384, F = 70,1, w_{GIW} = -0,65; \\ w_{E(НСМО)} &= -1,31, r^2_{cv} = 0,800, s^2_{cv} = 0,444 \\ \log(1/EC_{50}) &= 2750(\pm 473) - 364(\pm 62,7)GIW + 1,56(\pm 0,14)\log P \\ n &= 39, r^2 = 0,767, s^2 = 0,438, F = 59,1, w_{GIW} = -0,70; \\ w_{\log P} &= 1,31, r^2_{cv} = 0,767, s^2_{cv} = 0,508 \\ \log(1/EC_{50}) &= -42,5(\pm 7,34) - 1,64(\pm 0,38)L_{\max} + 0,036(\pm 0,14)GIW \end{aligned}$$

Сравнение пяти компьютерных программ по оценке токсичности

Название	COMSAT	COMPACT	DEREK	Hazard-Expert	ТОРКАТ
Молек. ст-ра	3D	3D	Только 2D	Только 2D	Только 2D
Электр. структура	+	+	-	-	Расчет эмпирич. зарядов
Метаболизм	-	+	-	+	-
Log P	+	-	-	+	+
pKa	+	-	-	+	+
Молекул. взаимодействие	+	+	-	-	-
QSAR	+	+	-	-	+
Корреляция с токсичностью	Не известно	~70%	Не известно	Не известно	95%
ЭВМ	PC	Любая	VAX/Unix	PC	PC
Стоимость	Не известно	1000\$ за соедин.	Не известно	15000\$	15000\$/модуль
Число атомов	Огранич. PC	350	64	Огранич. PC	Огранич. PC
Основной алгоритм оценки	QSAR/Взаимод. с P450	Взаимод. с P450	FDA	EPA	QSAR/NCI
Публикации	4	>30	>5	>5	>10
Дет. в использ.	Нет	10	7	7	10
Коммерческая	Нет	Нет	Да	Да	Да

Сокращения: 3D – трехмерная структура; 2D – двумерная структура; +/– – имеется/нет метод вычисления; QSAR – количественная оценка зависимости структура-активность; FDA/NCI – Food and Drug Administration/National Cancer Institute; PC – персональный компьютер

Для построения QSAR-уравнений нами использовалась традиционная техника множественной линейной регрессии с минимизацией по методу наименьших квадратов с ортогонализацией Холецкого и QR по дескрипторам, полученным для оптимизации

$n=39$; $r^2=0,747$; $s^2=0,477$; $F=52,9$; $w_{Lmax}=0,69$;
 $w_{GIW}=0,54$; $r_{cv}^2=0,746$; $s_{cv}^2=0,549$
 $\log(1/EC_{50})=-13,4(\pm 3,3)+1,69(\pm 0,38)L_{max}-2,54(\pm 0,80)E_{НСМО}$
 $n=39$; $r^2=0,740$; $s^2=0,488$; $F=51,3$; $w_{Lmax}=0,71$;
 $w_{НСМО}=-0,51$; $r_{cv}^2=0,740$; $s_{cv}^2=0,555$.

Отрицательная корреляция параметра GIW лучше соединяется с $-E_{НСМО}$ и $+\log P$, в то время как $+L_{max}$ объединяется с $+GIW$ и $+E_{НСМО}$. Максимальная расходимость между данными регрессии составляет $r^2 \leq 0,25$. Лучшие значения для биопараметрического QSAR для всех неоптимизированных конформаций ПХДД получены в пределах $r^2=0,71$. Корреляция значительно улучшается после выбора одной планарной конформации. Результаты можно обобщить в следующих уравнениях:

$\log(1/EC_{50})=3340(\pm 271)-437(\pm 48,4)GIW-4,19(\pm 0,78)E_{НСМО}$
 $n=25$; $r^2=0,807$; $s^2=0,440$; $F=95,9$; $w_{GIW}=-1,22$;
 $w_{НСМО}=-0,73$; $r_{cv}^2=0,807$; $s_{cv}^2=0,532$
 $\log(1/EC_{50})=3490(\pm 299)-453(\pm 39,0)GIW+0,82(\pm 0,20)\log P$
 $n=25$; $r^2=0,878$; $s^2=0,280$; $F=78,4$; $w_{GIW}=-1,28$;
 $w_{\log P}=0,83$; $r_{cv}^2=0,877$; $s_{cv}^2=0,359$
 $\log(1/EC_{50})=3820(\pm 377)-503(\pm 49,6)GIW-363(\pm 62,1)S_{14}^N$
 $n=25$; $r^2=0,828$; $s^2=0,393$; $F=52,7$; $w_{GIW}=-1,42$;
 $w_{SN}=0,82$; $r_{cv}^2=0,827$; $s_{cv}^2=0,484$.

Результаты, таким образом, подчеркивают возможность стереических, гидрофобных взаимодействий и электронакцепторных свойств в моделировании связывания полигалогенированных дибензо-п-диоксинов с арилулководородным рецептором. К тому же большинство структур в конце оптимизации представлены в планарной конформации.

Аффинность ПХДД и ПХДФ для Ah может быть предсказана из знания электронакцепторных свойств граничных орбиталей и латеральных заместителей, кроме этого, еще необходимы данные по гидрофобности и полиризуемости химического соединения [245].

Нами была предпринята альтернативная попытка количественной оценки зависимости структура-активность при помощи разрабатываемого программного комплекса COMSAT (Computer Optimized Molecular Structure-Activity Testing) для 79 представителей семейства полигалогенированных дибензо-п-диоксинов, дибензофуранов и бифенилов [246].

рованных структур методом Ньютона с параметризацией MM2.

Для получения наилучшего подмножества предикторных переменных могут использоваться различные методы и критерии.

Применение моделей регрессионного типа для прогнозирования свойств, по сравнению с часто используемыми индуктивными методами восстановления функции – методами группового учета аргументов (MVA) и предельных упрощений (MPU), имеет то преимущество, что индуктивные методы, основываясь на частных фактах не всегда достаточно оптимально характеризуют описываемое свойство. Так что качество индуктивных решений должно определяться не столько объяснением отдельных фактов, сколько экстраполяционной способностью этих решений, их возможностью к экспансии в область явления, не охваченную экспериментальными данными.

Однако один из принципиальных недостатков традиционных регрессионных методов – это переобучение, которое ведет к включению в модель избыточных предикторных переменных. Данный недостаток можно частично нивелировать применением поправок на множественность. При этом для оценки прогнозирующей способности найденной функции используется метод скользящего контроля с удалением 10% исходной выборки для формирования тестовой выборки.

Результаты регрессионного анализа показывают явное преимущество монопараметрических моделей, по сравнению с много- и бипараметрическими, где не удается достичь высоких значений коэффициента корреляции. В данном случае использование монопараметрических моделей обнаруживает лишь приближительную корреляцию, что может быть связано с недостаточной репрезентативностью выборки, малым набором исследуемых дескрипторов, а также значительными вариациями при расчете электронных дескрипторов.

Нами показана определяющая роль молекулярных дескрипторов, определяющих экотоксичность исследованных соединений, которые отражают липофильные характеристики, электронно-донорные свойства и полиризуемость молекул. При этом объединенные модели для исследованных трех классов экотоксикантов оказываются малоприменимыми для установления зависимости структура-свойство. Кроме того, необходимым поиском других дескрипторов для построения более сильно коррелированных линейных математических моделей.

7.18. Молекулярная детоксикация

Исследования метаболизма ТХДД и родственных соединений у млекопитающих показывают способность биопреобразования ТХДД до полярных соединений. Большую помощь в данных исследованиях принесло использование меченого ТХДД в экспериментах на грызунах. При этом более чем 90% радиоактивного вещества выделяется с мочой и желчью, преимущественно в виде полярных метаболитов. Кроме того, ОХДД почти не подвергается биологическому превращению у грызунов или подвергается метаболизму в очень незначительном количестве.

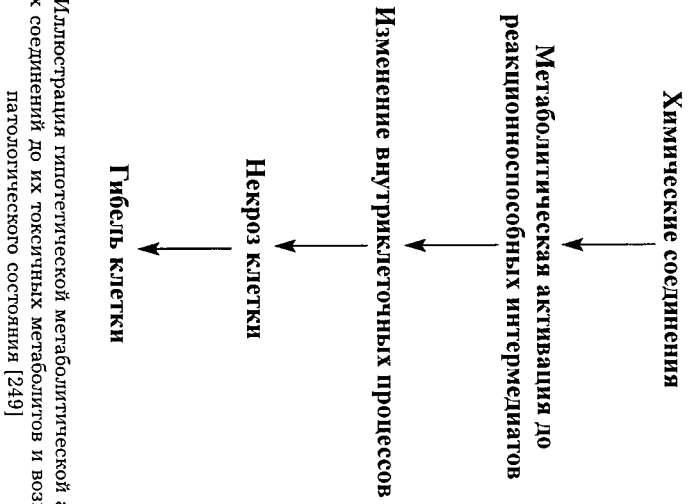


Рис. 7.18. Иллюстрация гипотетической метаболической активации химических соединений до их токсичных метаболитов и возникновения патологического состояния [249]

Уже более четверти века назад было очевидно, что биоактивация химических соединений до реакционноспособных интермедиатов включает ковалентное связывание с белком и ДНК, которое изменяет ряд ключевых биохимических процессов клетки. К тому же, биоактивация химических соединений с образованием токсичных веществ следовала из парадигмы, развитой много лет назад [247]. Было приложено немало усилий для выяснения фундаментальных основ биопреобразования ксенобиотиков и центральной роли ферментов семейства P450 [248].

Метаболизм и выведение диоксиноподобных ксенобиотиков

Соединение	Вид	Доза	Пути выведения (% метаболитов)			Отношение выведенной дозы (мочой/калом)	Период полувыведения (дней)
			мочой	желчью	калом		
1	2	3	4	5	6	7	8
2,3,7,8-ТХДД	Крысы Sprague-Dawley (М)	50 мкг/кг	—	—	—	4,0	17,4±5,6
2,3,7,8-ТХДД	Крысы Sprague-Dawley (М)	7 или 72 мкг/кг в течение 42 дней	—	—	—	—	12
2,3,7,8-ТХДД	Крысы Sprague-Dawley (Ж)	7 или 72 мкг/кг в течение 42 дней	—	—	—	—	15
2,3,7,8-ТХДД	Крысы Sprague-Dawley (М, Ж)	1 мкг/кг	—	—	—	9,9	31±6
2,3,7,8-ТХДД	Крысы Sprague-Dawley (М, Ж)	0,1 и 1,0 мкг/кг/день, 5 дней/неделя в течение 7 недель	—	—	—	8,5	23,7
2,3,7,8-ТХДД	Крысы Han/Wistar	5 мкг/кг	>90	—	~70-90	14,1	21,9
2,3,7,8-ТХДД	Крысы Long-Evans	5 мкг/кг	>90	—	~20-90	12,0	20,8
2,3,7,8-ТХДД	Крысы Sprague-Dawley	500 мкг/кг	100	100	—	—	—
2,3,7,8-ТХДД	Мыши C57BL/6J	10 мкг/кг	100	100	85	2,7	11,0±1,2
2,3,7,8-ТХДД	Мыши DBA/2J	10 мкг/кг	100	100	82	1,2	24,4±1,0
2,3,7,8-ТХДД	Мыши B6D2F1J	10 мкг/кг	100	100	86	2,5	12,6±0,8
2,3,7,8-ТХДД	Мыши C57BL/6J	500 нг/кг	—	—	—	3,1	9,42
2,3,7,8-ТХДД	Морские свинки Hartley	0,5 мкг/кг	—	—	—	15,7	30,2±5,8
2,3,7,8-ТХДД	Морские свинки Hartley	0,56 мкг/кг	100	100	19	11,2	93,7±15,5

Продолжение табл. 7.16

1	2	3	4	5	6	7	8
2,3,7,8-ТХДД	Золотистые сирийские хомяки	650 мкг/кг	—	—	—	1,4	11,95±1,95
2,3,7,8-ТХДД	Золотистые сирийские хомяки	650 мкг/кг	100	100	55-75	—	10,82±2,35
2,3,7,8-ТХДД	Золотистые сирийские хомяки	650 мкг/кг	—	—	—	—	14,96±2,53
2,3,7,8-ТХДД	Человек (М)	1,14 нг/кг	—	—	~50	>3,1	2120
2,3,7,8-ТХДД	Радужная форель	494 нг/кг в течение 13 недель	—	~75	—	—	105
2,3,7,8-ТХДД	Желтый окунь	494 нг/кг в течение 13 недель	—	~90	—	—	126
1,2,3,7,8-ПнХДД	Крысы Sprague-Dawley (М, Ж)	8,42-10,06 мкг/кг	—	100	—	12	29,5±2,7
ОХДД	Крысы Fischer 344 (М)	50 мкг/кг	<34	0	0	>65	~70
ОХДД	Крысы Fischer 344 (М)	50 мкг/кг в течение 10 дней	—	—	—	—	~173
2,3,7,8-ТБДД	Крысы Fischer 344 (М)	0,001 моль/кг	—	100	80-90	11,1	0,7 2,9 17,8
2,3,7,8-ТБДД	Крысы Fischer 344 (М)	0,1 моль/кг	—	100	80-90	9,2	0,6 17,8
2,3,7,8-ТХДФ	Крысы Fischer 344 (М)	0,1 моль/кг	100	>96	99	31,4	1,8 0,3
2,3,7,8-ТХДФ	Мыши C57BL/6J (М)	0,1 моль/кг	100	—	80	6,5	2,8 1,8 2,0

1	2	3	4	5	6	7	8
2,3,7,8-ТХДФ	Мыши DBA/2J (М)	0,1 $\mu\text{моль/кг}$	100	—	80	2,8	4,9 5,4 4,0
2,3,7,8-ТХДФ	Морские свинки Hartley (М)	0,02 $\mu\text{моль/кг}$	>90	—	<10	1,0	20
2,3,7,8-ТХДФ	Морские свинки Hartley (М)	4 $\mu\text{г/кг}$	—	—	—	—	40
2,3,7,8-ТХДФ	Макаки-резус (М)	0,1 $\mu\text{моль/кг}$	100	>92	>92	5,4	6,24 10,30 —8
1,2,3,7,8-ПнХДФ	Крысы Fischer 344 (М)	0,1 $\mu\text{моль/кг}$	—90	100	—	12,8	0,92 3,32 1,26 17,32 1,12 6,30
2,3,4,7,8-ПнХДФ	Крысы Fischer 344 (М)	0,1 $\mu\text{моль/кг}$	—	>90	>90	>100	1,27 63,82
2,3,4,7,8-ПнХДФ	Макаки-резус (М)	0,1 $\mu\text{моль/кг}$	—	—	63–70	~34	28–49
3,3',4,4'-ТХБ	Крысы CD (М, Ж)	0,6 мг/кг	>90	—	>90	42	1,3–1,5
3,3',4,4'-ТХБ	Макаки-резус (Ж)	0,6 мг/кг	97	—	97	7,2	8–10

Большинство токсичных и канцерогенных химических соединений сами по себе не проявляют своих вредных биологических эффектов, за исключением эффектов острых доз. Для проявления вредного биологического воздействия требуется активация ксенобиотиков с образованием электрофильной формы, которая в результате выделяет молекулу, способную необратимо реагировать с нуклеофилами тканей. Следует отметить, что биоактивация такого рода требует образования аддуктов, включающих белки и нуклеиновые кислоты.

При этом известно, что такая биохимическая активация катализируется почти всеми ферментами, участвующими в биотрансформации ксенобиотиков [250].

В ряде условий, ферменты «фазы II» — эпоксигидролаза, глутатион-трансфераза, γ -глутамилтрансфераза, метилаза и другие могут быть включены как в реакции активации, так и в процессы детоксикации, вероятно, включающие окисление, причем большинство окислительных реакции все-таки связаны с цитохромом P450.

Молекулярная детоксикация диоксиноподобных ксенобиотиков не обходится без таких ферментов, как цитохромы P450, флавиносодержащей монооксигеназы (FMO), карбоксилэстеразы и других эстераз, например, глюкуронилтрансферазы. Токсикокинетические параметры некоторых веществ у человека могут быть предсказаны путем аллометрической аппроксимации соответствующих параметров, наблюдаемых у животных. Эти токсикокинетические параметры находят непосредственно на экспериментальных животных *in vivo*, причем очень часто последние оказываются и данные по метаболизму *in vitro*.

Основным путем метаболизма диоксиноподобных ксенобиотиков у млекопитающих является их детоксигенирование, расщепление цикла и образование гидроксипроизводных. В частности, тетра- и пентагидропроизводные выводятся в виде фенольных метаболитов, а некоторая часть — в виде метилгидропроизводных [251]. Исследование выведения радиоактивного ТХДД и ТБДД показало, что последний выходит, главным образом, в виде метаболитов с фекалиями (основной путь), мочой и желчью, хотя и здесь этот путь зависит от величины нагрузки [252]. Причем их собственный захват печенью не влияет на их метаболизм [253].

Реакции имеют кинетически первый порядок по ферментам и субстратам, и реакции метаболической дегградации ксенобиотиков имеют общую тенденцию к уменьшению способности к метаболизму с увеличением степени хлорирования. Для метабо-

лизма 1-хлордibenзо-*n*-диоксина характерна кинетика Микхаэлиса-Ментен. Такие неметаболизирующиеся конгенеры, как 1,2,3,7,8-пентахлордibenзо-*n*-диоксин и 2,2'-дихлорбифенил, действуют как ингибиторы по отношению к 1-монохлордibenзо-*n*-диоксину. При этом ингибирующая способность соединений, селективных для СУР1А2, уменьшается в ряду ацетанилид (стандарт) > 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*n*-диоксин > 1-монохлордibenзо-*n*-диоксин на порядок. 1-МХДД и 1,2,3,4-ТХДД окисляются почти исключительно при участии СУР1А1, в то же время 2,3,7,7-ТХДД и 1,2,4,7,8-ПХДД метаболизируются при помощи СУР1А2. Кроме того, некоторые конгенеры, как, например, 1,2,3,7,8-ПХДД, окисляются настолько медленно, что их можно считать индифферентными по отношению к ферментам семейства Р450 [254].

7.19. Количественная оценка воздействия и кинетика токсикантов

Количественная оценка воздействия и кинетики токсикантов, родственных ТХДД, является важным этапом в исследованиях канцерогенности/токсических эффектов ксенобиотиков и может быть проведена на основании различных подходов [255]. Биохимические и токсикологические эффекты ТХДД и родственных соединений опосредуются через взаимодействие с AhR. Появление некоторых эффектов на примере индукции ферментов требует активации на несколько часов, а другие, например, в случае возникновения раковых новообразований, — пролонгированного воздействия токсикантов. Экспериментальные исследования на животных по изучению влияния токсичных соединений на последующее непосредственно измерить концентрации исследуемых соединений в жидкой среде организма. При достижении определенного эффекта после воздействия различными количествами токсичных веществ или действия определенной дозы токсичного соединения нетрудно найти концентрацию вещества (C_{ss}):

$$C_{ss} = F \frac{dose}{t \cdot CL}, \quad (1)$$

где t — период воздействия;
 CL — скорость выведения;
 F — фактор биологической активности.

Скорость выведения описывается скоростью выведения токсичного соединения из тела как в неизменном виде, так и в виде конъюгатов. Скорость выведения может быть найдена как

величина дозы ($F \cdot dose$), деленная на область под систематическим профилем концентрации—времени для данного соединения:

$$CL = F \frac{dose}{AUC}. \quad (2)$$

Подставляя уравнение 2 в уравнение 1, получаем следующее выражение:

$$C_{ss} = \frac{AUC}{t}. \quad (3)$$

Таким образом, возможность правильного предсказания C_{ss} целиком зависит от воспроизводимости нахождения AUC .

Значения площади под кривой AUC часто используются для дозиметрии в фармакологии. Кроме того, AUC весьма полезно для дозиметрии у канцерогенов. ТХДД и родственные соединения действуют как промоторы канцерогенеза, что связывают с изменением экспрессии генов, и что, в конечном итоге, ведет к изменению в дифференциации и росте. Процесс промотирования канцерогенеза требует наличия устойчивой концентрации ТХДД. Однако использование AUC вносит некоторые осложнения, которые связывают с проблематичностью экстраполяции для разных видов.

Фактор биологической активности (F) химического соединения при различных путях попадания в организм находится как фракция неизмененного вещества, которая адсорбировалась (аккумулировалась), и тем самым достигается циркуляция химического соединения до следующего приема соединения любым путем. При интравенозном воздействии (*iv*) дозы соединения фактор биологической активности определяется как единичный. Для других путей проникновения в организм действующего соединения фактор биологической активности очень часто оказывается заметно ниже единичного:

$$F = \frac{AUC_{NON-IV}}{AUC_{IV}}. \quad (4)$$

Количество соединения (A_{ss}) в устойчивой форме в организме определяется, очевидно, объемом распределения (V_{ss}) и систематической концентрацией:

$$A_{ss} = C_{ss} \cdot V_{ss}. \quad (5)$$

Весьма очевидно, что объем распределения связан с количеством действующего вещества в организме с концентрацией реагента в крови или плазме. Объем распределения не пред-

ставляет собой реальный объем тела и чаще всего связан с распределением жидкой среды организма. В устойчивом состоянии V_{ss} отражает сумму объемов всех пулов, в которых может присутствовать действующее соединение. V_{ss} к тому же может быть вычислен из $AUMC$, областью моментной кривой (т.е. общей концентрации \times время vs временного профиля) и AUC :

$$V_{ss} = dose_{iv} \frac{AUMC}{AUC^2}. \quad (6)$$

Очень полезной величиной для определения кинетических параметров воздействия химических веществ является период полураспада ($\tau_{1/2}$):

$$\tau_{1/2} = 0,693 \frac{V}{CL}. \quad (7)$$

По определению, период полураспада характеризуется временем, которое требуется для того, чтобы произошло разрушение 50% действующего соединения. Эта характеристика также связана с кажущимся объемом распределения и общей скоростью выведения.

Способность внутренних органов метаболизировать химические соединения непосредственно пропорциональна активности энзимов, участвующих в метаболических превращениях. Такие процессы метаболизма характеризуются кинетикой Михаэлиса-Ментен:

$$Скорость_метаболизма = V_{MAX} \frac{C}{(K_M + C)} \quad (8)$$

$$\frac{Скорость_метаболизма}{C} = \frac{V_{MAX}}{(K_M + C)} = \frac{C_{HER}}{f_u}, \quad (9)$$

где V_{MAX} – максимальная скорость метаболизма, пропорциональная общей концентрации энзима; K_M – константа Михаэлиса-Ментен, которая дает 1/2 максимальной скорости метаболизма.

Для обе части уравнения 9 на концентрацию субстрата в органе, в конечном итоге получаем:

$$CL_{HER} = Q_{HER} f_u \frac{C_{INT}}{(Q_{HER} + f_u CL_{INT})}, \quad (10)$$

где CL_{HER} – скорость выведения из печени;

Q_{HER} – поток крови в печени;

f_u – фракция химического соединения в крови, которая связывается с белками плазмы; CL_{int} – внутренняя способность органа выводить токсические вещества.

Взаимосвязь между классической кинетикой ферментативного превращения и токсикокинетикой обнаруживается, если принимается, что имеется общий пул свободного субстрата, концентрация которого должна быть намного ниже, чем K_M :

$$f_u \frac{CL_{INT}}{f_u} = CL_{INT} = \frac{V_{MAX}}{(K_M + C)} = \frac{V_{MAX}}{K_M}. \quad (11)$$

В случае питохрома P450, который имеет довольно равномерное распределение в печени, V_{MAX} описывается количеством произведенных оборотов:

$$CL = CL_{HER} = Q_{HER} f_u \left[\frac{\left(\frac{V_{MAX}}{K_M} \right)}{Q_{HER} + f_u \left(\frac{V_{MAX}}{K_M} \right)} \right]. \quad (12)$$

Таблица 7.18

Типичные значения констант, используемых для расчетов *in vitro* – *in vivo*

Виды	Общий P450 (нмоль)	Поток крови в печени (мл/мин/кг)
Крыса	118	69
Собака	1085	41
Человек	2320	21

7.20. Альтернативный анализ

Одиночная модель сравнения может быть выражена следующим образом [256]:

$$\frac{dX}{dt} = -\lambda(X)^t, \quad (1^*)$$

где $X(t)$ – уровень ТХДД в образцах крови выше фонового, что эквивалентно другому выражению:

$$X(T) = X(0)e^{-\lambda t}, \quad (2^*)$$

где $X(0)$ – уровень ТХДД после экспозиции выше фонового.

Анализ концентрации ТХДД в сыроворотке крови у ветеранов, не участвовавших во вьетнамской войне, показал, что различие между средними пробами очень мало: 4,2 нг/кг и 4,1 нг/кг. 95%-ный уровень значимости для этой разницы значений оценивается нижним уровнем – 0,41 нг/кг и верхним уровнем 0,77 нг/кг. В сыроворотке крови ветеранов, участвовавших во Вьетнамской войне, обнаружена разница концентраций составляет от 1,0 до 2,0 нг/кг в среднем, по сравнению с ветеранами, не участвовавшими в войне. Установленный интервал детектирования от 1,0 нг/кг до 2,0 нг/кг и в одиночной модели сравнения с приближительным временем полураспада 7 лет позволяет сделать заключение о том, что статистически значимое различие с уровнем альфа 0,05 с вероятностью 0,99 позволяет выявить уровни ТХДД в сыроворотке крови на уровне 30 нг/кг [257].

Известно, что ТХДД очень хорошо растворяется в жировой ткани, и, таким образом, увеличение веса или потеря его у человека вызывают изменение уровня ТХДД в крови. Например, средний мужчина в возрасте 20-24 лет при росте 1 м 78 см весит приблизительно 70 кг, из которых 15-18% или 12 кг приходится на жировую ткань. В возрасте от 40 до 49 лет средний мужчина весит приблизительно 80 кг, причем содержание жировой ткани почти в два раза больше. Таким образом, у ветеранов Вьетнамской войны содержание ТХДД в сыроворотке крови уменьшается только за счет вхождения в состав жировой ткани, проявляющееся с возрастом. Если Q – общая масса ТХДД в организме человека, то справедливо следующее уравнение:

$$Q = X \left(\sum_{i=1}^n P_i W_i \right), \quad (3^*)$$

где W_i – вес ткани тела;

P_i – коэффициент отношения, показывающий отношение ткани к крови;

X – концентрация ТХДД в крови.

Дифференцируя это уравнение по отношению к времени t , находим следующее:

$$\frac{dX}{dt} = \left(\frac{dX}{dt} \right) \left[\sum_{i=1}^n P_i W_i + X \left[\sum_{i=1}^n P_i \left(\frac{dW_i}{dt} \right) \right] \right]. \quad (4^*)$$

В модели сравнения потеря вещества пропорциональна концентрации вещества у сравниваемой модели:

$$\frac{dX}{dt} = - \left[g + \sum_{i=1}^n P_i \left(\frac{dW_i}{dt} \right) \right] \left(\sum_{i=1}^n P_i W_i \right)^{-1} X. \quad (5^*)$$

Отсюда вытекает следующее уравнение:

$$\frac{dQ}{dt} = -gX. \quad (6^*)$$

Последнее уравнение показывает, что убывание и возрастание веса ткани описываются членом dW_i/dt , что влияет на концентрацию ТХДД в сыроворотке крови. Увеличение веса тела ($dW_i/dt > 0$) приводит к уменьшению концентрации ТХДД в сыроворотке, в то время как уменьшение веса сопровождается ($dW_i/dt < 0$) увеличением концентрации ТХДД в сыроворотке крови. Период полураспада 7,1 года, используемый в расчетах, был определен в сыроворотке крови у группы ветеранов военно-воздушных сил США, участвовавших в операции «Ранш Нанд». Значение 7,1 года составляет среднее от 34-х измерений.

Кроме того, проявляется линейная зависимость увеличения массы жировой ткани (B_F) в кг с возрастом (A) в годах, выражаемая следующим уравнением:

$$B_F = 1,564 + 0,4705A. \quad (7^*)$$

Аналогичная линейная зависимость имеется для изменения массы тела (LBM) с возрастом:

$$LBM = 65,27 - 0,1593A. \quad (8^*)$$

Эти два уравнения могут быть вставлены в уравнение (1*), в результате чего может быть получено уравнение, численное решение которого дает уровни ТХДД в сыроворотке крови как функции от времени после экспозиции.

7.2.1. Связывание в тканях и одиночная модель сравнения

ТХДД связывается, по крайней мере, с одним цитозольным рецептором. Надо полагать, что ТХДД находится в двух состояниях – в свободном и связанном [258-259].

Обозначая концентрацию ТХДД в одной ткани сравнения буквой X и полагая X_b – за связанную концентрацию и X_f – за концентрацию свободного ТХДД, получаем:

$$X = X_b + X_f. \quad (1^*)$$

Если R – общая концентрация рецептора ТХДД, который обратимо связывает ТХДД, то уравнение равновесия в общем случае будет иметь следующий вид:

$$X_f \frac{(R - X_b)}{X_b} = K, \quad (2^*)$$

где K – константа равновесия.

Для отдельной ткани:

$$\frac{dX}{dt} = -\lambda X_f = -\frac{d(X_b + X_f)}{dt}. \quad (3^*)$$

Решение уравнений 2^* , 3^* и 4^* относительно $X(t)$ иллюстрирует тот момент, как существование рецепторного механизма влияет на недооценку количества ТХДД.

Следующее уравнение позволяет найти общую концентрацию ТХДД, полученную комбинацией уравнений 2^* , 3^* и 4^* :

$$\frac{dX}{dt} = -\left(\frac{\lambda}{2}\right) \left[(X - R - K)^2 + 4KX \right]^{0.5} + (X - R - K). \quad (4^*)$$

Для значений $X(t)$ много больших, чем $(R+K)$, это уравнение может иметь следующий вид:

$$\frac{dX}{dt} = -\lambda X. \quad (5^*)$$

Однако для значений $X(t)$ много меньших, чем $(R+K)$, уравнение (5^*) может быть задано в виде:

$$\frac{dX}{dt} = -\left[\frac{\lambda K}{(K + R)} \right] X. \quad (6^*)$$

При оценке уровней ТХДД в сыворотке крови с периодом полураспада 7,1 года используется следующее уравнение:

$$t_{0.5} = \frac{T \ln(2)}{\ln[(C_1 - B) - (C_2 - B)]}. \quad (7^*)$$

В этом уравнении C_1 – первая, а C_2 – вторая концентрации ТХДД в двух пробах, определенных к времени T в годах, и B – фоновый уровень ТХДД [260-261].

Таблица 7.19

Уровни ТХДД в сыворотке крови у ветеранов Вьетнамской войны

Дата	Процент оставшегося ТХДД	Оцененный $t_{0.5}$, лет
1967	100	–
1672	49,8	5,0
1977	27,1	5,7
1982	15,7	6,3
1987	9,66	7,1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, не вызывает сомнений тот факт, что диоксин и родственные ему соединения оказывают неблагоприятные эффекты на все формы живой материи – от бактерий до теплокровных. Эти ксенобиотики проявляют четкую гамму токсических эффектов, реализующихся по разнообразным механизмам. Это эффекты, опосредованные, главным образом, активацией AhR, сопровождаются при этом ярко выраженным гормональным действием, нарушениями репродуктивной функции, иммунной системы, отклонениями в развитии и появлением злокачественных новообразований. В целом эксперименты на животных показывают сходные биологические эффекты, но количественная аппроксимация результатов с достаточной точностью, полученных в экспериментах на животных моделях к человеку, весьма проблематична и поэтому может быть реализована лишь в некоторых случаях. Кроме того, у человека выявляются различия к токсическим эффектам диоксина, связанные с возрастом, генетическими особенностями, а также токсико-кинетическими особенностями взаимодействия ксенобиотиков.

Несмотря на усилия, затраченные на понимание механизмов действия, до сих пор остаются неясными многие токсические

эффекты диоксиноподобных соединений, например, обуславливающих отклонения в развитии и дифференциации.

Исследования такого рода позволяют оценить степень опасности воздействия этих токсикантов для человека и животных, а также выявить пути нивелирования токсических эффектов. Однако единственный путь избежать проявления неблагоприятных последствий действия диоксинов и родственных соединений – это предотвратить их поступление в биосферу.

Список использованных источников

1. Neubert, D. Reflections on the assessment of the toxicity of dioxins for humans, using data from experimental and epidemiological studies / D.Neubert // *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*. – 1997. – Vol. 17. – №4-5. – P. 157-215.
2. Dioxin fallout in the Great Lakes / B.Comptoner, M.Cohen, P.Woods Bartlett etc. // <http://www.qs.edu/CBNS/dxsum.html>. – 1999. – Дек.
3. An evaluation of proposed frameworks for grouping polychlorinated biphenyl (PCB) congener data into meaningful analytic units / К.В.Моисич, Р.Мендола, Е.Ф.Шистерман etc. // *American Journal of Industrial Medicine*. – 1999. – Vol. 35. – №3. – P. 223-231.
4. Gladen, B.C. Correlations among polychlorinated biphenyls, dioxins, and furans in humans / B.C.Gladen, M.P.Longnecker, A.J.Schechter // *American Journal of Industrial Medicine*. – 1998. – Vol. 35. – №1. – P. 15-20.
5. Houk, V.N. Uncertainties in dioxin risk assessment / V.N.Houk // *Chemosphere*. – 1986. – №9-12. – P. 1875-1881.
6. WHO Toxic Equivalency Factors (TEFs) for dioxin-like compounds for humans and wildlife: New WHO TEF scheme // http://www.who.int/download/doc7/txt1_6.htm. – 2002. – Авт.
7. Van den Berg, M. Human risk assessment and TEFs / M. van den Berg, R.E.Peterson, D.Schrenk // *Food Additives and Contaminants*. – 2000. – Vol. 17. – №4. – P. 347-358.
8. Testing Status: Toxic Equivalency Factor Evaluation (Dioxin Mixture) // <http://www.bdsprtmr/Base/Date/121886.htm>. – 2002. – Авт.
9. The International Toxicity Equivalency Factor (I-TEF) Method for Estimating Risks Associated with Exposures to Complex Mixtures of Dioxins and Related Compounds / F.W.Kutz, D.G.Barnes, E.W.Brethauer etc. // *Environmental Toxicology and Chemistry*. – 1996. – Vol. 26. – P. 99-110.
10. Safe, S. Limitations of the toxic equivalency factor approach for risk assessment of TCDD and related compounds / S.Safe // *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*. – 1997. – Vol. 17. – №4-5. – P. 285-304.
11. Petrulis, J.R. Buncce. Competitive behavior in the interactive toxicology of halogenated aromatic compounds / J.R.Petrulis, N.J.Bunce // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. – 2000. – Vol. 14. – №2. – P. 73-81.
12. Safe, S.H. Hazard and Risk Assessment of Chemical Mixtures Using the Toxic Equivalency Factor Approach / S.H.Safe // *Environmental Health Perspectives Supplements*. – 1998. – Vol. 106. – Suppl. 4. – P.1051-1058.
13. Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs / V.G.Ahlborg, G.C.Bec-king, L.S.Birnbaum etc. // *Chemosphere*. – 1994. – Vol. 28. – №6. – P. 1049-1067.
14. Van den Berg, M. Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for Humans and Wildlife / M. Van den Berg, L.Birnbaum, A.T.C.Bosveld // *Environmental Health Perspectives*. – 1998. – Vol. 106. – №12. – P. 775-792.
15. Dyke, P.H. Changes to the TEF schemes can have significant impacts on regulation and management of PCDD/F and PCB / P.H.Dyke, J.Stratford // *Chemosphere*. – 2002. – Vol. 47. – №2. – P. 103-116.
16. Leslie Roberts. More pieces in the dioxin puzzle / Leslie Roberts // *Science*. – 1991. – Vol. 254. – №5030. – P. 275. – Пер. в: РЖБиология / ВИНИТИ. – 1992. – 10Д5088.
17. No Evidence of Dioxin Cancer Threshold / David Mackie, Junfering Liu, Yeong-Shang Loh, Valerie Thomas // *Environmental Health Perspectives*. – 2003. – Vol. 111. – №9. – P. 1145-1147.
18. Ahnberg, K.G. Toxicokinetics of PCDDs and PCDFs of importance to the development of human risk assessment / K.G.Ahnberg, A.Hanberg // *Toxic Substances Journal*. – 1992. – Vol. 12. – №2-4. – P. 197-211.
19. Fishbein Lawrence. Limitations of health-risk estimates for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin / Fishbein Lawrence // *Chemosphere*. – 1986. – Vol. 15. – №9-12. – P. 1883-1893. – Пер. в: РЖХим / ВИНИТИ. – 1987. – 12И602.
20. Safe, S.H. Toxicology of persistent organic pollutants / S.H.Safe, S.H.Safe // *European Journal of Lipid Science and Technology*. – 2000. – Vol. 102. – №1. – P. 52-53.
21. Animal Models of Human Response to Dioxins / J.A.Grassman, S.A.Masten, N.J.Walker, G.W.Lucier // *Environmental Health Perspectives Supplements*. – 1998. – Vol. 106. – Suppl. 2. – P. 761-775.
22. Kimbrough R.D. Selected other effects and TEFs / R.D.Kimbrough // *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*. – 1997. – Vol. 17. – №4-5. – P. 265-273.
23. Koch, E. Concentration of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the liver of juvenile rats after continuous exposure: [Pap.32nd Spring Meeting Deutsch. Ges. Pharmacol. und Toxicol., Mainz, 12-15 March, 1991 / E.Koch, M.Mayer, J.Hartmann // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 1991. – Bd. 343. – Suppl. 1. – P. 20. – Пер. в: РЖБиология / ВИНИТИ. – 3Д5196.
24. Ahnberg, U.G. Studies on the retention of inohisidial polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) in the liver of different species / U.G.Ahnberg, H.Hakansson, C.Rappe // *Chemosphere*. – 1990. – Vol. 20. – №7. – P. 1235-1240. – Пер. в: РЖБиология / ВИНИТИ. – 1991.
25. Distribution of PCDDs and PCDFs in various tissues of mormoset monkeys / K.Abraham, T.Wiesmuller T., H.Hagenmayer, D.Neubert // *Chemosphere*. – 1990. – Vol. 20. – №7. – P. 1071-1078.
26. Background dioxin levels may be harmful // *Chemistry and Industry*. – 1992. – №21. – P. 796. – Пер. в: РЖХим / ВИНИТИ. – 1993. – 15И377.

27. Synergistic Effect of 2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl and 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin on Hepatic Porphyrin Levels in the Rat / A.P.J.M. van Birgele, K.M.Fase, J. van der Kolk etc. // *Environmental Health Perspectives*. – 1996. – Vol. 104. – №5. – P. 550-557.
28. Проблемы химической безопасности. Диоксины и здоровье: События: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 672 с.
29. Морушала, В. Основные опасности химических производств / В.Маришала: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 672 с.
30. Kiviranta, H. Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and Biphenyls in Fishermen in Finland / H.Kiviranta, T.Vartiainen, J.Tuomisto // *Environmental Health Perspectives*. – 2002. – Vol. 110. – №4. – P. 355-361.
31. Kirk, L.B. Potential Dioxin Release Associated with Tire Derived Fuel Use in A Cement Kiln Gallatin County, Montana / L.B.Kirk // http://www.etsuidaho.edu/etox_fall02/resources/Case%20Study/Dioxin3.pdf. – 2002. – Apr.
32. Clearance of PCDD/Fs via the gastrointestinal tract in occupationally exposed persons / S.Rohde, G.A.Moser, O.Papke, M.S.McLachlan // *Chemosphere*. – 1999. – Vol. 38. – №14. – P. 3397-3410.
33. Dioxin mass balance for the City of Hamburg, Germany, Part 3: Update of food consumption data and human exposure / H.F.Wesp, G.Rippen, H.Fiedler etc. // *Organohalogen Compounds*. – 1996. – Vol. 30. – №1. – P. 37-42.
34. Schecter, A. Dioxins in U.S. Food and Estimated Daily Intake / A. Schecter // *Chemosphere*. – 1994. – Vol. 29. – P. 2261-2265.
35. Human exposure to PCDD/Fs in the UK: The development of a modeling approach to give historical and future perspectives / A.J.Sweetman, R.E.Alcock, J.Wittsiepe, K.C.Jones // *Environment International*. – 2000. – Vol. 26. – №1-2. – P. 37-47.
36. Olaf Pärke. PCDD/PCDF: Human Background Data for Germany, a 10-Year Experience / Olaf Pärke. // *Environmental Health Perspectives Supplements*. – 1998. – Vol. 106. – Suppl. 2. – P. 723-731.
37. PCDDs, PCDFs, and PCBs in Human Blood in Relation to Consumption of Crabs from a Contaminated Fjord Area in Norway / H. Rebecka Johansen, Jan Alexander, Ole J. Rossland etc. // *Environmental Health Perspectives*. – 1996. – Vol. 104. – №7. – P. 756-764.
38. Levels and patterns of PCDD and PCDF contamination in fish, crabs and lobsters from Newark Bay and the New York Bight / C.Rappe, P.Bergqvist, Lars-Ove Kjeller // *Chemosphere*. – 1991. – Vol. 22. – №3-4. – P. 239-266.
39. Nannu Kiviranta. Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins, Dibenzofurans, and Biphenyls in Fishermen in Finland / Nannu Kiviranta, Terttu Vartiainen, Jouko Tuomisto // *Environmental Health Perspectives*. – 2002. – Vol. 110. – №4. – P. 355-361.
40. http://www.chembio.noguelph.ca/educmat/chm336/Chapter_9_Transparencies_Part_2.pdf. – 2002. – Apr.
41. Decrease of PCDD/F levels in human blood from Germany over the past ten years (1989-1998) / J. Wittsiepe, P. Schrey, U. Ewers etc. // *Chemosphere*. – 2000. – Vol. 40. – №9-11. – P. 1103-1109.

42. Clewell, R.A. Pharmacokinetics of Toxic Chemicals in Breast Milk: Use of PBPK Models to Predict Infant Exposure / R.A.Clewell, J.M.Gearhart // *Environmental Health Perspectives*. – 2002. – Vol. 110. – №6. – P. 333-337.
43. Schecter, A. Health hazard assessment of chlorinated dioxins and dibenzofurans contained in human milk / A.Schecter, T.A.Gasiewicz // *Chemosphere*. – 1987. – Vol. 16. – P. 2147-2154.
44. Przyrembel H. Exposition to and health effects of residues in human milk / H.Przyrembel, B.Heinrich-Hirsch, B.Viehl // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2000. – Vol. 478. – P. 307-325.
45. Lorber, M. Infant exposure to dioxin-like compounds in breast milk / M.Lorber, I.Philips // *Environmental Health Perspectives*. – 2002. – Vol. 110. – №6. – P. A325-A332.
46. Prenatal Exposure of the Northern Quebec Inuit Infants to Environmental Contaminants / G.Muckle, P.Ayotte, E.Dewailly etc. // *Environmental Health Perspectives*. – 2001. – Vol. 109. – №12. – P. 1291-1299.
47. Methylsulfonyl metabolites of PCBs and DDE in Human Milk in Sweden, 1972-1992 / K.Noren, E.Lunden, E.Pettersson, E.Bergman // *Environmental Health Perspectives*. – 1996. – Vol. 104. – №7. – P. 766-772.
48. Korrick, S.A. High Breast Milk Levels of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) among Four women living adjacent to a PCB – Contaminated Waste Site / S.A.Korrick, L.Altshu // *Environmental Health Perspectives*. – 1998. – Vol. 106. – №8. – P. 513-518.
49. Lipids and PCDD/Fs in Human Blood Fractions / Z.Arniova, R.Chailov, R.Shukova etc. The Environmental Research Center of the Republic of Bashkortostan, Bashkir State Agrarian University // <http://www.ufaru.ru/econt/docs/lipids.html>. – 2001. – Apr.
50. Analysis of Breast Milk to Assess Exposure to chlorinated contaminants in Kazakhstan: PCBs and Organochlorine pesticides in Southern Kazakhstan / K.Hooper, M.X.Petrea, J.She // *Environmental Health Perspectives*. – 1997. – Vol. 105. – №11. – P. 1250-1254.
51. Analysis of Breast Milk to Assess Exposure to chlorinated contaminants in Kazakhstan: Sources of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) Exposures in an Agricultural Region of Southern Kazakhstan / K.Hooper, T.Chuvakova, G.Kazbekova, D.Haywood // *Environmental Health Perspectives*. – 1999. – Vol. 107. – №6. – P. 447-497.
52. Schmitz, S.L. Effects of PCB Exposure on Neuropsychological Function in Children / S.L.Schmitz, J.J.Widholm, D.C.Rice // *Environmental Health Perspectives*. – 2003. – Vol. 111. – №3. – P. 357-376.
53. Goldman, L.R. Children – Unique and Vulnerable: Environmental Risks Facing Children and Recommendations for Response / L.R.Goldman // *Environmental Health Perspectives Supplements* 1995. – Vol. 103. – Suppl. 6. – P. 13-18.
54. Bearer, C.F. How Are Children Different from Adults? // *Environmental Health Perspectives Supplements*. – 1995. – Vol. 103. – Suppl. 6. – P. 7-12.
55. Congener-distribution patterns and risk assessment of polychlorinated biphenyls, dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in Korean human milk / Yang Yoon-Hee, Chang Yoon-Seok, Kim Byung-Hoon etc. // *Chemosphere*. – 2002. – Vol. 47. – №10. – P. 1087-1095.

56. Dietary Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Dioxins from Infants until Adulthood: A Comparison between Breast-feeding, Toddler, and Long-term Exposure / SPatandin, P.C Dagnelle, P.G.H Mulder etc. // Environmental Health Perspectives. - 1999. - Vol. 107. - №1. - P. 45-51.
57. Sabbah, S. Chromatographie haute resolution des PCB. II. Analyse d'échantillons de lait maternel et d'œufs de faucon / S.Sabbah, M.R.Driss, M.L.Bouguerra // Analyses. - 1989. - Vol. 17. - №5. - P. 255-263. - Реп. в: РКХИМ / ВИНТИ. - 1990. - 3P1165.
58. Barrett, J.B. The Breast Milk Biomarker: Samples Provide Clues to Exposures / J.R.Barrett // Environmental Health Perspectives. - 2002. - Vol. 110. - №6. - P. A311.
59. Chlorinated dioxins and related compounds 1989. Part 1. // Chemosphere. - 1990. - Vol. 20. - №7. - P. 729-1262. - Реп. в: РКХИМ / ВИНТИ. - 1992. - 11D5090.
60. LaKind, J.S. Infant Exposure to Chemicals in Breast Milk in the United States: What We Need to Learn from a Breast Milk Monitoring Program / J.S.LaKind, C.M.Berlin, D.Q.Naiman // Environmental Health Perspectives. - 2001. - Vol. 109. - №1. - P. 75-88.
61. Kiviranta, H. Levels and trends of PCDD/Fs and PCBs in human milk in Finland / H.Kiviranta, R.Purkunen, T.Vartiainen // Chemosphere. - 1999. - Vol. 38. - №2. - P. 311-323.
62. Van Birgele, A.P.J.M. Hexachlorobenzene as a Possible Major Contributor to the Dioxin Activity of Human Milk / A.P.J.M. van Birgele // Environmental Health Perspectives. - 1998. - Vol. 106. - №11. - P. 683-688.
63. Reproductive effects of hexachlorobenzene in female rats / L.Alvarez, A.Randi, P.Alvarez etc. // Journal of Applied Toxicology. - 2000. - Vol. 20. - №1. - P. 81-87.
64. Levels of dioxins, dibenzofurans and other chlorinated xenobiotics in human milk from the Soviet Union: [Pap] 9th Int. Symp. «Chlorinat. Dioxins and Relat. Compounds», Toronto, 17-22 Sept., 1989. - Pt. 1 / A.Schechter, P.Furst, C.Furst etc. // Chemosphere. - 1990. - Vol. 20. - №7. - P. 927-934. - Реп. в: РКХИМ / ВИНТИ. - 1993. - 4M492.
65. Hooper, K. The PBDEs: An Emerging Environmental Challenge and Another Reason for Breast-Milk Monitoring Programs / K.Hooper, T.A.McDonald // Environmental Health Perspectives. - 2000. - Vol. 108. - №5. - P. 387-392.
66. Hooper, K. Lessons from the Polychlorinated Diphenyl Ethers (PBDEs): Precautionary Principle, Primary Prevention, and the Value of Community-Based Body-burden Monitoring Using Breast Milk / K.Hooper, J.She // Environmental Health Perspectives. - 2003. - Vol. 111. - №1. - P. 109-114.
67. Dioxins in Russia. III. Chuvash Republic / Z.Amirova, R.Chailov, E.Kruglov, E.Loshkina. The Environmental Research & Protection Center of the Republic of Bashkortostan // <http://www.ufaru/-ecocont/docs/chuv.html>. - 2001. - Арх.
68. Dioxins in Russia. I. Sverdlovsk region / Z.Amirova, R.Chailov, E.Kruglov, E.Loshkina. The Environmental Research & Protection Center of the Republic of Bashkortostan // <http://www.ufaru/-ecocont/docs/sver.html>. - April. - 2001. - Арх.
69. Paastvirta Jaako. Occurrence and fate of polychlorinated aromatic ethers (PCDE, PCA, PCV, PCBA and PCBA) in environment / Paastvirta Jaako, Tarhonen Juhani, Solikkei Jaako // Chemosphere. - 1986. - Vol. 15. - №9-12. - P. 1429-1433.
70. Peper, M. Long-term exposure to wood-preserving chemicals containing pentachlorophenol and lindane is related to neurobehavioral performance in women / M.Peper, M.Ertl, I.Gerhard // American Journal of Industrial Medicine. - 1999. - Vol. 35. - №6. - P. 632-641.
71. Flame Retardant Exposure: Polychlorinated Ethers in Blood from Swedish Workers / A.Sjodin, L.Harner, E.Klasson-Wehler etc. // Environmental Health Perspectives. - 1999. - Vol. 107. - №8. - P. 643-648.
72. Identification and Quantification of Polychlorinated Diphenyl Ether and Methoxy-Polychlorinated Diphenyl Ethers in Baltic Biota / P.S.Haglund, D.R.Zook, H.-R.Buser, J.Hu // Environmental Science & Technology. - 1997. - Vol. 31. - №11. - P. 3281-3287.
73. In Vitro estrogenicity of Polychlorinated Diphenyl Ethers, Hydroxylated PBDEs, and Polychlorinated Bisphenol A Compounds / I.A.T.M.Meerts, R.J.Let-cher, S.Hoving etc. // Environmental Health Perspectives. - 2001. - Vol. 109. - №4. - P. 399-407.
74. Eriksson, P. Brominated Flame Retardants: A Novel Class of Developmental Neurotoxicants in Our Environment / P.Eriksson, E.Jakobsson, A.Fredriksson // Environmental Health Perspectives. - 2001. - Vol. 109. - №9. - P. 903-908.
75. Polychlorinated Diphenyl Ethers in Maternal and Fetal Blood Samples / A.Mazali, N.G.Dodder, M.P.Abernathy etc. // Environmental Health Perspectives. - 2003. - Vol. 111. - №9. - P. 1249-1252.
76. Jeffy, B.D. Epigenetics of breast cancer: Polycyclic aromatic hydrocarbons as risk factors / B.D.Jeffy, R.B.Chirnomas, D.F.Romagnolo // Environmental and Molecular Mutagenesis. - 2002. - Vol. 39. - №2-3. - P. 235-244.
77. Inhibition of Gap Junctional Intercellular Communication in Normal Human Breast Epithelial Cells after Treatment with Pesticides, PCBs, and PBBs. Alone or in Mixtures / Kyung-Sun Kang, Melinda R. Wilson, Tomomori Hayashi etc. // Environmental Health Perspectives. - 1995. - Vol. 104. - №2. - P. 192-200.
78. Empirical Modeling of an In Vitro Activity of Polychlorinated biphenyl Congeners and Mixtures / D. J. Svendsgaard, T. R. Ward, H. A. Tison, P. R. S. Kodavanti // Environmental Health Perspectives. - 1997. - Vol. 105. - №10. - P. 1106-1115.
79. Levels of non-ortho-substituted (coplanar), mono- and di-ortho-substituted polychlorinated biphenyls, dibenzo-p-dioxins, and dibenzofurans in human serum and adipose tissue / D.G.Patterson Jr., G.D.Todd, W.E.Turner etc. // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1994. - Vol. 102. - Suppl. 1. - P. 195-204.
80. An IARC Evaluation of Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans as Risk Factors in Human Carcinogenesis / D.B.McGregor, C.Partensky, J.Wilbourn, J.M.Rice // Environmental Health Perspectives Supplement. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 2. - P. 755-760.
81. Iwinski, I. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) inhibition of coronary development is preceded by a decrease in myocyte proliferation and an in-

- crease in cardiac apoptosis / Ilyinski, R.Elmaoued, M.K.Walker // *Teratology*. - 2001. - Vol. 64. - №4. - P. 201-212.
82. Teratology society public affairs committee position paper: Developmental toxicity of endocrine disruptors to humans / S.Bartlow, R.J.Kavlock, J.A.Moore etc. // *Teratology*. - 1999. - Vol. 60. - №6. - P. 365-375.
83. Gladen, B.C. Correlations among polychlorinated biphenyls, dioxins, and furans in humans / B.C. Gladen, M.P. Longnecker, A.J. Schecter // *American Journal of Industrial Medicine*. - 1999. - Vol. 35. - №1. - P. 15-20.
84. Denison, M.S. The Dioxin receptor (AhR) Toxicant-receptor Interactions / M.S.Denison, W.G.Helrich // *Environmental Health Perspectives*. - 1992. - Vol. 100. - №2. - P. 189-200.
85. Comparisons of Estimated Human Body Burdens of dioxinlike chemicals and TCDD body burdens in experimentally exposed animals / M.J.DeVito, L.S.Birnbaum, W.H.Ferland, T.A.Gasiewicz // *Environmental Health Perspectives*. - 1995. - Vol. 103. - №9. - P. 820-831.
86. Ward Jr., J.B. Identification of Needs in Biomarker Research / J.B.Ward Jr., R.E.Henderson // *Environmental Health Perspectives*. - 1996. - Vol. 104. - Suppl. 5. - P. 895-900.
87. Bearer, C.F. Biomarkers in Pediatric Environmental Health: A Cross-Cutting Issue / C.F.Bearer // *Environmental Health Perspectives Supplements*. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 3. - P. 813-816.
88. Walker, C.H. Biomarker Strategies to Evaluate the Environmental Effects of Chemicals / C.H.Walker // *Environmental Health Perspectives Supplements*. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 2. - P. 613-620.
89. Lucier, G.W. Humans are a sensitive species to some of the biochemical effects of structural analogs of dioxin / G.W.Lucier // *Environ. Toxicol. and Chem.* - 1991. - Vol. 10. - №6. - P. 727-735. - Пер. в: *РукБиология / ВИНТИ*. - 1992. - 4Д5116.
90. Видовая токсичность 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксина при остром и хроническом воздействии на организм млекопитающих / А.Д.Кунцевич, Н.М.Трошкин, С.И.Ваулин и др. // Докл. Академии наук. - 1995. - Т. 340. - №2. - С. 268-270.
91. Egan, E. TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin) causes reduction in glucose uptake through glucose transporters of the plasma membrane of the guinea pig adipocyte / E.Egan, P.C.Liu, F.Matsumura // *Journal of Environmental Science and Health B*. - 1992. - Vol. 27. - №5. - P. 495-510.
92. Olsen, H. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin mechanism of action to reduce lipoprotein lipase activity in the 3T3-L1 preadipocyte cell line / H.Olsen, E.Egan, F.Matsumura // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. - 1998. - Vol. 12. - №1. - P. 29-39.
93. Nonspecific stimulation of the maternal immune system. I. Effects on teratogen-induced fetal malformations / S.D.Holladay, L.Sharova, B.J.Smith etc. // *Teratology*. - 2000. - Vol. 62. - №6. - P. 413-419.
94. Nonspecific stimulation of the maternal immune system. II. Effects on gene expression in the fetus / L.Sharova, P.Sura, B.J.Smith etc. // *Teratology*. - 2000. - Vol. 62. - №6. - P. 420-428.

95. Quantitation of the extracellular domain of epidermal growth factor receptor in the plasma of dioxin-exposed individuals / S.Smith, A.Schecter, O.Papke etc. // *American Journal of Industrial Medicine*. - 1998. - Vol. 34. - №1. - P. 1-5.
96. Aroclor 1254 alters morphology, survival, and gene expression in *Xenopus laevis tadpoles* / A.M.Jelaso, E.Elhigh-Shirey, A.Predenkiewicz etc. // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. - 2002. - Vol. 40. - №1. - P. 24-35.
97. Hitoshi Ashida. Effect of *in vivo* administered 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on DNA-binding activities of nuclear transcription factors in liver of guinea pigs / Hitoshi Ashida, Fumio Matsumura // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. - 1998. - Vol. 12. - №4. - P. 191-204.
98. Egan, E. Use of *c-Src* and *c-Fos* knockout mice for the studies on the role of *c-Src* kinase signaling in the expression of toxicity of TCDD / E.Egan, D.Y.Dunlap, F.Matsumura // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. - 1998. - Vol. 12. - №5. - P. 263-274.
99. AH receptor, ARNT, glucocorticoid receptor, EGF receptor, EGF, TGF α , TGF β , and TGF β expression in human embryonic palate, and effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) / B.D.Abbott, M.R.Probst, G.H.Perdew, A.R.Buckalew // *Teratology*. - 1998. - Vol. 58. - №2. - P. 30-43.
100. Characterization of potential Endocrine-Related health effects at low-Dose levels of Exposure to PCBs / A.Brouwer, M.P.Longecker, L.S.Birnbaum etc. // *Environmental Health Perspectives Supplements*. - 1999. - Vol. 107. - Suppl. 4. - P. 639-649.
101. Examination of the estrogenicity of 2,4,6,2',6'-pentachlorobiphenyl (PCB 104), Its Hydroxylated metabolite 2,4,6,2',6'-pentachloro-4-Biphenylol (HO-PCB 104), and a Further Chlorinated Derivative 2,4,6,2',4',6'-Hexachlorobiphenyl (PCB 155) / M.R.Fleiden, I.Chen, B.Chittim etc. // *Environmental Health Perspectives*. - 1997. - Vol. 105. - №11. - P. 1238-1248.
102. 2,2',6,6'-Tetrachlorobiphenyl is estrogenic *in vitro* and *in vivo* / K.F.Arcaro, L.Xu, R.F.Seegal etc. // *Journal of Cellular Biochemistry*. - 1999. - Vol. 72. - №1. - P. 94-102.
103. Weisstrand, C. Methylsulfonyl Metabolites of PCBs and DDE in Human Tissues / C.Weisstrand, K.Noren // *Environmental Health Perspectives*. - 1997. - Vol. 105. - №6. - P. 644-649.
104. Johansson, M. Interactions between Methylsulfonyl PCBs and the Glucocorticoid Receptor / M.Johansson, S.Nilsson, B.Olund // *Environmental Health Perspectives*. - 1998. - Vol. 106. - №12. - P. 769-772.
105. Hepatic toxicity and uroporphyrinogen decarboxylase activity following a single dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin to mice / A.G.Smith, J.E.Francis, S.J.EKay, J.B.Greng // *Biochem. Pharmacol.* - 1981. - Vol. 30. - №20. - P. 2825-2830. - Пер. в: *РукБиохим / ВИНТИ*. - 1982. - 5Н401.
106. Expression of hepatic pyruvate carboxylase mRNA in C57BL/6JAhb/b and congenic Ahb/d mice exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin / M.A.Jil-an, B.R.Sparrow, Byung-Woo Ryu etc. // *Journal of Biochemical Toxicology*. - 1996. - Vol. 11. - №1. - P. 51-56.
107. Marks, G.S. Alteration in the heme biosynthetic pathway as an index of exposure to toxins / G.S.Marks, T.Zelt, S.P.Cole // *Can. J. Physiol. And Pharmacol.*

- 1982. - Vol. 60. - №7. - P. 1017-1026. - Пер. в: РЖБиохим / ВИНИТИ. - 1982. - 24Я93.
108. Alterations in protein synthesis in rat liver cells by *in vitro* and *in vivo* exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin / Aoki Yasobu, E.K.Silbergeld, M.Stephens, B.A.Fowler // *Biochem Pharmacol.* - 1991. - Vol. 42. - №6. - P. 1195-1201. - Пер. в: РЖБиохим / ВИНИТИ. - 1992. - 5Д3210.
109. Marks, G.S. Alteration in the heme biosynthesis pathway as an index of exposure to toxins / G.S.Marks, T.Zelt, S.P.Cole // *Can. J. Physiol. and Pharmacol.* - 1982. - Vol. 60. - №7. - P. 1017-1026. - Пер. в: РЖБиохим / ВИНИТИ. - 1982. - 24Я93.
110. Mei-Hui Li. Enzyme Induction and Acute Endocrine Effects in prepubertal female Rats receiving Environmental PCB/PCDF/PCDD Mixtures / Mei-Hui Li, L.G.Hansen // *Environmental Health Perspectives.* - 1996. - Vol. 104. - №7. - P. 712-722.
111. Teratology society public affairs committee position paper: Developmental toxicity of endocrine disruptors to humans / S.Barlow, R.J.Kavlock, J.A.Moore etc. // *Teratology.* - 1999. - Vol. 60. - №6. - P. 365-375.
112. Human chronic gonadotropin treatment prevents deprived 17 α -hydroxylase/C₁₇-20 lyase activities and serum testosterone concentrations in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxine-treated rats / S.Rangwises, L.L.Besternelt, D.W.Piper etc. // *Biol. Reprod.* - 1991. - Vol. 45. - №1. - P. 143-150. - Пер. в: РЖБиохим / ВИНИТИ. - 1992. - 5Д5044.
113. Ryan, J.J. Sex Ratios of Children of Russian Pesticide Producers Exposed to Dioxin / J.J.Ryan, Z.Amitova, G.Carrier // *Environmental Health Perspectives.* - 2002. - Vol. 110. - №11. - P. A699-A701.
114. Spontaneous Abortion, Sex Ratio, and Paternal Occupational Exposure to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin / T.M.Schnorr, C.C.Lawson, E.A.Wheeler etc. // *Environmental Health Perspectives.* - 2001. - Vol. 109. - №11. - P. 1127-1132.
115. Федоров, Л.А. Второй диоксиновый фронт / Л.А.Федоров // *Химия и жизнь.* - 1990. - №2. - С. 30-35.
116. Sexually Dimorphic Behavioral Responses to Prenatal Dioxin Exposure / R.Hojo, S.Stern, Grazyna Zareba etc. // *Environmental Health Perspectives.* - 2002. - Vol. 110. - №3. - P. 247-254.
117. Altered Operant Responding for Motor Reinforcement and the Determination of Benchmark Doses Following Perinatal Exposure to Low-Level / V.P.Markowski, Grazyna Zareba, S.Stern etc. // *Environmental Health Perspectives.* - 2001. - Vol. 109. - №6. - P. 621-627.
118. Chahoud, I. Reproductive toxicity and toxicokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 2. Problem of paternally mediated abnormalities in the progeny of rat / I.Chahoud, R.Kronke, G.Bocher // *Arch. Toxicol.* - 1991. - Vol. 65. - №1. - P. 27-31. - Пер. в: РЖБиохим / ВИНИТИ. - 1992. - 3Д197.
119. Karmans, W. Reduced birthweight and length in the offspring of females exposed to PCDFs, PCP, and lindane / W.Karmans, N.Wolf // *Environmental Health Perspectives.* - 1995. - Vol. 103. - №12. - P. 1120-1125.
120. Effects of Perinatal Exposure to PCBs and Dioxins on Play Behavior in Dutch Children at School Age / H.J.Vreugdenhil, F.M.E.Sijper, P.G.H.Mulder, N.Weiglas-Kuperus // *Environmental Health Perspectives.* - 2002. - Vol. 110. - №10. - P. A593-A598.
121. Immunologic Effects of Background exposure to Polychlorinated Biphenyls and dioxins in Dutch preschool Children // *Environmental Health Perspectives.* - 2000. - Vol. 108. - №12. - P. 1203-1207.
122. Birth Weight and sex of Children and the Correlation to the Body Burden of PCDDs/PCDFs and PCBs of the Mother / T.Vartiainen, J.J.K.Jaakkola, S.Saastikoski, J.Tuomisto // *Environmental Health Perspectives.* - 1997. - Vol. 106. - №2. - P. 61-66.
123. The Belgian PCB and Dioxin Incident of January-June 1999: Exposure Data and Potential Impact on Health / N.van Larebeke, L.Hens, P.Schepens etc. // *Environmental Health Perspectives.* - 2001. - Vol. 109. - №3. - P. 265-273.
124. Ostius, N. Exposure to Polychlorinated Biphenyls and levels of Thyroid Hormones in Children / N.Ostius, W.Karmans, H.Kruse, J.Wilten // *Environmental Health Perspectives.* - 1999. - Vol. 107. - №10. - P. 843-849.
125. Organochlorine-associated Immunosuppression in Prefledgling Caspian Terns and Herring Gulls from the Great Lakes: An Ecotoxicological Study / K.A.Grasman, G.A.Fox, P.F.Scanlon, J.P.Ludwig // *Environmental Health Perspectives Supplements.* - 1996. - Vol. 104. - Suppl. 4. - P. 829-842.
126. Belair, C.D. Disruption of erythropoiesis by dioxin in the zebrafish / C.D.Belair, R.E.Peterson, W.Heideman // *Developmental Dynamics.* - 2001. - Vol. 222. - №4. - P. 581-594.
127. Pathogenesis of cleft palate in mouse embryos exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) / Toshio N.Takagi, Kohji A.Matsui, Kestuke Yamashita etc. // *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis.* - 2000. - Vol. 20. - №2. - P. 73-86.
128. Birnbaum, L.S. Dioxin and Endometriosis: A plausible Hypothesis / L.S.Birnbaum, A.M.Cummings // *Environmental Health Perspectives.* - 2002. - Vol. 110. - №1. - P. 15-21.
129. Johnson, K.L. Promotion of Endometriosis in Mice by polychlorinated Dibenzo-p-dioxins, Dibenzofurans, and Biphenyls / K.L.Johnson, A.M.Cummings, L.S.Birnbaum // *Environmental Health Perspectives.* - 1997. - Vol. 105. - №7. - P. 750-755.
130. Jones, L.A. Effects of estrogenic Chemicals on Development / L.A.Jones, R.A.Halek // *Environmental Health Perspectives Supplements.* - 1995. - Vol. 103. - Suppl. 7. - P. 63-67.
131. Waller, C. Using Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships to Examine Estrogen Receptor Binding affinities of Polychlorinated Hydroxybiphenyls / C.Waller, D.L.Minor, J.D.McKinney // *Environmental Health Perspectives.* - 1995. - Vol. 103. - №7-8. - P. 702-707.
132. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate and 17-estradiol on estrogen receptor regulation in MCF-7 human breast cancer cells / J.F.Giethy, B.C.Spink, H.L.Figge etc. // *Journal of Cellular Biochemistry.* - 1996. - Vol. 60. - №2. - P. 173-184.
133. Increased Concentrations of Polychlorinated biphenyls, Hexachlorobenzene, and Chlorodanes in Mothers of Men with Testicular Cancer / L.Hardell,

- B. van Bavel, G.Lindstrom etc. // Environmental Health Perspectives. - 2003. - Vol. 111. - №7. - P. 930-934.
134. Kerkhiet, N.I. Immunological Effects of Chlorinated Dibenzo-p-dioxins / N.I.Kerkhiet // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1995. - Vol. 103. - Suppl. 9. - P. 47-53.
135. Korte, M. Induction of hepatic monooxygenases in female rats and offspring in correlation with TCDD tissue concentration after single treatment during pregnancy / M.Korte, P.Stahmann, D.Neubert // Chemosphere. - 1990. - Vol. 20. - №7. - P. 1193-1198.
136. Nagao, T. Comparative studies on the induction of ethoxyresorufin o-deethylase by 2,3,7,8-TCDD and 2,3,7,8-TBTD / T.Nagao, D.Neubert, Elöser // Chemosphere. - 1990. - Vol. 20. - №4. - P. 1189-1192.
137. Cytosolic and nuclear binding proteins for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxins in the rat thymus / Lund Johan, Kurl Rabindes Nah, Poellinger Lorenz, Gustafson Jan-Ake // Biochim. et biophys. Acta - 1982. - Vol. 716. - №1. - P. 16-23. - Пер. в: РЖХим / ВНИИТ. - 1982. - 18Н206.
138. Pregnancy outcomes among U.S. women Vietnam veterans / H.K.Kang, C.M.Mahan, K.Y.Lee etc. // American Journal of Industrial Medicine. - 2000. - Vol. 38. - №4. - P. 447-454.
139. Dioxins and dioxin-like chemicals in blood and semen of American Vietnam veterans from the state of Michigan / ASchecter, H.McGee, J.S.Stanley etc. // American Journal of Industrial Medicine. - 1996. - Vol. 30. - №6. - P. 647-654.
140. Sexually dimorphic alterations of brain cortical dominance in rats prenatally exposed to TCDD / Grazyna Zareba, Rieko Hojo, Karolina MZareba etc. // Journal of Applied Toxicology. - 2002. - Vol. 22. - №2. - P. 132-137.
141. Henshel, D.S. Brain Asymmetry as a Potential Biomarker for Developmental TCDD Intoxication: A Dose-Response Study / D.S.Henshel, J.W.Martin, J.C.Dewitt // Environmental Health Perspectives. - 1997. - Vol. 105. - №7. - P. 718-725.
142. Morphometric Abnormalities in Brains of Great Blue Heron hatchlings Exposed in the wild to PCDDs / D.S.Henshel, J.W.Martin, R.Norstrom etc. // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1995. - Vol. 103. - Suppl. 4. - P. 61-66.
143. Devlin, J.P. The Design and Synthesis of Immune Regulatory Agents / J.P.Devlin, K.D.Hargrave // Tetrahedron. - 1989. - Vol. 45. - №14. - P. 4327-4369.
144. Susceptibility to Infections and Immune Status in Inuit Infants Exposed to Organochlorines / E.Dewailly, P.Ayotte, S.Bruneau etc. // Environmental Health Perspectives. - 2000. - Vol. 108. - №3. - P. 205-211.
145. Vos, J.G. Immunotoxicity of dioxin: immune function and host resistance in laboratory animals and humans / J.G.Vos, H.V.Loveren, H.-J.Shunurman // Biology and Basic Risk Assessment Dioxin and Related Compounds. - Cold Spring Harbor. - 1991. - P. 79-93.
146. Neubert, D. Reproductive toxicology: The science today / D.Neubert // Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis. - 2002. - Vol. 11. - №2. - P. 159-174.
147. Chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and the human immune system: 3 Plasma immunoglobulins and cytokines of workers with quantified

moderately-increased body burdens / R.Neubert, L.Maskow, G.Triebig etc. // Life Sciences. - 2000. - Vol. 66. - №22. - P. 2123-2142.

148. Vos, J.G. Immunotoxic effects of TCDD and toxic equivalency factors / J.G.Vos, Cees De Heer, Henk Van Loveren // Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis. - 1997. - Vol. 17. - №4-5. - P. 275-284.
149. Organochlorine - associated Immunosuppression in Prefledgling Caspian Terns and herring Gulls from the Great lakes: An Ecotoxicological study / K.A.Grasman, G.A.Fox, P.F.Scanlon, J.P.Ludwig // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1996. - Vol. 104. - Suppl. 4. - P. 829-842.
150. Immunologic Effects of Dioxins: New Results from Seveso and Comparison with Other Studies / Andrea Baccarelli, Paolo Maccarelli, Donald G.Patterson Jr. etc. // Environmental Health Perspectives. - 2002. - Vol. 110. - №12. - P. 1169-1173.
151. Vos, J.G. Immunotoxic effects of TCDD and toxic equivalency factors / J.G.Vos, Cees de Heer, H. van Loveren // Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis. - 1997. - Vol. 17. - №4-5. - P. 257-284.
152. Assessing lymphocyte functions in neonates for revealing abnormal prenatal development of the immune system / R.T.Neubert, I.Delgado, J.R.Webb etc. // Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis. - 2000. - Vol. 20. - №4. - P. 171-193.
153. Einige wirkungen von 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) und von 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (P5CDF) auf periphere Lymphozyten von Primaten in vivo und in vitro / R.Neubert, H.Helge, R.Stahmann, D.Neubert // Allergologie. - 1991. - Vol. 14. - №9. - S. 160-171. - Пер. в: РЖ Биология / ВНИИТ. - 1992. - 6Д5300.
154. Vos, J.G. Immunotoxicity of dioxin: immune function and host resistance in laboratory animals and humans / J.G.Vos, H.Ven Loveren Henk, Shunurman Henk-Jan // Biology and Basic Risk Assessment of Dioxin and Related Compounds. - Cold Spring Harbor. - 1991. - P. 79-93.
155. Torsten Tonn. Persistence of decreased T-helper cell function in Industrial workers 20 years after exposure to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin / Torsten Tonn, Charlotte Esser, E.Marion Schneider // Environmental Health Perspectives. - 1996. - Vol. 104. - №4. - P. 422-426.
156. Michielssen, C.C.P.P.C. The Role of the Immune System in Hexachlorobenzene-Induced Toxicity / C.C.P.P.C.Michielssen, H. van Loveren, J.G.Vos // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1999. - Vol. 107. - Suppl. 5. - P. 783-792.
157. Jones, L.A. Effects of Estrogenic Chemicals on Development / L.A.Jones, R.A.Hajek // Environmental Health Perspectives. - 1993. - Vol. 103. - Suppl. 7. - P. 63-67.
158. Comparative toxicologic study of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran in Ah-responsive and nonresponsive strains of mice / J.Nagayama, C.Kizohora, S.Handa, A.Horie // Chemosphere. - 1990. - Vol. 20. - №7. - P. 1165-1172.
159. Hitevaith, Ch. Qualitative and quantitative cancer risk assessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (2,3,7,8-TCDD) / Ch.Hitevaith, D.Bayliss, S.Bayyard // Chemosphere. - 1986. - Vol. 15. - №9-12. - P. 1815-1823.

160. Hideaki Kikuchi. Aging and Cancer. Department of Molecular Genetics, Institute of Development / Hideaki Kikuchi // <http://www.idac.tohoku.ac.jp/ிடac/orq/MolecularGenetics.html>. - 1999. - Дек.
161. Mukerjee, D. Rationale for assessment of risk from exposure to 2,3,7,8-TCDD / D.Mukerjee, J.F.Slara, J.L.Schaun // *Chemosphere*. - 1986. - Vol. 15. - №9-12. - P. 1805-1813.
162. Dettlef Wolfe. Interactions between 2,3,7,8-TCDD and PCBs as tumor promoters: Limitations of TEFs / Dettlef Wolfe // *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*. - 1997. - Vol. 17. - №4-5. - P. 217-224.
163. Tsuneo Omura. Comparative biochemistry of Animal, Plant, and microorganism oxidases / Tsuneo Omura, Nobuhito Harada, Hidefumi Yoshioka // *Pesticide Chemistry. Human Welfare and the Environment*, 1983. - Vol. 3. - 1-st ed. - P. 255-262.
164. Maier, A. Disruption of dioxin-inducible phase I and phase II gene expression patterns by cadmium, chromium, and arsenic / A.Maier, T.P.Dalton, A.Puga // *Molecular Carcinogenesis*. - 2000. - Vol. 28. - №4. - P. 225-235.
165. Downregulation of aryl hydrocarbon receptor function and cytochrome P4501A1 induction by expression of *h-ras* oncogenes / J.J.Reiners, C.L.Jones, N.Hong etc. // *Molecular Carcinogenesis*. - 1997. - Vol. 19. - №2. - P. 91-100.
166. Lewis, D.F.V. Cytochromes P450 and species differences in xenobiotic metabolism and activation of carcinogen / D.F.V.Lewis, C.Ioannides, D.V.Parke // *Environmental Health Perspectives*. - 1998. - Vol. 106. - №10. - P. 633-641.
167. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin Plasma Levels in Seveso 20 years after the Accident / Maria Teresa Landi, Dario Consonni, Donald G. Patterson Jr. // *Environmental Health Perspectives*. - 1998. - Vol. 106. - №5. - P. 273-277.
168. *In vivo* cytogenetic studies on mice and rats exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) / N.Ioprieno, I.Sbrana, D.Rusciano etc. // *Chlorinated Dioxins and related compounds: Impact Environ. Proc. Workshop*, Rome, 22-24 Oct. - 1980. - Oxford ea. -1982. - P. 419-429. - Реп. в: РЖБиохим / БИИИТИ. - 1983. - 114337.
169. Merlo Franco. The Seveso episode the validity of epidemiological inquiries in relation with the definition of population at risk / Merlo Franco, Puntoni Riccardo, Santi Leonardo // *Chemosphere*. - 1986. - Vol. 15. - №9-12. - P. 1777-1786.
170. Assessment of exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the Seveso area / F.Pocchiar, F.Cattabeni, G.Della Porta etc. // *Chemosphere*. - 1986. - Vol. 15. - №9-12. - P. 1851-1865.
171. Exposure to Agent Orange and Occurrence of Soft-tissue sarcomas or non-Hodgkin Lymphomas: An Ongoing study in Vietnam / E.Kramarova, M.Kogevinas, Cung Thuyet Anh etc. // *Environmental Health Perspectives Supplements*. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 2. - P. 671-678.
172. Relative susceptibility of animals and humans to the cancer hazard posed by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin using internal measures of dose / L.L.Aylward, S.M.Hays, N.J.Karch, D.J.Paustenbach // *Environmental Science & Technology*. - 1996. - Vol. 30. - №2. - P. 3534-3543.
173. Severe 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) Intoxication: Clinical and laboratory effects / A.Geusau, K.Abraham, K.Geissler, M.O.Sator // *Environmental Health Perspectives*. - 2001. - Vol. 109. - №8. - P. 865-869.
174. Lucier, G.W. Receptor mechanisms and dose-response models for the effects of dioxins / G.W.Lucier, C.J.Porter, M.A.Gallo // *Environmental Health Perspectives*. - 1993. - Vol. 101. - №1. - P. 36-44.
175. Differential effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on nuclear RNA polymerase activity in the liver and thymus / Kurl Rabindes, Lund Johan, Poellinger Lorenz, Gustafson Jan-Åke // *Biochem. Pharmacol.* - 1982. - Vol. 31. - №15. - P. 2459-2462. - Реп. в: РЖБиохим / БИИИТИ. - 1982. - 24491.
176. Alterations in protein synthesis in rat liver cells by *in vitro* and *in vivo* exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin / Aoki Yasunobu, Silbergeld Ellen K., Max Stephen R., Fonler Bruce A. // *Biochem. Pharmacol.* - 1991. - Vol. 42. - №6. - P. 1195-1201. - Реп. в: РЖБиохим / БИИИТИ. - 1992. - 5Д5210.
177. Brown, N.M. Xenestrogens alter mammary gland differentiation and cell proliferation in the rat / N.M.Brown, C.A.Lamartiniere // *Environmental Health Perspectives*. - 1995. - Vol. 103. - №7-8. - P. 708-713.
178. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid function in infants born in Japan - The second report from research on environmental health / N.Matsunura, T.Uchiyama, H.Tada // *Chemosphere*. - 2001. - Vol. 45. - №8. - P. 1167-1171.
179. Cellular and molecular mechanisms mediating the effects of polychlorinated biphenyls on oocyte developmental competence in cattle / P.Pocar, T.A.L.Brevini, F.Perazzoli etc. // *Molecular Reproduction and Development*. - 2001. - Vol. 60. - №4. - P. 535-541.
180. Petrucci, J.R. Competitive behavior in the interactive toxicology of halogenated aromatic compounds / J.R.Petrucci, N.J.Bunce // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. - 2000. - Vol. 14. - №2. - P. 73-81.
181. The aryl hydrocarbon receptor (AhR) and its nuclear translocator (Arnt) are dispensable for normal mammary gland development but are required for fertility / F.Le Provost, G.Riedinger, Sun Hee Yim etc. // *Genesis*. - 2002. - Vol. 32. - №3. - P. 231-239.
182. Effects of TCDD on Ah receptor, ARNT, EGF, and TGF- expression in embryonic mouse urinary tract / P.LaMont Bryant, G.C.Clark, M.R.Probst, B.D.Abbott // *Teratology*. - 1997. - Vol. 55. - №5. - P. 326-337.
183. Activation of the Ah Receptor Signaling Pathway by Prostaglandins / S.D.Seidel, G.M.Winters, W.J.Rogers etc. // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. - 2001. - Vol. 15. - №4. - P. 187-196.
184. Cytosolic and nuclear binding proteins for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxins in the rat thymus / Lund Johan, Kurl Rabindes Nath, Poellinger Lorenz, Gustafson Jan-Åke // *Biochim. Et biophys. Acta*. - 1982. - Vol. 716. - №1. - P. 16-23. - Реп. в: РЖХим / БИИИТИ. - 1982. - 188206.
185. Birnbaum, L.S. Developmental Effects of Dioxins / L.S.Birnbaum // *Environmental Health Perspectives Supplements*. - 1995. - Vol. 103. - №7. - P. 89-94.
186. Regulation of cytochrome P-4501A1 transcription by the dioxin receptor / L.Poellinger, A.Wilhelsson, J.Pongratz, G.Mason // 7th Int. Conf. «Biochem. and Biophys. Cytochrome P-450: Struct. and Funct., Biochem. and Ecol. Aspects», Moscow. - 1996. - P. 1167-1171.

cow, July 28-Aug. 2, 1991. Satell. Meet. 15th INB Congr. Biochem. Jerusalem, Aug. 4-9, 1991. Abstr. - M. - 1991. - P. 24. - Ref. в: РЖБиология / ВИНИТИ. - 1992. - 4Д5046.

187. Chan, M.W. Effect of colonic restriction on the induction of hepatic cytochrome P-450 and Ah-receptor binding in C57BL/6N and DBA/2J mice / M.W.Chan, R.A.Pergan // Drug Chem. Toxicol. - 1993. - Vol. 16. - №1. - P. 1-19. - Ref. в: РЖБиология / ВИНИТИ. - 1993.

188. Limited PCB antagonism of TCDD-induced malformations in mice / R.E.Morrissey, M.W.Harris, J.J.Diliberto, L.S.Birnbaum // Toxicol. Lett. - 1992. - Vol. 60. - №1. - P. 19-25. - Ref. в: РЖБиология / ВИНИТИ. - 1992. - 6Д5179.

189. The role of the cytochromes P450 in the detoxication and activation of drugs and other chemicals: The 1990 pharmaceutical manufacturers association of Canada Keynote Lecture / P.I.Parke, Ioannides Costas, D.F.V.Lewes // Can. J. Physiol. and Pharmacol. - 1991. - Vol. 69. - №5. - P. 537-549. - Ref. в: РЖБиология / ВИНИТИ. - 1992. - 2Д5002.

190. Heng, L.H. Differential induction by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin of multiple forms of rabbit microsomal cytochrome P-450: evidence for tissue specificity / L.H.Heng, U.Muller-Eberhard, E.F.Johnson // Mol. Pharmacol. - 1980. - Vol. 18. - №3. - P. 565-570. - Ref. в: РЖБиология / ВИНИТИ. - 1981. - 84Ч74.

191. Guengerich, F.P. Oxidation of toxic and carcinogenic chemicals by human cytochrome P-450 enzymes / F.P.Guengerich, T.Shimada // Chemical Research in Toxicology. - 1991. - Vol. 4. - №4. - P. 391.

192. Jun-Yan Hong. Genetic polymorphism of Cytochrome P450 as a Biomarker of Susceptibility to Environmental Toxicity / Jun-Yan Hong, Chung S.Yang // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1997. - Vol. 105. - Suppl. 4. - P. 759-761.

193. The induction and subsequent return to basal activity of liverenzyme activity in male C57BL/6 mice after a single oral dose of 1,2,3,7,8-Pentachloro-1,2,5,6,7,8-Hexachloro / J.DeJong, A.Belfraid, Th.Sinnige etc. // Chemosphere. - 1990. - Vol. 20. - №7. - P. 1203-1207.

194. Hooper, K. Workshop on Perinatal Exposure to Dioxin-like compounds. VI Role of Biomarkers / K.Hooper, G.C.Clark // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1995. - Vol. 103. - Suppl. 2. - P. 161-167.

195. Jones, K.G. The role of iron in the toxicity of TCDD / K.G.Jones, G.D.Sweeney // Chlorinated Dioxins and Related Compounds. Impact Environ. Proc. Workshop. Rome, 22-24 Oct. - 1980. - Oxford e. a. - 1982. - P. 519-523. - Ref. в: РЖБиология / ВИНИТИ. - 1983. - 8Д397.

196. Bondy, S.C. Oxygen radical generation as an index of neurotoxic damage / S.C.Bondy, C.P.L.Bell // Biomedicine and Environmental Sciences. - 1991. - №1-2. - P. 217-223.

197. Evidence for the induction of an oxidative stress in rat hepatic mitochondria by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) / S.J.Stohs, N.Z.Alsharif, M.A.Shara etc. // Biol. React. Interned. IV: Mol. and Cell Eff. and Impact Hum. Health: 4th Int. Symp. Tucson, Ariz, Jan. 14-17, 1990. - N.Y., London, 1991. - P. 827-831. - Ref. в: РЖБиология / ВИНИТИ. - 1992. - 7Д5052.

198. Turner, J.N. Liver products of a polychlorinated biphenyl transformer fluid or 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin / J.N.Turner, D.N.Collins // Toxicol.

and Appl. Pharmacol. - 1983. - Vol. 67. - №3. - P. 417-429. - Ref. в: РЖБиология / ВИНИТИ. - 1983. - 8Д552.

199. Excretion of formaldehyde, malonaldehyde, acetaldehyde and acetone in the urine of rats in response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, paraquat, endrin and carbon tetrachloride / M.A.Shara, P.H.Dickson, D.Bagchi, S.J.Stohs // J. Chromatogr. Biomed. Appl. - 1992. - Vol. 576. - №2. - P. 221-233. - Ref. в: РЖБиология / ВИНИТИ. - 1992. - 9Д5080.

200. Nohl, H. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces oxygen activation associated with cell respiration / H.Nohl, D. de Silva, K.H.Summer // <http://lir.genebecmsu.au/nahl-h/89212121.html>. - 1999. - Дек.

201. Fridovich, I. Superoxide Anion Radical, Superoxide Dismutases and Related Mattern / I.Fridovich // The Journal of Biological Chemistry. - 1997. - Vol. 272. - №30. - P. 7-12.

202. Guengerich, F.F. Cytochrome P450 Proteins and Potential Utilization in Biodegradation / F.F.Guengerich // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1995. - Vol. 103. - Suppl. 5. - P. 25-28.

203. Liem, H. Differential induction by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin of multiple forms of rabbit microsomal cytochrome P-450: evidence for tissue specificity / H.H.Liem, U.Muller-Eberhard, E.F.Johnson // Mol. Pharmacol. - 1980. - Vol. 18. - №3. - P. 565-570. - Ref. в: РЖБиология / ВИНИТИ. - 1981. - 84Ч74.

204. Korte, M. Induction of hepatic monooxygenases in female rats and offspring in correlation with TCDD tissue concentration after single treatment during pregnancy / M.Korte, P.Stahlmann, D.Neubert // Chemosphere. - 1990. - Vol. 20. - №7. - P. 1193-1198.

205. A physiological pharmacokinetic description of the tissue distribution and enzyme - including properties of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat / Leung Hon-Wing, D.J.Faustenbach, F.J.Murray, M.E.Anderson // Toxicol. and Appl. Pharmacol. - 1990. - Vol. 103. - №3. - P. 399-410. - Ref. в: РЖБиология / ВИНИТИ. - 1992. - 4Д5179.

206. Okino, S.T. Tetradecanoylphorbol acetate (TPA) inhibits the transcriptional activation of mouse CYP11 and CYP12 by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD): Abstr. Amer. Biochem. and Mol. Biol. Assoc. Immunol. Jt. Meet., New Orleans, La, June 4-7, 1990 / S.T.Okino, R.H.Tukey // FASEB Journal. - 1990. - Vol. 4. - №7. - P. 2238. - Ref. в: РЖБиология / ВИНИТИ. - 1992. - 7Д5297.

207. Шестаков, А.Ф. О механизме переноса кислорода при гидроксигировании алкенов высокоактивными комплексами металлов в химических и биологических системах / А.Ф.Шестаков, А.Е.Шилиов // Журнал общей химии. - 1995. - Т.65. - №4. - С. 622-633.

208. Guengerich, F.P. Oxidation of toxic and carcinogenic chemicals by human cytochrome P-450 enzymes / F.P. Guengerich, T. Shimada // Chemical Research in Toxicology. - 1991. - Vol. 4. - №4. - P. 391.

209. Сорокин, А.Б. Комплекс тема с цвиттер-ионом как структурная модель цитохрома P450 / А.Б.Сорокин, А.А.Шлейнман // Изв. АНСССР. Сер. Хим. - 1991. - №2. - С. 454.

210. Kenneth, K.R. Theoretical studies on cytochrome P-450 mediated hydroxylation: a predictive model for hydrogen atom abstractions / K.R.Kenneth,

J.P.Jeffery, J.R.Gillette // J. Amer. Chem. Soc. - 1990. - Vol. 112. - №19. - P. 7042-7046. - Pepr. v. PPKXim / BINHTI. - 1991. - 11B1100.

211. Verkamp, V. Prediction of Hydroxylated Metabolites in Polychlorinated benzo-p-dioxins and Polychlorodibenzofurans by Hueckel Molecular Orbital Calculations / W. Verkamp, P. Sene, O. Hutzinger // Journal of Chemical Society Perkin Transaction. - 1983. - №2. - P. 353-358.

212. Comparative ability of various PCB, PCDF and TCDD to induce cytochrome P4501A1 and 1A2 activity following 4 week of treatment / M.J.Di-Vito, W.E.Maier, J.J.Diliberto, L.S.Birnbaum // Fundamental and Applied Toxicology. - 1993. - Vol. 20. - №1. - P. 125-130.

213. Smolonty, R.M. Immunohistochemical localisation of cytochrome P4501A1 induced by 3,3',4,4'-tetrachloro-biphenyl and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran in liver and extrahepatic tissues of the teleost *Stenotomus chrysops* / R.M.Smolonty, M.E.Hahn, J.J.Stegeman // Drug Metab. Dispos. - 1991. - Vol. 19. - №1. - P. 113-123. - Pepr. v. PPKBioorim / BINHTI. - 1992.

214. Distribution, transformation, and long-term accumulation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in different tissues of fish and piscivorous birds / W.Z.Wu, Q.H.Zhang, K.-W.Schramm etc. // Ecotoxicology and Environmental Safety. - 2000. - Vol. 46. - №3. - P. 252-257.

215. Toxicity of TCDD in European flounder (*Platichthys flesus*) with emphasis on histopathology and cytochrome P450 1A induction in several organ systems / G.C.M.Grinwis, H.T.Besselink, E.J. van den Brandhof etc. // Aquatic Toxicology. - 2000. - Vol. 50. - №4. - P. 387-401.

216. Kelly, J.A. Oxidative stress toxicology: Established mammalian and emerging rnsue model systems / J.A.Kelly, C.M.Havrilla, T.C.Brady // Environmental Health Perspectives. - 1998. - Vol. 106. - №7. - P. 375-384.

217. Contribution of Reactive Oxygen and nitrogen Species to Particulate-Induced Lung Injury / Sha Zhu, Machel Mannel, Shogo Tanaka etc. // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 5. - P. 1157-1163.

218. The Role of reactive Oxygen and Nitrogen Species in Airway Epithelial Gene Expression / L.D.Martin, T.M.Krunkosky, J.A.Voynow, K.B.Adler // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 5. - P. 1197-1203.

219. Vallyathan, V. Reactive Oxygen Species: Their relation to Pneumocistis and Carcinogenesis / V.Vallyathan, X.Shi, V.Castranova // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 5. - P. 1151-1155.

220. Lipid Peroxidation products and Antioxidants in Human Disease / J.Francisco Romero, Francisco Bosch-Morell, J.Maria Romero etc. // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 5. - P. 1229-1234.

221. Production of superoxide anion, lipid peroxidation and DNA damage in the hepatic and brain tissues of rats after subchronic exposure to mixtures of TCDD and its congeners / Ezdihar A.Hassoun, Feng Li, Ahmed Abushaban, Sidney J.Stohs // Journal of Applied Toxicology. - 2001. - Vol. 21. - №3. - P. 211-219.

222. TCDD-mediated oxidative stress in male rat pups following perinatal exposure / B.P.Slezak, J.T.Hamm, J.Reyna etc. // Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. - 2002. - Vol. 16. - №2. - P. 49-52.

223. *Hitoshi Ashida*. Protective action of dehydroascorbic acid on the Ah receptor-dependent and receptor-independent induction of lipid peroxidation in ad-

pose tissue of male guinea pig caused by TCDD administration / *Hitoshi Ashida*, Essam Enan, Fumio Matsumura // Journal of Biochemical Toxicology. - 1996. - Vol. 11. - №6. - P. 269-278.

224. Chemiluminescence Emission during Reactions between Superoxide and Selected Aliphatic and Aromatic Halocarbons in Aprotic Media / A.R. Shoaf, A.U.Shalkh, J.H.Fut etc. // Journal of Bioluminescence and Chemiluminescence. - 1996. - Vol. 11. - №1. - P. 9-22.

225. Chloracne, Goiter, Arthritis, and Anemia after Polychlorinated Biphenyl poisoning: 14-Year follow-up of the Taiwan Yucheng Cohort / Yuehlang Leon Guo, Mei-Lin Yu, Chen-Chin Hsu, Walter J.Rogan // Environmental Health Perspectives. - 1999. - Vol. 107. - №9. - P. 715-719.

226. Zober, A. BASF studies: Epidemiological and clinical investigations on dioxin-exposed chemical workers / A.Zober, P.Messerer, M.G.Ott // Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis. - 1997. - Vol. 17. - №4-5. - P. 249-256.

227. A retrospective job exposure matrix for estimating exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin / L.Piacitelli, D.Mariow, M.Fingerhut etc. // American Journal of Industrial Medicine. - 2000. - Vol. 38. - №1. - P. 28-39.

228. Review and update of the results of the NIOSH medical study of workers exposed to chemicals contaminated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin / M.H.Sweeney, G.M.Calvert, G.A.Egeland etc. // Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis. - 1997. - Vol. 17. - №4-5. - P. 241-247.

229. Messerer, P. Blood Lipid Concentrations of Dioxins and Furans in a Sample of BASF Employees Exposed to Phenoxo Acid Herbicides and/or Chlorophenols / P.Messerer, A.Zober, H.Becher // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 2. - P. 733-735.

230. Exposure to Dioxin and Nonneoplastic Mortality in the Expanded IARC International Cohort Study of Phenoxo Herbicide and Chlorophenol Production Workers and Sprayers / J.Vena, P.Boffetta, H.Becher etc. // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1998. - Vol. 106. - Suppl. 2. - P. 645-653.

231. McKinney, J.D. Reactivity Parameters in Structure-Activity relationship-based Risk Assessment of Chemicals / J.D.McKinney // Environmental Health Perspectives. - 1996. - Vol. 104. - №8. - P. 810-816.

232. Tuomisto Jonko. Do new hypothesis on the mechanism of action of dioxins help in risk evaluation? / Selec. Pop. Int. Conf. Environ. Health, Dundee, 5-6 Apr.-1990 / Tuomisto Jonko, Pohjanvirta Raimo // Sci. Total Environ. - 1991. - Vol. 106. - №1. - P. 21-31. - Pepr. v. PPKBioorim / BINHTI. - 1992. - 3D5188.

233. Birnbaum, L.S. The Mechanism of dioxin toxicity: relationship to risk assessment // Environmental Health Perspectives Supplements. - 1994. - Vol. 102. - Suppl. 9. - P. 157-167.

234. Wu, W.Z. Bioaccumulation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in the foodweb of Ya-Er Lake area, China / W.Z.Wu, K.-W.Schramm, A.Kettrup // Water Research. - 2001. - Vol. 35. - №5. - P. 1141-1148.

235. Serum dioxin levels in Seveso, Italy, population in 1976 / L.L.Needham, P.M.Gerthoux, D.G.Patterson Jr. etc. // Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis. - 1997. - Vol. 17. - №4-5. - P. 225-240.

236. A critical review of the developmental toxicity and teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Recent advances toward understanding the

- mechanism / L.A.Couture, B.D.Abbott, L.S.Birnbaum // *Teratology*. - 1990. - Vol. 42. - №6. - P. 619-627. - *Реп. в: РЖБиология / ВИНТИ*. - 1992. - 2Д512.
237. Lesca, P. Modulating effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on skin carcinogenesis initiated by the weak inducer 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene: N.Pap, 19th Int. Symp. Microsomes and Drug Oxidat. Jerusalem, July 6-9 / P.Lesca, N.Pap, B.Peryt // *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. - 1992. - Suppl. 3. - P. 279.
238. Golticher, M. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes unbalanced growth in 5L rat hepatoma cells / M.Golticher, F.J.Wiebel // *Toxicology and Applied Pharmacology*. - 1991. - Vol. 111. - №3. - P. 496-503.
239. Dose response for TCDD promotion of hepatocarcinogenesis in rats initiated with DEN: histologic, biochemical, and cell proliferation endpoints / R.R.Maronpot, J.F.Foley, K.Takahashi etc // *Environmental Health Perspectives*. - 1993. - Vol. 101. - №7. - P. 634-642.
240. Ovarian hormones enhance 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated increases in cell proliferation and preneoplastic foci in a two-stage model for rat hepatocarcinogenesis / L.C.Lucier, A.Trischen, T.Goldworthy, J.Foley etc // *Cancer Res.* - 1991. - Vol. 51. - №5. - P. 1391-1397. - *Реп. в: РЖБиология / ВИНТИ*. - 1992. - 8Д5212.
241. Brown, M.M. Factors affecting the toxicity of dioxin-like toxicants: a molecular approach to risk assessment of dioxins / M.M.Brown, T.L.McCreedy, N.J.Bunce // *Toxicol. Lett.* - 1992. - Vol. 61. - №2-3. - P. 141-147. - *Реп. в: РЖХим / ВИНТИ*. - 1993. - 22И384.
242. Application of the ethoxyresorufin-O-deethylase (EROD) assay to mixtures of halogenated aromatic compounds / J.R.Petrulis, G.Chen, S.Benn etc // *Environmental Toxicology*. - 2001. - Vol. 16. - №2. - P. 177-184.
243. Relationship between the biological potency of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and their electronic states / Kobayashi Shigeki, Saito Akio, Ishii Yoko etc // *Chem. and Pharm. Bull.* - 1991. - Vol. 39. - №8. - P. 2100-2105. - *Реп. в: РЖХим / ВИНТИ*. - 1987. - 14И373.
244. A QSAR Evaluation of Ah Receptor Binding of Halogenated Aromatic Xenobiotics / Ovanes G.Mekenyan, Gilman D.Veith, Daniel J.Call, Gerald T.Ankley // *Environmental Health Perspectives*. - 1996. - Vol. 104. - №12. - P. 1302-1310.
245. Rabinowitz, J.R. Interactions between chlorinated dioxins and a positively charged molecular probe: New molecular interaction potential / J.R.Rabinowitz, S.B.Little, E.M.Gifford // *Journal of Computational Chemistry*. - 1998. - Vol. 19. - №6. - P. 673-684.
246. Понущин, Р.В. Использование SAQ и QSAR-методологии для прогнозирования свойств экотоксикантов / Р.В.Понущин // *Молодежь и химия: Материалы Всерос. конф. - Красноярск: Красноярский гос. ун-т, 2004. - в печати.*
247. Pharmacokinetics and Molecular Detoxication / J.R.Cashman, B.Y.T.Perron, C.E.Berkman, Jing Lin // *Environmental Health Perspectives*. - 1996. - Vol. 104. - Suppl. 1. - P. 104.
248. Lily Young, Biodegradation: Its Role in Reducing Toxicity and Exposure to Environmental Contaminants / Lily Young, William Suk // *Environmental Health Perspectives Supplements*. - 1995. - Vol. 103. - Suppl. 5. - P. 3.
249. Pharmacokinetics and Molecular Detoxication / J.R.Cashman, B.Y.T.Perron, C.E.Berkman, Jing Lin // *Environmental Health Perspectives Supplements*. - 1996. - Vol. 104. - Suppl. 1. - P. 23-40.
250. Induction of DNA adducts by several polychlorinated biphenyls / P.A.E.L.Schlierman, L.M.Maas, D.M.F.A.Pachen etc // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. - 2000. - Vol. 26. - №2. - P. 79-86.
251. Kuroki, H. Metabolism of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) in rats / H.Kuroki, K.Haroguchi, Y.Masuda // *Chemosphere*. - 1990. - Vol. 20. - №7. - P. 1059-1064.
252. Keddiers Buckley, Disposition and excretion of intravenous 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin (TBDD) in rats / Keddiers Buckley, J.J.Diliberto, L.S.Birnbaum // *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* - 1991. - Vol. 108. - №3. - P. 397-406. - *Реп. в: РЖБиология - / ВИНТИ*. - 1992. - 2Д5187.
253. Disposition of 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat: Biliary excretion and induction of cytochromes CYP1A1 and CYP1A2 / Heddiers L.Buckley, J.J.Diliberto, P.Linko, J.A.Goldstein, L.S.Birnbaum // *Toxicol. And Appl. Pharmacol.* - 1991. - Vol. 111. - №1. - P. 163-172. - *Реп. в: РЖБиология - / ВИНТИ*. - 1992. - 10Д5186.
254. Hu, K. Metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins by rat liver microsomes / K.Hu, N.J.Bunce // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. - 1999. - Vol. 13. - №6. - P. 307-315.
255. Borrot, P. Population toxicokinetic analysis of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin using Bayesian techniques / P.Borrot, K.Thomaseth, A.Salvan // *Statistics in Medicine*. - 2002. - Vol. 21. - №4. - P. 533-547.
256. Pyke, J.L. Estimates of the half-life of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Vietnam Veterans of Operation Ranch Hand / J.L.Pyke, W.H.Wolff, D.G.Patterson // *Journal of Toxicology and Environmental Health*. - 1989. - Vol. 27. - №1. - P. 165-171.
257. Albanese, R.A. The Chemical 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and U.S. Army Vietnam-Era Veterans / R.A.Albanese // *Chemosphere*. - 1991. - Vol. 22. - №5-6. - P. 597-603.
258. Poland, A. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin and Related Halogenated Aromatic Hydrocarbons: Examination of the mechanism of Toxicity / A.Poland, J.C.Knutson // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. - 1982. - Vol. 22. - №7. - P. 517-554.
259. Skene, S.A. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans: The Risk to Human Health / S.A.Skene, I.C.Dewhurst, M.Greenberg // *A Review of Human Toxicology*. - 1989. - Vol. 8. - №8. - P. 173-203.
260. Leung, H.W. Pharmacokinetics of 2-iodo-3,7,8-trichlorodibenzo-p-dioxin in mice: analysis with a physiological modeling approach / H.W.Leung, A.Poland, D.J.Paustenbach // *Toxicology and Applied Pharmacology*. - 1990. - Vol. 103. - №3. - P. 411-419.
261. Leung, H.W. A physiological pharmacokinetic description of the tissue distribution and enzyme-inducing properties of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat / H.W.Leung, D.J.Paustenbach, F.J.Murray // *Toxicology and Applied Pharmacology*. - 1990. - Vol. 103. - №3. - P. 399-410.

17-ОНР – 17 α -гидроксипротестерон
 2,4,5-Т – гербициды на основе 2,4,5-трихлорфеноксиуксусной кислоты
 DHEAS – дегидроэпандростерон
 ЕС₅₀ – среднеэффективная доза для 50% испытуемых
 ERA – Агентство по защите окружающей среды США
 FSH – фолликулостимулирующий гормон
 FT4 – свободный тироксин
 Gamma-GT – гаммаглутамилтрансфераза
 GIW – геометрический индекс Винера
 GOT (ASAT) – глутамилосацетат трансаминаза
 GPT (ALAT) – глутамилпируват трансаминаза
 LD₅₀ – среднелетальная доза для 50% испытуемых
 LDH – лактатдегидрогеназа
 LH – лютеинизирующий гормон
 L_{max} – максимальная длина молекулы
 prb – нг/г или мкг/кг
 ppm – мкг/г или мг/кг
 prp – фг/г или пг/кг
 ppt – пг/г или нг/кг
 QSAR – количественный анализ структура-активность
 SBG – глобулин-связывающий половой гормон
 SN – полноразрешимость
 SOD – супероксиддисмутаза
 T3 – трийодтироксин
 T4 – тироксин
 TBG – тироксинсвязывающий глобулин
 TEF – фактор эквивалентной токсичности
 TEQ – эквиваленты токсичности
 TRH – тироксинвысвобождающий гормон
 TSH – тироксинстимулирующий гормон
 TT4 – общий тироксин

t_{1/2} – период полупревращения
 вес. ч. – весовая часть
 Гх – гекса (шесть заместителей)
 Гп – гепта (семь заместителей)
 группа конгенеров – структурно сходные химические соединения с тем же количеством атомов галогенов (например, 8 групп ХДД от моно- до октахлорированных)
 Д – ди (два заместителя)
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 конгенер – отдельный изомер определенного химического семейства (например, 73 конгенеров Дибензо-п-диоксинов)
 М – моно (один заместитель)
 МСЗ – мусоросжигающий завод
 О – окта (восемь заместителей)
 ПАУ – полициклические ароматические углеводороды
 ПБДД – полибромированные дибензо-п-диоксины
 ПБДФ – полибромированные дибензофураны
 ПБХЭ – полибромированные дифениловые эфиры
 Пн – пента (пять заместителей)
 ПХБ – полихлорированные бифенилы
 ПХДД – полихлорированные дибензо-п-диоксины
 ПХДФ – полихлорированные дибензофураны
 ПХФ – пентахлорфенол
 ПХФ-Na – натриевая соль пентахлорфенола
 т – тетра (четыре заместителя)
 три – три (три заместителя)
 -м- – -мета-
 -о- – -орто-
 -п- – -пара-

Список сокращений величин измерений по ГОСТу

век – в.	год(ы) – г. (гг.) (широко распространено, но не узаконено)
грамм – г	
килограмм – кг	
литр – л	
месяц – мес.	
микрограмм – мкг	
микрометр – мкм	
микросекунда – мкс	
миллиард – млрд.	
миллиграмм – мг	
миллилитр – мл	
миллион – млн.	
миллисекунда – мс	
минута – мин	
моль – М (иногда – м)	
нанограмм – нг	
неделя – нед.	
сантиметр – см	
секунда – с	
сутки – сут.	
температура – тем-ра; t	
тонна – т	
тысяча – тыс.	
час – ч	
часть на миллион – ррт или мкг/г или мг/кг	
часть на триллион – ррт или пг/г или нг/кг	

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Список использованных источников	6
Глава 1. Исторический очерк	8
Заключение	30
Список использованных источников	31
Глава 2. Основные характеристики, строение, номенклатура и физико-химические свойства ксенобиотиков типа диоксина	38
2.1. Растворимость в воде	46
2.2. Давление паров	47
2.3. Коэффициент распределения октанол-вода	48
2.4. Квантовые выходы фотодеструкции	49
2.5. Кристаллическая и молекулярная структура диоксиноподобных супертоксиантов	50
Заключение	60
Список использованных источников	60
Глава 3. Основные источники диоксиноподобных супертоксиантов	64
3.1. Основные источники диоксиноподобных токсикантов	67
3.1.1. «Первичные» источники диоксинов	68
3.1.2. «Вторичные» источники диоксинов	69
3.1.3. Естественные источники диоксинов	69
3.1.4. Технологические источники ПХД/ПХДФ	70
3.2. Эмиссия ПХД/ПХДФ из органического топлива	80
3.3. Образование ПХД/ПХДФ из прекурсоров	80
3.4. De novo-синтез ПХД/ПХДФ при сжигании органических материалов	91
3.5. Роль хлора в процессах образования ПХД/ПХДФ при сжигании	94
3.6. Роль поливинилхлорида в образовании полихлорированных диоксинов и дибензофуранов	105
3.7. Диоксины в целлюлозно-бумажной и текстильной промышленности	108
3.8. Образование диоксинов в процессах сжигания твердого ракетного топлива	110
Заключение	116
Список использованных источников	116

Глава 4. Методы деградации диоксиноподобных ксенобиотиков	136
4.1. Лабораторные методы деградации ксенобиотиков	136
4.2. Промышленные методы деградации ксенобиотиков	137
Заключение	152
Список использованных источников	152
Глава 5. Аналитическая техника определения ксенобиотиков типа ПХД/ПХДФ	159
Заключение	164
Список использованных источников	165
Глава 6. Распределение супертоксиантов в животных и растительных тканях и объектах окружающей среды	167
6.1. Общее уравнение воздействия	168
6.2. Перенос загрязнителей в атмосфере	169
6.3. Перенос загрязнителей с водой	171
6.4. Перенос загрязнителей с почвой	172
6.5. Перенос по трофической цепи	172
6.6. Оценка уровней воздействия ПХД/Ф на человека	175
6.7. Курение табака и табачный дым в окружающей природной среде	178
Заключение	181
Список использованных источников	182
Глава 7. Биохимические основы действия диоксиноподобных супертоксиантов	185
7.1. Биохимические и экологические аспекты воздействия диоксиноподобных ксенобиотиков на человека и окружающую природную среду	185
7.2. Моделирование эффектов диоксинов на животных	191
7.3. Воздействие на человека	192
7.4. Диоксиноподобные ксенобиотики в трудном молоке	196
7.5. Сравнительная дозиметрия	211
7.6. Биологический ответ на воздействие диоксинами у человека и соответствующих экспериментальных животных	213
7.7. Биомаркеры	217
7.8. Эффекты острых и высоких доз	222

7.9. Влияние на репродуктивную функцию, развитие и иммунную систему	224
7.10. Экологические новообразования	235
7.11. Биохимические эффекты диоксинов на человека и животных	240
7.12. Действие на ферментные системы	246
7.13. Арилуглевоподобный рецептор и арилуглевоподобный рецептор ядерной транслокации	247
7.14. Цитохром P450 и его роль в биодegradации ксенобиотиков	250
7.14.1. Цитохром P4501A1	257
7.14.2. Цитохром P4501A2	260
7.14.3. Цитохром P4501B1	261
7.15. Окислительный стресс	262
7.15.1. Хлораке	265
7.15.2. Развитие диабета	266
7.16. Механизм действия диоксиноподобных ксенобиотиков	267
7.16.1. Концепция рецептора	267
7.16.2. Оценка риска	269
7.17. Оценка связывания Ah-рецептора с галогенированными ксенобиотиками диоксинового ряда	276
7.18. Молекулярная детоксикация	281
7.19. Количественная оценка воздействия и кинетика токсикантов	286
7.20. Альтернативный анализ	289
7.2.1. Связывание в тканях и одиночная модель сравнения	291
Заключение	293
Список использованных источников	294
Список терминов и сокращений	314
Список сокращений величин измерений по ГОСТу	316

ИВШИН Виктор Павлович

ПОЛУШИН Роман Викторович

**ДИОКСИНЫ
И ДИОКСИНОПОДОБНЫЕ
СОЕДИНЕНИЯ**

Пути образования, свойства,
способы деструкции

МОНОГРАФИЯ

2-е издание, переработанное и дополненное

Литературный редактор *Е.Г.Смоляр*

Компьютерная верстка *Ю.А.Солуданов*

Лицензия ИД № 06434 от 10 декабря 2001 г.

Тем. план 2005 г. № 75.

Подписано в печать 30.06.2005 г. Формат 60×84/16.

Усл. печ. л. 18,60. Уч.-изд. л. 12,40.

Тираж 400. Заказ № 1227.

Оригинал-макет подготовлен к печати в РИО
ГОУВПО «Марийский государственный университет»
424001, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1.
Тел. (8362)-42-57-25. E-mail: rio@marstu.ru
WWW.MarSU.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов заказчика
ГВП РМЗ «Марийский полиграфическо-издательский комбинат»
424000, г. Йошкар-Ола, ул. Комсомольская, 112