

**ХІМІКО-АНАЛІТИЧНІ АСПЕКТИ  
ПОЛІХЛОРОВАНИХ ДИБЕНЗО-ПАРА-ДІОКСИНІВ  
І ІНШИХ СТІЙКИХ ОРГАНІЧНИХ  
ЗАБРУДНЮВАЧІВ**

В статті розглядаються питання, пов'язані з фізико-хімічним визначенням поліхлорованих діоксинів, фуранів, біфенілів та інших стійких органічних забруднювачів (СОЗ) в довкіллі, харчових продуктах і біологічному матеріалі. Розглядається необхідність і можливість проведення моніторингу СОЗ в Україні.

**А.В. Епифанцев**

**ДИОКСИНЫ И ЗДОРОВЬЕ  
НАСЕЛЕНИЯ**

*Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова,  
Санкт-Петербург, Россия*

**К**обширному перечню экологических опасностей, угрожающих цивилизации, ушедший век добавил еще одну. Она заключается в возможности общепланетного загрязнения среды обитания суперэкоксикантами, основное место среди которых занимают диоксины\*. Глобальная опасность возрастающего антропогенного загрязнения окружающей среды диоксинами для здоровья и медико-социального благополучия человечества на пороге нового тысячелетия начинает осознаваться во всем мире. Особая актуальность фундаментальных и прикладных исследований в этой области для России определяется неблагоприятной по диоксидам обстановкой во многих регионах страны и высокой вероятностью вклада этих суперэкоксикантов в наблюдаемое критическое снижение уровня здоровья и продолжительности жизни населения.

В последние десятилетия диоксин и диоксиноподобные соединения (ДПС) непрерывно синтезируются человечеством во все возрастающих масштабах, попадают в природную среду и накапливаются в ней. Долгое время негативное воздействие диоксинов на живое вещество оставалось незамеченным. Та-

кое положение, очевидно, было обусловлено тем, что эти соединения, не являясь целевыми продуктами человеческой деятельности, присутствуют в продукции или отходах многочисленных технологий в виде микропримесей. ДПС, являясь химически и физико-химически практически абсолютно инертными веществами, характеризуются чрезвычайно высокой токсичностью, опасностью и политропной биологической активностью. Диоксины могут поступать в организм человека всеми возможными путями: через желудочно-кишечный тракт с зараженной пищей и водой, через неповрежденную и поврежденную кожу, ингаляционно с частицами аэрозолей, через открытые слизистые оболочки и пр.; трансплацентарно и с молоком матери передаются плоду и ребенку. Эти ксенобиотики обладают выраженной способностью к материальной кумуляции: период полувыведения ТХДД из организма человека составляет от 5.8 до 32.5 лет, в среднем — 7.4 года. Расчетная средняя смертельная доза диоксина при однократном поступлении в организм человека составляет приблизительно 50 мкг/кг массы тела, минимальная действующая доза — ориентировочно 0,1 мкг/кг [6, 20, 21, 37, 38].

\* Под общим условным названием "диоксины" рассматривается большая группа полигалогенированных ароматических соединений (ПГАС), имеющих сходные физико-химические свойства и механизмы биологического действия. Эта группа объединяет 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-п-диоксин (ТХДД, диоксин), обладающий наибольшей биологической активностью, и целый ряд родственных диоксину, так называемых "диоксиноподобных соединений" (ДПС) с относительно меньшей биологической активностью. К ДПС относятся определенные изомеры полихлорированных dibenzo-п-диоксинов (ПХДД), dibenzofurанов (ПХДФ) и бифенилов (ПХБ).

**THE CHEMICAL AND ANALYTICAL ASPECTS OF  
POLYCHLORINATED DIBENZO-P-DIOXINS AND  
OTHERS PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS**

The problems of the determination of polychlorinated dibenzodioxins, polychlorinated dibenzofurans, polychlorinated biphenyls and others persistent organic pollutants (POPs) in environment, foodstuffs and biological material are considered in the article. The necessity of the conduct of monitoring POPs in Ukraine are discussed.

Особенностью клинического течения интоксикации человека ТХДД является замедленное развитие признаков как острого, так и хронического отравления, причем, сходная клиническая картина формируется независимо от путей поступления диоксинов в организм. В патологический процесс в той или иной степени вовлекаются практически все органы и системы, вместе с тем в клинике интоксикации преобладают симптомы, обусловленные поражением кожи, печени, желудочно-кишечного тракта и нервной системы [2, 5, 20, 37]. Научные данные последних лет убедительно доказывают, что большинство эффектов диоксина и родственных ему соединений опосредуются активацией найденной в клетках многих органов и тканей человека системы внутриклеточного рецептора ароматических углеводов (Ah-рецептор, AhR). Выделенный из цитозоля AhR представляет собой низкомолекулярный белок, который обратимо связывает наиболее афинный лиганд — диоксин (сродство AhR из разных клеток организма человека к ТХДД составляет от 3 до 15 нМ), многие менее афинные ДПС, а также ряд других синтетических и природных соединений [6, 37].

По-видимому, первые публикации о токсических эффектах диоксинов относятся к 30-ым годам прошлого столетия. В те годы фирмой "Dau Chemical" (США) был разработан способ получения полихлорфенолов и показано, что эти препараты, получившие название дауцидов, являются эффективными средствами для консервации древе-

сины. Уже в 1936 г. появились сообщения о массовых заболеваниях среди рабочих штата Миссисипи, занятых консервацией древесины с помощью этих агентов. Большинство из них страдали тяжелым кожным заболеванием — хлоракне. Впервые специфические кожные изменения у рабочих, занятых в производстве хлорорганических веществ, были описаны еще в 1889 г. Herxheimer К., считавшим причиной этого заболевания действие на организм свободного хлора и впервые употребившим термин "хлоракне" на основании сходства клинических симптомов этого заболевания с аспе vulgaris [12, 20].

Анализ современных научных публикаций по этой теме показывает, что данных о токсических эффектах диоксинов у человека относительно немного. Так, в литературе описаны случаи загрязнения территории диоксинами и заболеваний людей в 36 когортах из 12 стран мира. Наиболее изученными когортами являются американские ветераны Вьетнама (когорта "Ranch Hand" — 213 человек) [13], жители Севезо (27 человек) [15, 16], рабочие предприятия "Химпром" Уфы (128 человек) [1, 3, 14], когорта NIEHS (253 рабочих 12 химических заводов в США) [37] и когорта германских рабочих (48 человек) [22]. Вместе с тем, изучение результатов этих исследований показывает, что выводы, к которым приходят авторы, порой неоднозначны, разнонаправлены и, в целом, не убавляют противоречий в общей оценке токсического действия диоксинов на человека.

Такая несостоятельность существующих традиционных подходов к изучению медицинских эффектов воздействия диоксинов (как, впрочем, и других ксенобиотиков, а также неблагоприятных экологических факторов нехимической природы с неизвестными механизмами действия или с неопределенным откликом организма на их воздействие) определяется рядом обстоятельств. Во-первых, основным принципом эпидемиологических исследований в этой области является нозологический, который предполагает изучение частот возникновения заболеваний в анализируемой когорте, сравнение их с фоновыми показателями и установление достоверных связей возникновения патологий с

фактом экспозиции диоксинами. Этот принцип оказался продуктивным в случае редких заболеваний, таких как саркома мягких тканей, не-Ходжкинская лимфома, болезнь Ходжкина, а также при изучении хлоракне и острой кожной порфирии [6, 27, 30]. В случаях других болезней достоверные заключения о связи их возникновения с фактом интоксикации диоксинами сделаны быть не могут в силу количественной ограниченности когорт [4, 8, 11, 29].

Во-вторых, в другой группе исследований, посвященных этой проблеме, основным принципом организации работы являлся поиск "знаковых", специфических, присущих только данной конкретной патологии проявлений [8, 9, 19]. Несостоятельность такого рода исследований определяется физико-химическими свойствами диоксинов. Как известно, эти соединения относятся к большой группе химических веществ, объединяемой общим названием "неэлектролиты". По характеру биологического действия все неэлектролиты представляют собой липофильные инертные вещества, выделяющиеся в неизменном виде и/или в виде продуктов медленных превращений, оказывающие неспецифическое действие, результатом которого, в основном, является угнетение функций организма. Такой вид действия имеет различные названия: физическое, структурно-неспецифическое, наркотическое. Но чаще всего оно носит название, предложенное Н.В.Лазаревым, — "неэлектролитное" [20, 37].

Большинство научных публикаций, посвященных токсикологии диоксинов, являются экспериментальными. В этих работах убедительно показано, что токсическое действие диоксинов на лабораторных животных отличается выраженными межвидовыми (коэффициент видовой чувствительности превышает 5000-10000), внутривидовыми, возрастными, половыми, морфофункциональными и др. различиями чувствительности [29, 37, 38]. Очевидно, что существование таких различий чрезвычайно затрудняет перенос экспериментальных данных на человека.

Несостоятельность существующих традиционных подходов к изучению медицинских эффектов воздействия диоксинов определила ос-

новную цель нашего исследования, которая состояла в сопоставительном анализе результатов оценки состояния здоровья людей, подвергавшихся и неподвергавшихся воздействию диоксинов. Для достижения этой цели нами были обследованы вьетнамские ветераны, часть из которых перенесла в годы войны воздействие диоксинсодержащего фитотоксиканта "Оранжевого агента". Широкомасштабное применение армией США диоксинсодержащих фитотоксикантов в ходе химической войны сформировало во Вьетнаме уникальные условия для изучения влияния диоксинов на организм человека [5, 19, 24, 28]. Согласно официальным данным, специальными подразделениями США было применено около 57 млн. литров "Оранжевого агента", содержащего в качестве примеси от 170 до 600 кг ТХДД, на 43% площади лесных и на 44% площади сельскохозяйственных угодий почти всех провинций южного Вьетнама [5, 19, 32]. По заключению международных экспертов, экотоксикологическая ситуация южного Вьетнама является наиболее адекватной моделью для решения теоретических и научно-практических проблем экотоксикологии диоксинов.

## МЕТОДИКА

В рамках международных научных проектов РАН и РАМН под руководством академика РАМН Софронова Г.А. в период с 1999 по 2002 гг. во Вьетнаме, на базе созданной нами специализированной поликлиники Российско-Вьетнамского Тропического научно-исследовательского и технологического центра (Генеральный директор российской стороны Тропического Центра профессор Румак В.С.) было проведено клиническое обследование вьетнамских ветеранов химической войны США. Отбор пациентов осуществлялся случайным образом по представлению региональных отделений вьетнамской Ассоциации ветеранов войны. С целью повышения однородности групп для обследования привлекались ветераны, проживающие в одном районе Ханоя (район Кау Зай). Всего было обследовано 322 ветерана, из которых 131 человек подвергались в ходе войны воздействию диоксинсодержащего фитотоксиканта "Оранжевый агент" (ОА), а 191 чело-

век не подвергались такому воздействию и составляли группу сравнения при оценке состояния здоровья ветеранов. Факт контактов военнослужащих с ОА устанавливался а posteriori по результатам анализа документации (военной, медицинской), информации Ассоциации ветеранов войны и данных многопрофильного эпидемиологического обследования. Клиническое обследование ветеранов проводилось в течение одного дня, одновременно фиксировались антропометрические показатели и осуществлялось формализованное эпидемиологическое обследование. Возраст ветеранов варьировал от 38 до 82 лет; средний возраст неэкспонированных (НЭ) ОА пациентов составил  $62,9 \pm 3,1$  г, а экспонированных (Э) —  $61,2 \pm 2,8$  г.

С целью оптимизации работы в ее подготовительный период была обоснована и разработана методология предпринимаемого поликлинического клинико-лабораторного обследования. Разработанная нами методология выявления неблагоприятного влияния диоксинсодержащих экотоксикантов на здоровье человека была сформулирована в виде ряда требований, которым должно было удовлетворять предпринимаемое исследование:

- главным принципом оценки состояния здоровья обследуемых лиц должен был быть не нозологический, не синдромологический, а симптомологический подход, обладающий высокой чувствительностью и позволяющий выявлять начальные изменения в состоянии всех систем организма;
- обследование должно было носить сравнительный характер, то есть обеспечивать возможность проведения сравнительной оценки состояния здоровья однородных групп людей;
- для повышения объективности результатов обследование должно было быть организовано по методу "слепого контроля";
- обследование должно было носить скрининговый характер, то есть получать достоверную информацию о состоянии здоровья человека, позволяющую проводить предварительные диагностические процедуры, при минимально достаточном объеме исследований;

- обследование должно было соблюдать принцип преемственности, то есть базироваться и учитывать результаты ранее проводившихся исследований по проблеме отделенных медицинских последствий воздействия диоксинов;
  - обследование должно было соответствовать общепринятой схеме клинического обследования больного, то есть позволять характеризовать и учитывать жалобы, *anamnesis morbi*, *anamnesis vitae* и результаты объективного исследования пациента;
  - обследование должно было быть стереотипным, то есть единым для всех пациентов;
  - для проведения обследования ветеранов было необходимо разработать простые и понятные практическому врачу алгоритмы работы, представленные в виде единых формализованных документов, предназначенных для регистрации результатов исследования;
  - разработанные формализованные документы обследования должны были позволять учитывать все регистрируемые признаки и проводить их однозначную оценку;
  - формализованные документы обследования должны были обеспечивать возможность формирования компьютерных баз данных для последующей обработки и анализа полученных материалов;
- Итогом выполненного методологического обоснования предпринимаемого исследования стала разработка технологии выявления медицинских эффектов негативного воздействия диоксинсодержащих экотоксикантов (как, впрочем, и других ксенобиотиков с неизвестными механизмами действия или с неопределенным откликом организма на их воздействие, а также неблагоприятных экологических факторов нехимической природы с подобными особенностями их воздействия).

Предлагаемая технология предполагала следующие этапы:

1. Анализ состояния проблемы и постановка задач исследования;
2. Планирование обследования различных групп населения на основе методологии выявления неблагоприятного влияния диоксинсодержащих экотоксикантов на здоровье человека;
3. Определение минимально достаточного объема клинических, ла-

- бораторных и других исследований различных групп населения;
- 4. Разработка алгоритмов обследования различных групп населения;
- 5. Отбор однородных групп населения;
- 6. Проведение сравнительного, стереотипного, "слепого" обследования различных групп населения;
- 7. Создание компьютерных баз данных результатов обследования населения;
- 8. Составление репрезентативного перечня симптомов, характеризующих состояние различных систем органов человека;
- 9. Проведение симптомологической экспертизы репрезентативного перечня симптомов, характеризующих состояние различных систем органов человека;
- 10. Выполнение системного анализа результатов симптомологической экспертизы репрезентативного перечня симптомов;
- 11. Формирование заключения о неблагоприятном влиянии диоксинсодержащих экотоксикантов на здоровье человека;
- 12. Разработка научно-практических рекомендаций по дальнейшему изучению влияния диоксинсодержащих экотоксикантов на здоровье человека.

Сформулированная в виде ряда требований методология поликлинического клинико-лабораторного и эпидемиологического обследования ветеранов была практически реализована в виде определения минимально достаточного объема исследований, а также в качестве разработанных алгоритмов обследования, представляющих собой набор формализованных документов.

Минимально достаточный объем поликлинического обследования вьетнамских ветеранов включал клиническое, лабораторное, инструментальное и эпидемиологическое исследования. Разработанные алгоритмы обследования ветеранов представляли собой следующий набор формализованных документов: бланк антропометрического обследования; анкета терапевтического обследования; анкета невропатологического обследования; анкета дерматологического обследования; анкета оториноларингологического обследования; анкета хирургического обследования; многопрофильная анкета эпидемиологического обследования ветеранов.

На основании данных, полученных в ходе антропометрического обследования ветеранов, рассчитывали:

- весо-ростовой индекс Кетле (ИК), отражающий соотношение между массой тела и ростом пациента, по формуле:

$$IK (г/см) = \text{масса тела (г)} / \text{рост (см)};$$

- основной обмен (ОО), характеризующий энергетическую потребность организма в состоянии покоя. Расчет суточной затраты энергии производили по уравнению Гарриса-Бенедикта для мужчин:

$$OO (\text{ккал}) = 65 + 13.7 \text{ масса тела (кг)} + 5 \text{ рост (см)} - 6.8 \text{ возраст (год)};$$

- относительный коэффициент дыхания (Кдых.), отражающий соотношение между жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) и массой тела и характеризующий кислородное обеспечение организма, по формуле:

$$\text{Кдых. (мл/кг)} = \text{ЖЕЛ (мл)} / \text{масса тела (кг)};$$

- должную жизненную емкость легких (ДЖЕЛ) по уравнению Антони:

$$\text{ДЖЕЛ (мл)} = 2.3 \text{ ОО, где ОО — основной обмен}$$

- должный относительный коэффициент дыхания (ДКдых.), отражающий соотношение между должной жизненной емкостью легких (ДЖЕЛ) и массой тела и характеризующий должное кислородное обеспечение организма, по формуле:

$$\text{ДКдых. (мл/кг)} = \text{ДЖЕЛ (мл)} / \text{масса тела (кг)}.$$

При регистрации параметров сердечно-сосудистой системы пациентов в качестве стандартной физической нагрузки использовали нагрузку в 10 приседаний за 10 секунд.

Определение полихлорированных дибензодиоксинов и дибензофуранов (ПХДД/ПХДФ) в объединенных пробах крови ветеранов было выполнено Н.А. Ключевым, А.А. Шелепчиковым и Д.Б. Фешиным в лаборатории аналитической экотоксикологии Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН. Химиико-аналитическое определение ПХДД/ПХДФ было выполнено в двух объединенных

пробах цельной крови неэкспонированных ОА (14 чел.) и экспонированных ОА (13 чел.) ветеранов. Для определения ПХДД/ПХДФ использовали следующее оборудование: газовый хроматограф HP 6890 Plus, масс-спектрометр Finnigan MAT 95XL, колонка DB-5MS диаметром 0,18 мм, толщина фазы 0,18 мкм, длина колонки 30 м [7, 34].

Оценку репродуктивной функции ветеранов проводили на основе оценки состояния здоровья их детей по данным, полученным в ходе эпидемиологического обследования. Для анализа структуры заболеваемости детей выявленный широкий спектр детской патологии был разбит на 6 классов: врожденные уродства, врожденные аномалии, соматическая патология, патология психической сферы, задержка развития, выкидыши и мертворождения. Эта часть исследования выполнена совместно с И.А. Касьян и Н.В. Умновой.

При статистическом анализе данных использовали методы параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической статистики (точный критерий Фишера, критерий хи-квадрат), что определялось характером распределения исследованных параметров. Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов программ STATISTICA for Windows, version 5.5a (StatSoft, USA) и MicroSoft EXCELL 2000 (MicroSoft, USA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Факт экспозиции вьетнамских ветеранов ОА устанавливался а posteriori по результатам анализа документации (военной, медицинской), информации Ассоциации ветеранов войны и данных многопрофильного эпидемиологического обследования. Для верификации заключения об экспозиции ветеранов ОА, а также для количественной оценки содержания в организме обследованных полихлорированных дибензодиоксинов и дибензофуранов (ПХДД/ПХДФ) было проведено определение этих ксенобиотиков в крови пациентов. Результаты определения ПХДД/ПХДФ в объединенных пробах цельной крови ветеранов представлены в табл. 1.

Выполненные химиико-аналити-

ческие исследования показали, что в крови НЭ ветеранов ПХДД/ПХДФ присутствуют в следовых количествах — 1,66 пг ДЭ/г липидов крови. У ветеранов, подвергшихся воздействию ОА, диоксины присутствуют в высокой концентрации — 807,2 пг ДЭ/г липидов крови, причем, основным конгенером является 2,3,7,8-ТХДД. Клиническое обследование ветеранов предполагало антропометрию и осмотр пациентов врачами-специалистами. В табл. 2 представлены результаты антропометрического обследования.

Сравнительный анализ антропометрических параметров Э и НЭ ветеранов показал, что эти группы пациентов достоверно различаются по ряду показателей. Так, установлено, что при одинаковом росте масса тела Э и НЭ (57.1 кг и 55 кг соответственно) и весо-ростовой индекс Кетле (355.5 г/см и 342.9 г/см), а также основной обмен (2840 ккал и 2736 ккал) достоверно выше у Э, чем у НЭ ветеранов. Вместе с тем, оценка мышечной системы по критериям динамометрии кистей рук достоверных различий не выявила. Измерение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и сравнение полученных показателей с должными величинами (ДЖЕЛ) выявили достоверно большее отклонение (ДЖЕЛ-ЖЕЛ) у Э, чем у НЭ ветеранов -183 мл (6.4%) и 74 (2.7%), соответственно. При этом параметры окружности грудной клетки в покое, на максимальном вдохе и при полном выдохе у Э пациентов были достоверно выше, чем у НЭ. Определенный интерес представляют данные сравнения относительного коэффициента дыхания (Кдых), который характеризует кислородное обеспечение организма. Установлено, что у Э ветеранов Кдых достоверно ниже, чем у НЭ (46.5 и 48.4 мл/кг, соответственно).

Величины должного относительного коэффициента дыхания (ДКдых) в обследованных группах пациентов были равными (49.7 мл/кг), а разность (ДКдых — Кдых) у Э ветеранов была в 2.5 раза больше, чем в группе НЭ (3.2 и 1.3 мл/кг). Измерение артериального давления в группах Э и НЭ ветеранов выявило достоверные различия величин пульсового давления (ПД) в покое (49.8 и 55.4 мм.рт.ст, соответственно) и после тестовой физической нагрузки (55.6 и 61.1

**Содержание ПХДД/ПХДФ в крови неэкспонированных (НЭ)  
и экспонированных (Э) "Оранжевым агентом" ветеранов**

Наименование конгенера	Концентрация ПХДД/ПХДФ в крови НЭ ветеранов (пг/г крови)	Концентрация ПХДД/ПХДФ в крови Э ветеранов (пг/г крови)
2,3,7,8-ТХДД	<0.02	2.73
1,2,3,7,8-ПеХДД	<0.05	<0.05
1,2,3,4,7,8-ГкХДД	<0.1	<0.1
1,2,3,6,7,8-ГкХДД	<0.1	<0.1
1,2,3,7,8,9-ГкХДД	<0.1	<0.1
1,2,3,4,6,7,8-ГпХДД	<0.2	<0.2
ОХДД	3.77	4.44
2,3,7,8-ТХДФ	<0.02	0.08
1,2,3,7,8-ПеХДФ	<0.05	<0.05
2,3,4,7,8-ПеХДФ	<0.1	<0.1
1,2,3,4,7,8-ГкХДФ	<0.1	<0.1
1,2,3,6,7,8-ГкХДФ	<0.1	<0.1
1,2,3,7,8,9-ГкХДФ	<0.1	<0.1
2,3,4,6,7,8-ГкХДФ	<0.1	<0.1
1,2,3,4,6,7,8-ГпХДФ	0.188	<0.2
1,2,3,4,7,8,9-ГпХДФ	<0.2	<0.2
ОХДФ	<1	1.56
Диоксиновый эквивалент (ДЭ) ПХДД/ПХДФ (пг/г крови)	0.00565	2.7444
Диоксиновый эквивалент (ДЭ) ПХДД/ПХДФ (пг/г липидов крови)	1.66	807.2

мм.рт.ст). Также было установлено, что по критерию реконструированного среднего возраста средняя продолжительность жизни неэкспонированных ветеранов составила 69.2 года, а экспонированных — 64.1 года. Таким образом, сокращение продолжительности жизни ветеранов, перенесших воздействие ОА, составило 5.1 года (или 1.7 года на каждые 10 лет из 30 лет послевоенной жизни) по сравнению с неэкспонированными пациентами.

Анализ результатов клинического обследования вьетнамских ветеранов войны врачами-специалистами (терапевт, невропатолог, дерма-

толог, хирург, оториноларинголог) позволил составить репрезентативный перечень симптомов, характеризующий состояние всех систем органов человека 560 признаками. На следующем этапе исследования было необходимо разработать способ оценки составленного репрезентативного перечня симптомов с целью выявления неблагоприятного влияния на здоровье человека диоксинсодержащих экотоксикантов. Основным смыслом такого способа должен был состоять в сравнительной оценке здоровья двух однородных групп вьетнамских ветеранов войны, различающихся между со-

бой только фактом контакта с ОА в анамнезе. Разработанный способ сравнительной оценки здоровья, названный нами симптомологической экспертизой, состоял в расчете частот встречаемости признаков в группах неэкспонированных и экспонированных ОА пациентов, а также в последующем сравнении этих частот с использованием точного критерия Фишера для выявления статистически достоверных отличий. Было установлено, что 165 признаков имеют статистически достоверные различия частот встречаемости в группах Э и НЭ ветеранов. В табл. 3 представлены некото-

**Результаты  
антропометрического обследования неэкспонированных (НЭ) и экспонированных (Э)  
Оранжевым агентом ветеранов**

Измеряемый или расчетный показатель	Результат измерения (M±m) или расчета	
	Группа НЭ ветеранов (n=191)	Группа Э ветеранов (n=131)
Масса тела (кг)	55,0±0,57	57,1±0,68 *
Рост стоя (см)	160,4±0,4	160,6±0,48
Вес-ростовой индекс Кетле (I <sub>K</sub> ) г/см	342,9	355,5 *
Сила правой руки (f <sub>прав.</sub> ) (кгс)	31,07±0,68	31,31±0,60
Сила левой руки (f <sub>лев.</sub> ) (кгс)	28,9±0,82	28,60±0,65
Жизненная емкость легких (ЖЕЛ)(мл)	2661±41	2657±48
Должная жизненная емкость легких (ДЖЕЛ), (мл)	2736	2840 *
ДЖЕЛ — ЖЕЛ (мл, %)	74 (2,7%)	183 (6,4%) *
Основной обмен (ОО) (ккал)	1189,4	1234,8 *
Относительный коэффициент дыхания (K <sub>дых.</sub> ) (мл/кг)	48,4	46,5 *
Должный относительный коэффициент дыхания (ДК <sub>дых.</sub> ) (мл/кг)	49,7	49,7
ДК <sub>дых.</sub> — K <sub>дых.</sub> (мл/кг)	1,3	3,2
Окружность грудной клетки в покое (L <sub>покой</sub> ) (см)	84,4±0,37	85,7±0,47 *
Окружность грудной клетки на максимальном выдохе (L <sub>вдох</sub> ) (см)	87,3±0,36	88,7±0,48 *
Окружность грудной клетки при полном выдохе (L <sub>выдох</sub> ) (см)	82,2±0,37	83,5±0,46 *
Частота сердечных сокращений в покое (ЧССпокой) (уд/мин)	76,9±0,86	75,5±0,9
Артериальное давление систолическое в покое (мм.рт.ст.)	135,1±2,0	130,5±2,0
Артериальное давление диастолическое в покое (мм.рт.ст.)	79,7±0,9	80,7±1,0
Пульсовое давление в покое (ПДпокой) (мм рт.ст.)	55,4±1,4	49,8±1,5 *
Частота сердечных сокращений после нагрузки (ЧССнагр) (уд/мин)	89,7±0,97	88,6±0,99
Артериальное давление систолическое после нагрузки (мм.рт.ст.)	141,2±2,2	136,1±2,2
Артериальное давление диастолическое после нагрузки (мм.рт.ст.)	80,1±0,9	80,5±1,0
Пульсовое давление после нагрузки (ПДнагр.), (мм рт.ст.)	61,1±1,6	55,6±1,6 *

Примечание: \* p < 0,05 по сравнению с группой НЭ

**Некоторые результаты клинического обследования неэкспонированных (НЭ) и экспонированных (Э) ОА  
вьетнамских ветеранов войны**

Название симптома	Количество случаев наблюдения симптома в группе НЭ ветеранов (N=191)		Количество случаев наблюдения симптома в группе Э ветеранов (N=131)		Точный критерий Фишера Р
	n	%	n	%	
Самочувствие неудовлетворительное	62	32,4	59	45	0,01
Быстрая утомляемость	70	36,6	67	51,1	0,006
Ощущение нехватки воздуха	35	18,3	39	29,8	0,01
Боли в грудной клетке при кашле	15	7,8	29	22,1	0,0003
Аппетит пониженный	35	18,3	39	29,8	0,01
Непереносимость жирной пищи	58	30,4	61	46,6	0,002
Запоры	51	26,7	54	41,2	0,004
Дегтеобразный стул	27	14,1	33	25,2	0,009
Боли в суставах	84	44	77	58,8	0,006
Питириаз	3	1,6	13	9,9	0,0009
Петехии на коже	26	13,6	29	22,1	0,03
Парадонтоз	152	79,6	116	88,5	0,02
Крупные суставы болезненные	58	30,3	64	48,9	0,0006
Пульс ослабленного наполнения a.femoralis	61	31,9	70	53,4	0,0001
Пульс ослабленного наполнения a.dorsalis pedis	85	44,5	81	61,8	0,001
Гиперкератоз кожи голеней и стоп	19	10	39	29,7	0,00001
Перкуторно в легких тимпанит	20	10,5	24	18,3	0,03
Боли в эпигастрии	87	45,6	81	61,8	0,002
Боли в мезогастррии	49	25,7	57	43,5	0,0006
Боли в гипогастррии	35	18,3	43	32,8	0,002
Боли в правом подреберьи	78	40,8	77	58,8	0,001
Боли в левом подреберьи	24	12,6	30	22,9	0,01
Положительный симптом Пастернацкого	49	25,7	48	36,6	0,02
Отсутствие бодрости, энергии	44	23	57	43,5	0,0001
Кошмарные сновидения	54	28,3	55	41,9	0,007
Вспыльчивость	93	48,7	78	59,5	0,03
Нарушения половой функции	134	70,2	109	83,2	0,005
Головная боль	110	57,6	101	77,1	0,0002
Тошнота	29	15,2	40	30,5	0,0009
Головокружение	84	43,9	78	59,5	0,004
Рвота	18	9,4	30	22,9	0,0008
Нарушения сна	66	34,1	65	49,6	0,004

**Некоторые результаты клинического обследования неэкспонированных (НЭ) и экспонированных (Э) ОА вьетнамских ветеранов войны**

Название симптома	Количество случаев наблюдения симптома в группе НЭ ветеранов (N=191)		Количество случаев наблюдения симптома в группе Э ветеранов (N=131)		Точный критерий Фишера Р
	n	%	n	%	
Ухудшение зрения	141	73,8	108	82,4	0,04
Боли в грудном отделе позвоночника	20	10,5	25	19,1	0,02
Боли в пояснице	90	47,1	77	58,8	0,02
Затруднения движения ногами	20	10,4	33	25,2	0,0001
Нарушения слуха	33	17,3	39	29,8	0,006
Слизистая полости рта атрофирована	37	19,4	37	28,2	0,04
Носовое дыхание затруднено	30	15,7	37	28,2	0,005
Обоняние нарушено	19	9,9	24	18,3	0,02
Слизистая полости носа атрофирована	24	12,6	39	29,8	1E-05
Перенесенные хирургические операции	67	35,1	65	49,6	0,006
Перенесенные операции на ЖКТ	4	2,1	19	14,5	1E-05
Высыпания на коже	53	27,7	56	42,7	0,003
Кожные заболевания в анамнезе	48	25,1	54	41,2	0,001

рые итоги проведенной симптомо-логической экспертизы.

На следующем этапе исследования была проведена сравнительная оценка состояния различных систем органов человека (сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, нервной, мочеполовой, репродуктивной). Выполненный системный анализ данных симптомо-логической экспертизы состоял из отбора признаков, характеризующих ту или иную систему органов, и последующей их сравнительной оценки в группах Э и НЭ ветеранов. Результаты осуществленного системного анализа представлены на рис. 1 – 7 и в табл. 4.

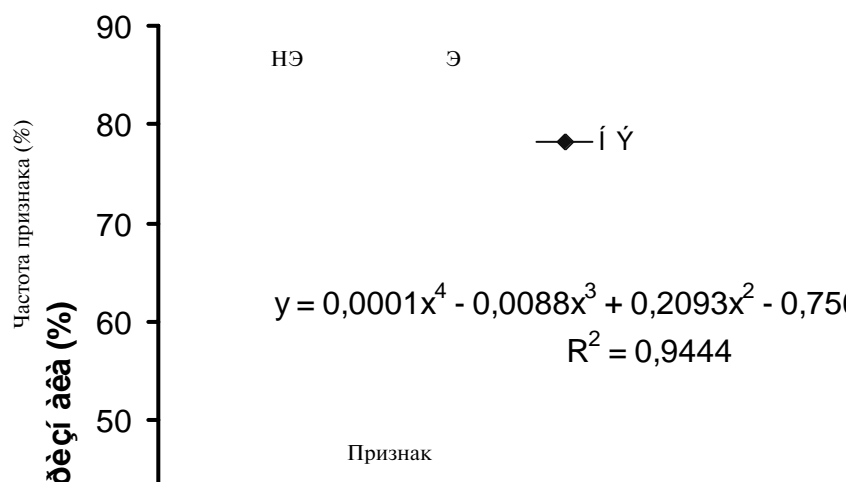
Сердечно-сосудистая система. В большинстве научных публикаций было показано, что ПХДД не вызывают кардиоваскулярных эффектов у человека [13, 17, 20, 37, 39]. Вместе с тем, в настоящее время показано, что воздействие Д вызывает достоверное увеличение смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы [15,16,22]. Многолетние наблюдения когорты лиц, экспонированных хлоракногенными дозами Д, установили, что в отдаленный период первичные функциональные кардиоваскулярные нарушения

трансформируются в сосудистые заболевания сердца и мозга [3].

Итоги сравнения результатов клинического обследования сердечно-сосудистой системы НЭ и Э ветеранов представлены на рис. 1 в виде графика сортированных по возрастанию частот встречаемости симптомов в группе НЭ и графика соответствующих им частот в группе Э.

На рисунке также приведены тренды и уравнения полиномов ап-

проксимации графиков частот признаков и величины достоверности аппроксимации (R<sup>2</sup>). Анализ полученных данных показал, что у ветеранов, перенесших воздействие ОА, состояние сердечно-сосудистой системы достоверно хуже, чем у НЭ пациентов, и характеризуется более частыми признаками патологии сердца, периферических сосудов, капиллярного русла и нарушений мозгового кровообращения.



**Рисунок 1.** Итоги сравнения результатов клинического обследования сердечно-сосудистой системы неэкспонированных (НЭ) и экспонированных (Э) ОА ветеранов. y – уравнения полиномов аппроксимации соответствующих графиков частот признаков; R<sup>2</sup> – величина достоверности аппроксимации.



Дыхательная система. Информация относительно воздействия Д на дыхательную систему человека ограничена. Существующие научные данные свидетельствуют, что острая экспозиция высоких концентраций ПХДД может вызывать быстро проходящие эффекты, в основном, в виде реакций раздражения верхних дыхательных путей [23,37]. В отдаленный после интоксикации период связь между легочной патологией и концентрацией в крови ТХДД установлена не была [13, 37, 39]. В большинстве работ, посвященных этой проблеме, авторы приходят к заключению, что дыхательная система не является мишенью токсического воздействия Д [13, 37].

Клиническое обследование дыхательной системы ветеранов уста-

новило, что состояние её также достоверно хуже у пациентов, перенесших воздействие диоксинсодержащих фитотоксикантов. Состояние дыхательной системы Э ветеранов характеризуется достоверно более частыми признаками патологии верхних дыхательных путей, поражения бронхов, легочной ткани и недостаточности функций внешнего дыхания. На рис. 2 представлены результаты сравнительного анализа состояния дыхательной системы Э и НЭ ветеранов.

Пищеварительная система. В ранних работах, посвященных изучению влияния Д на человека, было показано, что экспозиция ТХДД приводит к значительному увеличению частоты язвенной болезни [17, 36]. В более поздних работах эти дан-

ные не получили подтверждения [13, 37]. Гепатотоксические эффекты Д проявлялись транзиторными биохимическими изменениями (повышение активности трансаминаз, гамма-глутаматтрансферазы, нарушениями метаболизма липидов) [13, 37].

Клиническая оценка пищеварительной системы ветеранов показала, что состояние этой системы органов также достоверно хуже у пациентов, перенесших воздействие диоксинсодержащих фитотоксикантов. Состояние пищеварительной системы Э ветеранов характеризуется достоверно более частыми признаками патологии всех ее отделов: ротовой полости, пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки, печени и желчных путей, а также поджелудочной железы. На рис. 3 представлены результаты сравнительного анализа состояния пищеварительной системы Э и НЭ ветеранов.

Нервная система. В большинстве научных публикаций, посвященных изучению медицинских последствий воздействия диоксина, было показано, что ПХДД вызывают разнообразные стойкие субъективные и объективные неврологические расстройства (нарушения сна, эмоциональной сферы, различные расстройства психики, периферические полиневропатии, энцефалопатии и др.) [1, 13, 14, 37, 24].

Сравнительный анализ результатов клинической оценки нервной системы вьетнамских ветеранов войны показал, что состояние этой системы органов также достоверно хуже у пациентов, перенесших воздействие диоксинсодержащих фитотоксикантов. Состояние нервной системы Э ветеранов характеризуется достоверно более частыми признаками центральных и периферических неврологических нарушений, психических расстройств, а также нарушений всех органов чувств. На рис. 4 представлены результаты сравнительного анализа состояния нервной системы Э и НЭ ветеранов.

Мочеполовая система. В большинстве работ было показано, что мочеполовая система не является мишенью токсического действия Д [13, 37].

Клиническая оценка мочеполовой системы ветеранов показала, что её состояние также достоверно хуже у пациентов, перенесших воздей-

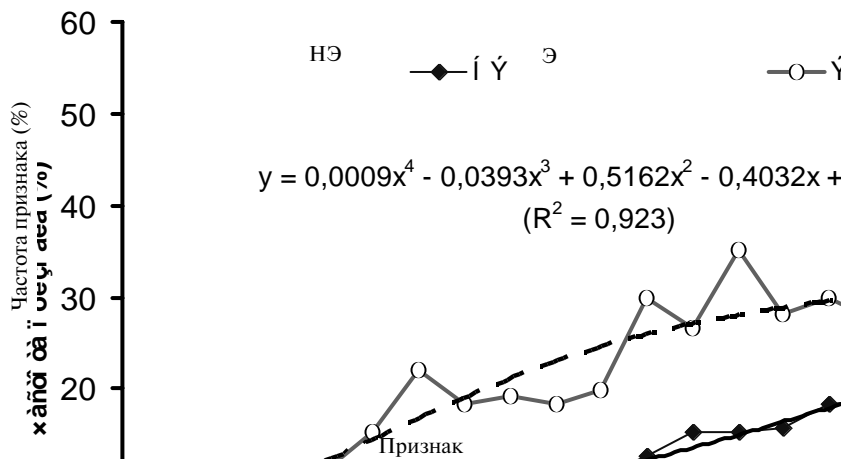


Рисунок 2. Итоги сравнения результатов клинического обследования дыхательной системы неэкспонированных (НЭ) и экспонированных (Э) ОА ветеранов.

y — уравнения полиномов аппроксимации соответствующих графиков частот признаков;  $R^2$  — величина достоверности аппроксимации.

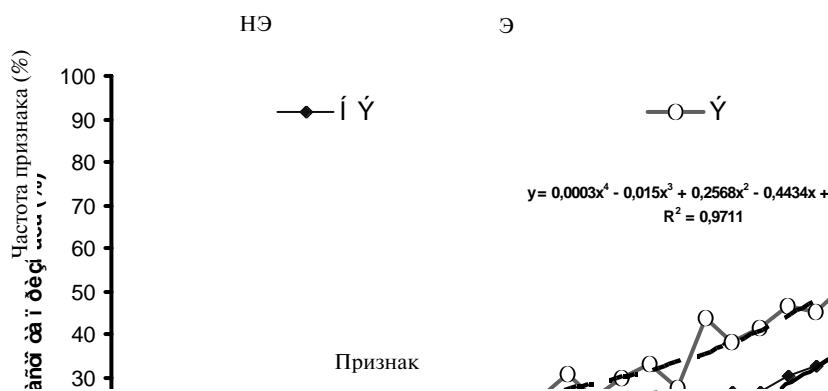


Рисунок 3. Итоги сравнения результатов клинического обследования пищеварительной системы неэкспонированных (НЭ) и экспонированных (Э) ОА ветеранов.

y — уравнения полиномов аппроксимации соответствующих графиков частот признаков;  $R^2$  — величина достоверности аппроксимации.

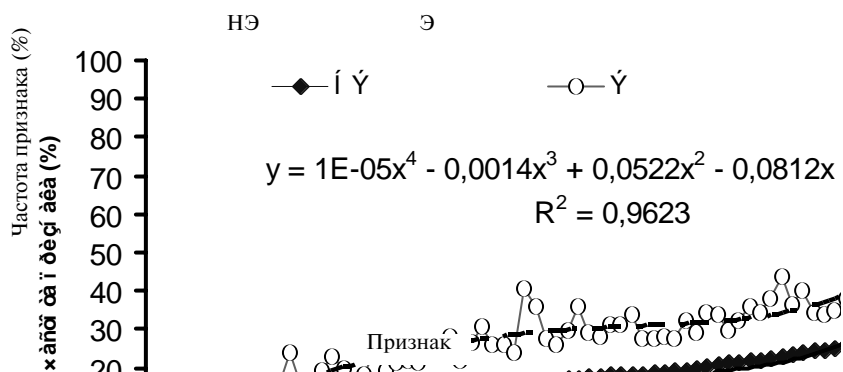
ствии ОА. Состояние мочеполовой системы Э ветеранов характеризуется достоверно более частыми признаками почечной патологии, нарушений мочеотделения, а также половых расстройств. На рис. 5 представлены результаты сравнительного анализа состояния мочеполовой системы Э и НЭ ветеранов.

Костно-мышечная система. Результаты ряда исследований показали, что ТХДД вызывал появление жалоб на артралгию [25, 26] и мышечные боли в ногах и спине [33]. Считают, что костно-мышечная система не является мишенью токсического действия Д [13, 37].

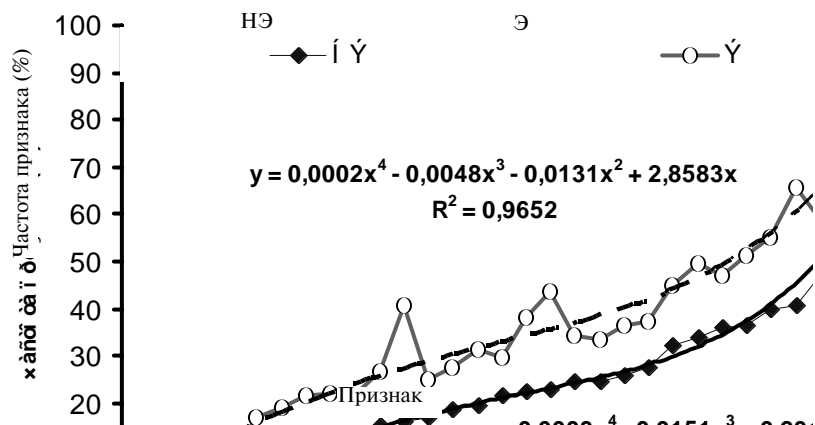
Сравнительный анализ результатов клинической оценки костно-мышечной системы вьетнамских ветеранов войны показал, что её состояние также достоверно хуже у пациентов, перенесших воздействие диоксинсодержащих фитотоксикантов, у Э ветеранов характеризуется достоверно более частыми признаками нарушений во всех отделах позвоночника, а также крупных и мелких суставов конечностей. На рис. 6 представлены результаты сравнительного анализа состояния костно-мышечной системы Э и НЭ ветеранов.

Репродуктивная система. Существует ограниченное количество работ, посвященных оценке состояния репродуктивной системы человека. В большинстве этих работ исследовалось влияние ТХДД на функции половых желез (продукция половых клеток, гормонов и пр.) [13, 37]. Установлено, что экспозиция диоксинами отцов в меньшей степени влияет на качество потомства, чем экспозиция матерей [11, 31, 40].

Для оценки репродуктивной функции обследованных вьетнамских военнослужащих было проанализировано состояние здоровья их потомства по данным, полученным в ходе эпидемиологического обследования ветеранов. Сравнительная оценка состояния здоровья 733 детей НЭ ветеранов и 442 детей Э пациентов выявила достоверно более высокую заболеваемость потомства Э ветеранов. Экспозиция во время войны диоксинсодержащими фитотоксикантами отцов обусловила достоверно более частое формирование у детей различных видов нарушений — врожденные уродства, врожденные аномалии, соматическая па-

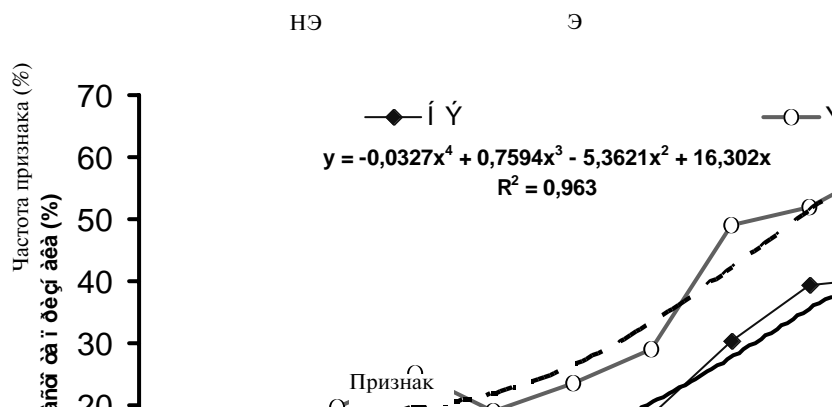


**Рисунок 4.** Итоги сравнения результатов клинического обследования нервной системы неэкспонированных (НЭ) и экспонированных (Э) ОА ветеранов.  $y$  — уравнения полиномов аппроксимации соответствующих графиков частот признаков;  $R^2$  — величина достоверности аппроксимации.



**Рисунок 5.** Итоги сравнения результатов клинического обследования мочеполовой системы неэкспонированных (НЭ) и экспонированных (Э) ОА ветеранов.

$y$  — уравнения полиномов аппроксимации соответствующих графиков частот признаков;  $R^2$  — величина достоверности аппроксимации.



**Рисунок 6.** Итоги сравнения результатов клинического обследования костно-мышечной системы неэкспонированных (НЭ) и экспонированных (Э) ОА ветеранов.

$y$  — уравнения полиномов аппроксимации соответствующих графиков частот признаков;  $R^2$  — величина достоверности аппроксимации.

тология, патология психической сферы, задержка развития, выкидыши и мертворождения. Состояние репродуктивной функции достоверно хуже у пациентов, перенесших воздействие ОА. В табл. 4 и на рис. 7 представлены результаты сравнительного анализа заболеваемости потомства Э и НЭ ветеранов.

Таким образом, представленные результаты показывают, что сформулированная нами методология выявления неблагоприятного влияния диоксида на здоровье человека и разработанный способ симптомологической экспертизы позволили достичь цели данного исследования. Проведенный сравнительный анализ частот встречаемости признаков у ветеранов различных по уровню экспозиции групп доказал наличие достоверных отличий в состоянии здоровья экспонированных и неэкспонированных диоксинсодержащими фитотоксикантами ветеранов, проявляющихся в нарушениях функционирования сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, нервной, мочевыделительной, костно-мышечной и репродуктивной систем организма человека, достоверными различиями антропометрических показателей и сокращением продолжительности жизни на 5.1 года (1.7 года на каждые 10 лет из 30 лет послевоенной жизни) по



**Рисунок 7.** Структура заболеваемости детей неэкспонированных (НЭ) и экспонированных (Э) ОА ветеранов (различия частот патологий статистически достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой НЭ).

сравнению с неэкспонированными пациентами.

Накопленный международный опыт и выполненный нами сравнительный анализ результатов оценки состояния здоровья людей, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию диоксинсодержащего фитотоксиканта "Оранжевый агент", позволили выявить пантропное действие диоксинов на человека. Пантропность действия диоксинов

на человека проявляется формированием стойких (функциональных, обменных, органических, в т.ч. неопластических) нарушений всех систем организма человека (рис.8).

Разработанные нами научные представления о формировании патологического процесса интоксикации человека диоксинами ("теория биологического усиления первичного действия диоксинов или гиперпластическая теория), а также резуль-

Таблица 4

**Результаты сравнения заболеваемости детей неэкспонированных (НЭ) и экспонированных (Э) ОА вьетнамских ветеранов войны**

Вид патологии	Количество случаев патологии в группе детей НЭ ветеранов (N=733)		Количество случаев патологии в группе детей Э ветеранов (N=442)		Критерий хи-квадрат, p
	n	%	n	%	
Врожденные уродства	3	0,41	13	2,94	0,0003
Врожденные аномалии	10	1,36	29	6,56	0,0000
Соматическая патология	67	9,14	83	18,78	0,0000
Патология психической сферы	10	1,36	15	3,39	0,01
Задержка развития	6	0,82	10	2,26	0,03
Выкидыши и мертворождения	39	5,32	60	13,57	0,0000
Общее количество больных детей в группе	135	18,4	172	38,9	0,0000

\* Термин "пантропное действие" диоксида на организм человека предложен профессором Проданчуком Н.Г. при обсуждении этих материалов на VI международной научно-практической конференции "Актуальные проблемы токсикологии. Безопасность жизнедеятельности человека" (Киев, 2005). На наш взгляд, термин "пантропное действие" более точно отражает особенности действия диоксинов на организм человека, чем использовавшееся нами ранее понятие "политропное действие".



**Рисунок 8.** Пантропное действие диоксинов на организм человека

возникающую патологию индивидуальных особенностей организма человека по механизму "locus minoris resistentia".

Выявленный новый вид патологии определен нами как "диоксиновая болезнь".

Апробация результатов исследования показала возможность адекватно решать научно-практические задачи здравоохранения. В частности, результаты позволили обосновать и разработать: классификацию отдаленных медицинских последствий воздействия диоксинсодержащими экотоксикантами; методологию категорирования экспонированного диоксинсодержащими экотоксикантами населения по уровню потери здоровья; требования к комплексам лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий для населения с отдаленными медицинскими последствиями поражения диоксидами; организационные принципы формирования системы медико-социальной экспертизы и реабилитации населения, подвергнутого воздействию диоксидами.

Нарушения здоровья, выявленные в субпопуляциях населения Вьетнама, идентифицированные как "диоксиновая болезнь", в совокупности с установленной причинно-следственной связью с острым поражением диоксинсодержащим фитотоксикантом либо с хроническим воздействием в результате проживания на загрязненной территории следует рассматривать в качестве достоверной иллюстрации чрезвычайной опасности экотоксикантов для живущего и последующих поколений.

таты эпидемиологического, поликлинического и клиничко-лабораторного обследования вьетнамского населения убедительно свидетельствуют о существовании нового вида патологии, который характеризуется феноменом "ускоренного старения"; чрезвычайно широким спектром нозологических форм заболеваний практически всех органов и систем организма человека; стойкими и раз-

нообразными органическими, функциональными и обменными нарушениями; модулирующим влиянием на течение заболевания "сценария" интоксикации (временные, количественные, качественные особенности конкретного варианта экспозиции, комбинированное и сочетанное действие с химическими и нехимическими факторами внешней среды); модифицирующим влиянием на

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Амирова З.К., Круглов Э.А.* Ситуация с диоксидами в РБ. — Уфа: Реактив, 1998. — 115с.
2. *Антонюк В.В.* Разработка алгоритма медико-статистического сопровождения комплексных исследований отдаленных медицинских последствий воздействия диоксинсодержащих гербицидов. Автореф. дисс... к.м.н. — Москва, 1995. — 24 с.
3. *Башарова Г.Р.* Диоксины как фактор риска патологии системы кровообращения // Диоксины и родственные соединения: экологические проблемы, методы контроля. — Уфа, 2001. — С.239-242.
4. *Голиков С.Н., Румак В.С., Софронов Г.А., Умнова Н.В.* Отдаленные эколого-генетические последствия воздействия диоксинсодержащими экотоксикантами // Вестник РАМН. — 1998. — №1. — С. 42-50.
5. *Епифанцев А.В., Софронов Г.А., Румак В.С.* Отдаленные медицинские последствия поражения диоксином: клинические проявления // Медицинский академический журнал. — 2002. — №2. — С.69-82.
6. *Епифанцев А.В., Софронов Г.А., Румак В.С., Нго Тхань Нам.* Диоксиновая патология. Клинические проявления и основы патогенеза // Диоксины суперэкотоксиканты XXI века. Отдаленные последствия применения "Оранжевого Агента"/диоксины армией США во Вьетнаме (проблемы общей и тропической экотоксикологии). Информационный выпуск №8. — М: ВИНТИ, 2003. — С. 48-84.
7. *Епифанцев А.В.* Неблагоприятное воздействие экологических факторов различной природы: технология выявления и оценки медицинских эффектов // II Съезд токсикологов России. Тезисы докладов. — М., 2003 — С. 99-101.
8. *Епифанцев А.В.* К вопросу о патогенезе интоксикации человека диоксидами: теория биологического усиления первичного действия диоксинов. /Там же. — С. 95-98.
9. *Епифанцев А.В.* Отдаленные медицинские последствия воздействия диоксинсодержащих экотоксикантов: диоксиновая болезнь. Там же. — С.98-99.
10. *Румак В.С.* Медико-биологические основы оценки отдаленных медицин-

- нских последствий применения в военных целях фитотоксикантов, содержащих ТХДД (на примере применения Оранжевого агента в ходе операции Ranch Hand). Автореф. дисс... д.м.н. — Л., 1993. — 50 с.
11. Румак В.С., Позняков С.П., Умнова Н.В., Антонюк В.В., Софронов Г.А., Соколов В.Е. Основы медико-биологической оценки опасности диоксинов /Диоксины — супертоксиканты XXI века. Медико-биологические проблемы. Информ. вып. №4. — М.: "ВИНИТИ", 1998. — 111 с.
  12. Соифер В.С., Соболева Е.И., Бродский Е.С., Ключев Н.А. Подготовка проб для определения полихлорированных дибензо-р-диоксинов и дибензофуранов в объектах окружающей среды с использованием модифицированной угольной колонки // Журнал аналит.химии. — 1995. — Т.50, №3. — С.261-266.
  13. Софронов Г.А., В.С. Румак, С.П. Позняков, Н.В. Умнова, В.В. Антонюк. Медико-биологические последствия химической войны США во Вьетнаме (выявление, характеристика и идентификация эффектов). — М.: Наука, 2001. — 186 с.
  14. Софронов Г.А., Румак В.С., Позняков С.П. Прогнозирование индивидуальной и популяционной опасности экотоксикантов — медико-биологическая проблема XXI века. // Вестн. РВМедА. — 2000. — 2 (4). — С. 8-17.
  15. Софронов Г.А., Румак В.С., Позняков С.П., Умнова Н.В., Крылова Т.Г. Диоксины и безопасность жизнедеятельности человека //Вестник СпБО РАЕН. — 1999. — Т.3, №1. — С. 55-71.
  16. Софронов Г.А., Румак В.С., Епифанцев А.В. Экотоксиканты и здоровье населения// Вестник РАМН. — 2002. — №11. — С.24-28.
  17. Умнова Н.В. Эколого-генетические последствия экспозиции диоксино-содержащими экотоксикантами. Автореф. дисс... докт. биол. наук. — С-Пб.: ВМА, 1997. — 49 с.
  18. Adams E. M. et al. Investigation of different chlorinated phenols. // Ind. Med. — 1941. — Vol.10. — P.1-8.
  19. Air Force health study: An epidemiological investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides. Brooks Air Force Base, TX: U.S. Air Force, 1991. — 475p.
  20. Basharova G., Podrez Z., Karamova L., Pyanova F. Neuropathology of workers exposed to dioxin // Organohalogen Compounds. — 1997. — Vol.34. — P.444-446.
  21. Bertazzi P.A., Zocchetti C., Pesatori A.C. et al. Mortality in area contaminated by TCDD following an industrial incident // Med. Lav. — 1989. — Vol.80. — P. 316-329.
  22. Bertazzi P.A., Zocchetti C., Pesatori A.C. et al. Ten-year mortality study of the population involved in the Seveso incident in 1976 // Am. J. Epidemiol. — 1989. — Vol.129. — P.1187-1200.
  23. Bond G.G., Ott M.G., Brenner F.E. et al. Medical and morbidity surveillance finding among employees potentially exposed to TCDD // Br. J. Ind. Med. — 1983. — Vol.40. — P.318-324.
  24. Bovey R. W., Young A. L. The science of 2,4,5-T and associated phenoxyherbicides. — N.Y., 1980. — 175p.;
  25. Buckingham W. A. Operation Ranch Hand. — Washington, 1982. — 384 p.
  26. Dioxin: toxicological and chemical aspects. — N.Y., 1978. — Vol.1. — 188p.;
  27. Dioxins. Sources, exposure, transport and control. — Ohio, 1980. — Vol.1, 2. — 314p.
  28. Epifantsev A.V. Pathogenesis of dioxins intoxication in humans: The theory of biological intensification of primary dioxin activity./ International World Ecologic Forum Environment and Human Health. — Saint-Petersburg, 2003. — P.580-582.
  29. Epifantsev A.V., Markizova N.F., Pchelina I.Y. Theoretical Bases of the Dioxins Human Intoxication Treatment/ 36-th World Congress on Military Medicine — 05-11.06.2005, Russia, Saint-Petersburg.
  30. Epifantsev A.V., Markizova N.F., Pchelina I.Y. The Long-Term Health Consequences of Agent Orange Exposure. /Ybid.
  31. Epifantsev A.V., The general theory of dioxins and related compounds intoxication pathogenesis in humans// Recent Advances in the Environmental Toxicology and Health Effects of PCBs. Emphasis on the latest advances and the perspective of Central and Eastern Europe./The second PCB Workshop, Book of abstracts. — Brno, 2002. — P.103.
  32. Flesch-Janys D., Berger J., Gurn p. et al. Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in cohort of workers from a herbicide-producing plant in Hamburg, Federal Republic of Germany // Am. J. Epidemiol. — 1995. — Vol.142. — P.1165-1175.
  33. Goldman P.J. Severest acute chloracne. A mass poisoning by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin // Hautarzt.-1973. — Vol.24. — P.149-152.
  34. Herbicides and delolians in war: the long-term effects on man and nature.- Hanoi, 1983. — 351 p.
  35. Kimbrought R.D., Carter C.D., Liddle J.A. et al. Epidemiology and pathology of a tetrachlorodibenzodioxin poisoning episode // Arc. Environ. Health. — 1977. — P.77-85.
  36. Kimbrought R.D., Houk V.N. Effects of chlorinated dibenzodioxins/SCS Symposium Series. — 1987. — Vol. 338.—P.68-79.
  37. IARC monographs of the evaluation of carcinogenic risk to humans. — Lion, 1997. — Vol.69.
  38. National Academy of Science Committee on the effects of herbicides in Vietnam. — Washington, 1974. — 256 p.
  39. Neubert D., Neubert R., Brambilla P., Mocarelli P. Effects of dioxins in humans and correlation with animal data. //Organohal. Comp. — 1999. — Vol. 42. — P. 205-212.
  40. Oumnova N., Roumak V. Ecogenetic consequences of the Agent Orange and dioxin-containing ecotoxicological factor exposure //Organohalogen Compounds. — 1998. — Vol.38. — P. 341-344.
  41. Pazderova-Vejlupkova J., Lukas E., Nemcova M. et al. The development and prognosis of chronic intoxication by tetrachlorodibenzo-p-dioxin in men // Arch. Environ. Health. — 1981. — Vol.36, №1. — 35-11.
  42. Schechter A., Dai L.C., Thuy L.T.B. et al. Agent Orange and the Vietnamese: the persistency of elevated dioxin levels in human tissues. //Am..J. Public Health. — 1995. — Vol. 85. — P. 516-522.
  43. Schechter A., Ryan J.J. Brominated and chlorinated dioxin blood levels in a chemist 34 years after exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin and 2,3,7,8-tetrabromodibenzodioxin // Chemosphere. — 1991. — Vol.23. — P.1921-1924.
  44. Soboлева E.I., Soifer V.S., Mir-Kadirova E. Ya., Brodskii E.S, Feshin D.B. et al. New Cleanup Procedure for Determination Polychlorinated Dibenzop-Dioxins and Dibenzofurans in Lipophilic Matrices // Int. J. Environ. Anal. Chem. — 1997. — Vol.68, Iss.4. — P.511-522.
  45. Sofronov G.A., Roumak V.S., Poznyakov S.P., Krylova T.G. Dioxins and Human Safety. //Herald of RANS. — 2000. — Vol. 4. — P. 38-55.
  46. Suskind R.R., Hertzberg V.S. Human health effects of 2,4,5-T and its toxic contaminants // J. Am. Med. Assoc. — 1984. — V.251. — P.2372-2380.
  47. Toxicological Profile for Chlorinated Dibenzop-Dioxins. Draft for Public Comment (update). — U.S. Department of Health and Human Services, 1998. — 577p.
  48. UNEP (United Nations Environment Programme). POPs — Regulatory actions and guidelines concerning persistent organic pollutants./ UNEP Chemicals. UN: Geneva, 1998.- 267p.
  49. Wolfe W.H., Lathrop G.D., Albanse R.A. et al. An epidemiologic investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides and associated dioxins // Chemosphere.- 1985.- Vol.14.- P.707-716.
  50. Wolfe W.H., Michalek J.C., Miner J.C. et al. Paternal serum dioxin and reproductive outcomes among of Operation Ranch Hand // Epidemiology.— 1995.— Vol.6. — P.17-22.