# Диоксиновые поражения в дерматологии

Г.Д. СЕЛИССКИЙ[1], И.В. ХАМАГАНОВА[2], Н.И. ИЗМЕРОВА[1], Г.А. ЛЕБЕДЕВА[3], Ф.В. ЛЕПШОКОВА[1]

[1]НИИ медицины труда РАМН; [2]РГМУ; [3]Отделение медицинских осмотров по дерматовенерологии Департамента здравоохранения, Москва

## Dioxin-induced lesions in dermatology

G.D. SELISSKY[1], I.V. KHAMAGANOVA[2], N.I. IZMEROVA[1], G.A. LEBEDEVA[3], F.V. LEPSHOKOVA[1]

[1]Research Institute of Occupational Medicine, Russian Academy of Medical Sciences; [2]Russian State Medical University; [3]Division of Medical Dermatovenerological Examinations, Moscow Health Department

**Представлен анализ данных о поражении диоксинами органов и систем, в частности, кожи (специфические хлоракне, токсидермии, поздняя кожная порфирия, пигментация кожи и слизистых оболочек, злокачественные новообразования). Для выявления диоксиновых поражений использовали хроматомасс-спектрометрию и иммуноферментный анализ. Обеспечение диоксиновой экологической безопасности достигается внедрением рациональной технологии производства высокотоксичных органических хлорсоединений.**

*Ключевые слова: диоксины, диоксиновые поражения, хроматомасс-спектрометрия, иммуноферментный анализ.*

**The authors report the results of analysis of the available information about dioxin-induced lesions in various organs and their systems with special reference to the skin including specific chloracne, toxicodermitis, late cutaneous porphyria, pigmentation of skin and mucous membranes, malignant neoplasms, etc. The dioxin-induced lesions were detected using chromatography-mass spectrometry and immunoenzyme analysis. It is concluded that dioxin environmental safety can be assured by the use of the rational technologies for the production of highly toxic organochlorine compounds.**

*Key words: dioxins, dioxin-induced lesions, chromatography-mass spectrometry, immunoenzyme analysis.*

Диоксины — фундаментальный фактор техногенного антропогенного заражения природы. В последней четверти XX — начале XXI века к обширному перечню экологических бед, угрожающих цивилизации (радиоактивное заражение радионуклидами, разрушение озонового слоя планеты, парниковый эффект и др.), добавилась еще одна — отравления высокотоксичными диоксинами, которые являются универсальным клеточным ядом, вызывающим тяжелые заболевания, в ряде случаев с летальным исходом. Особая их опасность заключается в том, что они чрезвычайно устойчивы к биологическому и химическому разложению, сохраняются в окружающей среде десятки лет и беспрепятственно загрязняют почву, растения, планктон и др. Удивительна стойкость этих веществ: для их полного разложения требуются десятилетия [1—8]. Они представляют собой бесцветные кристаллы с температурой плавления 320—325 °С, содержащие латерально расположенные атомы хлора по периферии кристаллической решетки, отличающиеся высокой адгезивной способностью и растворимостью в органических растворителях, стойкостью к окислению, высокой стабильностью [2, 9, 10].

Проблема диоксиновой опасности, угрожающей цивилизации, впервые привлекла внимание широкой общественности после завершения военных действий вооруженных сил США во Вьетнаме, где хлоргербициды использовались в качестве дефолиантов для уничтожения растительности, используемой для маскировки, что привело к большим человеческим жертвам. Эта война, названная Ranch hands, использовалась как полигон для испытания химического гербицидного оружия с применением составов agent+orange, agent+green, agent+purple [10, 24]. Диоксиновая опасность и диоксины являлись предметом обсуждения на международных симпозиумах, в том числе в Вашингтоне (1971), где они были определены как суперэкотоксиканты общепланетарного масштаба [1, 8, 11, 12, 37].

Диоксинам свойственны тяжелые множественные поражения важнейших органов и систем организма, иногда с летальным исходом, и выраженными изменениями кожных покровов. Под влиянием

© Коллектив авторов, 2012

*Klin Dermatol Venerol 2012;1:79*

[1]Тел.: +7 (499) 241-7028
[2]e-mail: clinderm11@gmail.com
[3]e-mail: info@kvkd1.ru

диоксинов происходят подавление адаптивного клеточного иммунитета, снижение уровня антител, повышение уровня интерлейкинов-2, нарушение уровня содержания иммуноглобулинов и репродуктивной функции, гиперхолестеринемия. Выявлены эмбриотоксический, генотоксический, мутагенный, тератогенный эффекты, влияние на экспрессию генов на уровне ДНК, хромосомные аберрации, повышение перекисного окисления липидов, поражение печени, поджелудочной железы, сахарный диабет, высокое содержание триглицеридов и тироксина, повышение экспрессии цитохрома, β-эстрадиола гидроксилированного — маркеров канцерогенеза.

Особого внимания заслуживают выраженные, симптоматичные для диоксиновых отравлений изменения кожных покровов [7, 10, 13—19]. Характерными, типичными проявлениями диоксиновой интоксикации являются тяжелые хлоракне (хлорные угри), связанные с избирательным патогенным действием хлоридов на сально-железистый аппарат. Локализация хлоракне в отличие от вульгарных угрей — преимущественно в подмышечных областях, вокруг глаз, в области половых органов. Инфильтрат в основании этих элементов более выражен и уплотнен и имеет более интенсивный темно-красный цвет. Характерны сально-железистые кисты, метаплазии, кератинизация и некротизация эпителия сальных желез с обнаружением диоксина в элементах с помощью масс-спектрометрии. Хлоракне осложняются вторичной инфекцией. Известны случаи тяжелых сливных угрей, сопровождавшихся желтой атрофией печени у рабочих при контакте с хлорированными дифениловыми нафталинами. Хлоракне оставляют глубокие рубцы, червеобразную атрофодермию. Акнеформные элементы группируются в очаги темно-грязноватого оттенка, расположены симметрично. Типичны гиперкератотические бляшки, плоские и бородавчатые пигментированные папулы до 0,5 см в диаметре. Отмечаются также ярко-красные сосудистые плотноватые звездочки. Диоксиновым токсидермиям свойственны интенсивный зуд, дерматиты, ожоги кожи, гиперкератозы, гиперпигментация, гирсутизм, гипертрихоз. При люминесцентном освещении выявляются аспидно-серые пигментированные пораженные участки с серебристым свечением. Кожные пробы с 10% раствором продукта положительных результатов не давали, что свидетельствует об отсутствии аллергического процесса.

Хлоракне считаются манифестирующим клиническим симптомом интоксикации диоксинами. В то же время отсутствие типичных хлоракне делает маловероятной экологическую значимость диоксинов. Чаще всего множественные хлоракне проявляются в результате профессионального контакта при производстве гербицидов. Хлоракне могут быть ранним перманентным спутником-биомаркером поражений, связанных с выбросом диоксинов, и сопровождаться повышением их содержания в сыворотке крови. Это следует учитывать при своевременной ранней диагностике и профилактике отравлений диоксинами.

Типичны также некротизирующие дерматиты, экссудативная эритема, ожоги кожи, а также мейбомииты — поражения мейбомиевых желез, гипертрихоз. В результате интоксикации диоксинами развиваются эластоз, многоформная эритема.

Диоксины являются порфириногенами, провоцирующими позднюю кожную порфирию. К диоксиновым осложнениям относят болезнь Пейрони — уплотнение белковой оболочки и перегородки полового члена с деформацией их во время эрекции [5, 11, 13, 20—29, 35—37, 40—43].

Диоксиновые поражения нередко осложняются гематогенными, лимфоидными новообразованиями, раком молочной, щитовидной железы, реже — саркомами мягких тканей, злокачественными лимфомами, эндометриозом [19, 30—34, 37].

Для поражения диоксинами характерны тяжелые врожденные аномалии, пороки развития плода, акушерско-гинекологические патологии. Тяжелые последствия кумулятивного воздействия диоксинов возникают у грудных детей от вскармливания матерями, работавшими на химических предприятиях, связанных с хлорорганическими соединениями. Диоксиновые поражения становятся важнейшей проблемой охраны материнства и детства [13, 19, 38, 39].

Заболевания кожи нередко развиваются на фоне тяжелых сердечно-сосудистых висцеральных расстройств, абдоминальных симптомов и др. Диоксиновые поражения представляют собой тяжелый общетоксический синдром с выраженными кожными проявлениями и долгосрочными последствиями.

Для выявления диоксинов используются хроматомасс-спектрометрия и иммуноферментный анализ (ИФА).

Высокотоксичные, чрезвычайно опасные диоксиновые соединения приобретают все большее экологическое значение. Диоксиновые поражения продолжают наблюдаться в производственных процессах, связанных с диоксиновыми технологиями, при авариях, выбросах, утечке сырья на заводах химических удобрений, нефтехимических и полимерных предприятиях, в агрокомплексах при распылении хлорорганических пестицидов [40—44].

Серьезные экологические и санитарные проблемы возникли в последние годы в странах Африки в связи с многолетним использованием там большого количества хлорорганических пестицидов (ДДТ, линдана, гептохлора и др.) в качестве инсектофунгицидов. Однако имеются и другие источники диоксинов: они могут содержаться в хлорсодержащих полимерных отходах, изделиях из поливинилхлори-

да, не подвергающихся биологическому природному разрушению и загрязняющих природную среду. Заслуживает интереса формулировка, в которой диоксины сравнимы с «химическим СПИДом»: ПВХ+огонь= «химический СПИД»=диоксины.

Приоритетами обеспечения безопасности являются регламентирование оптимальных диоксиновых технологий; мониторинг процессов, связанных с диоксинами, внедрение специального диоксинового регистра, выявление диоксиновой патологии методами масс-спектрометрии и ИФА, ранняя диагностика вспышек специфических хлоракне; внедрение технологии утилизации (сжигания) опасных полимерных отходов, содержащих диоксины, выбросов хлорорганических пестицидов, координация профилактических мер заинтересованных служб и ведомств. Проблема безопасности диоксинов всесторонне отражена в Стокгольмской конвенции (май 2001 г.), Программе ООН, в специальной директиве Российской Федерации [1, 6, 40, 44].

Диоксиновые соединения оказались в последние годы в центре внимания международного сообщества как экологическая опасность общепланетарного масштаба. Диоксины вызывают множественные тяжелые поражения важнейших органов и систем организма, среди которых одно из ведущих мест занимают заболевания кожи, в особенности специфические хлоракне, а также токсидермии, поздняя кожная порфирия, пигментация кожи и слизистых оболочек, злокачественные новообразования. Им сопутствуют снижение адекватного иммунитета и уровня антител, повышение продукции интерлейкинов, нарушения эндокринной и репродуктивной систем с типичными долгосрочными последствиями, характеризуя их как специфический диоксиновый синдром. Множественные профессиональные токсидермии с поражением кожи и хлорными угрями наблюдаются на производствах, связанных с выбросом сырья с диоксиновой технологией на заводах химических удобрений и в процессе распыления, а также на нефтехимических и полимерных производствах при авариях.

Для выявления диоксиновых поражений используют хроматомасс-спектрометрию и ИФА. Обеспечение диоксиновой экологической безопасности достигается внедрением рациональной технологии производства высокотоксичных органических хлорсоединений, а также ранней диагностикой вспышек хлоракне.

Обеспечение экологической безопасности, связанной с диоксинами, включает регламентирование диоксиновых технологий, изомерспецифический анализ по хроматомасс-спектрометрии, масс-селективной детекции.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Федоров Л.А.* Диоксины как экологическая опасность. Ретроспективы и перспективы. М 2000.
2. *Цыплов Т.Б.* Хлорированные диоксины. Новосибирск 2001.
3. *Карамова Л.М.* Медико-биологические последствия интоксикации диоксинами. Уфа 2002.
4. *Поздняков С.П., Румак В.С.* Диоксины и здоровье человека. СПб 2006.
5. *Бабенко О.В., Кирьянов В.В.* Кожные проявления диоксиновой интоксикации. Мед помощь 2006; 2: 36—38.
6. *Равич Б.А.* Здоровье человека, населения и загрязнение окружающей среды. Гиг и сан 2009; 4: 26—28.
7. *Умнова В.Н., Жученко Д.Ю.* Медико-генетические исследования здоровья детского населения. Симпозиум императивной экологии человека XXII века: Тезисы. СПб 2005; 53—55.
8. *Tsyrlov I.* Conference Victims of agent orange dioxins in Vietnam. The expectation. Hanoi 2006; 149—155.
9. Диоксины. Российский энциклопедический словарь. Под ред. А.М. Прохорова. М 2000; 41.
10. *Jimenes B. et al.* Organohalogen compounds. Tampere 2000.
11. *Румак В.С.* Медико-биологическая характеристика последствий химической войны США во Вьетнаме. М 2008; 8: 35—43.
12. *Ketchum N.S., Michalek J.E.* Postservice mortality of Air Force veterans occupationally exposed to herbicides the Vietnam War: 20-year follow-up results. Mil Med 2005; 170: 5: 406—413.
13. *Хорошилова Л.С.* Экологическое состояние в Кузбассе и его влияние на демографию и заболеваемость населения. Кемерово 2005.
14. *Han E.H., Kim J.Y., Jeong H.G.* Effect of biochanin A on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast carcinoma cells. Arch Pharm Res 2006; 29: 7: 570—576.
15. *Podechard N., Le Ferrec E, Rebillard A et al.* NPC1 repression contributes to lipid accumulation in human macrophages exposed to environmental aryl hydrocarbons. Cardiovasc Res 2009; 82: 2: 361—370.
16. *Patrick L.* Thyroid disruption: mechanism and clinical implications in human health. Altern Med Rev 2009; 4: 4: 326—346.
17. *Fahlig F. et al.* Genetic effect of dioxins. Cairo 2001; 250.
18. *Davies R., Clothier B., Robinson S.W. et al.* Essential role of the AH receptor in the dysfunction of heme metabolism induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Chem Res Toxicol 2008; 21: 2: 330—340.
19. *Keller J.M., Zelditch M.L., Huet Y M., Leamy L.J.* Genetic differences in sensitivity to alterations of mandible structure caused by the teratogen 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Toxicol Pathol 2008; 36: 1006—1013.
20. *Jansson B. et al.* Chlorinated dioxins and related compounds. Pergamon 2000.
21. *Coenraads P.J., Olie K., Tang N.J.* Blood lipid concentrations of dioxins and dibenzofurans causingchloracne. Br J Dermatol 1999; 141: 4: 694—697.
22. *Burton J.E., Michalek J.E., Rahe A.J.* Serum dioxin, chloracne, and acne in veterans of Operation Ranch Hand. Arch Environ Health 1998; 53: 3: 199—204.
23. *Kanagawa Y., Matsumoto S., Koike S. et al.* Association of clinical findings in Yusho patients with serum concentrations of polychlorinated biphenyls, polychlorinated quarterphenyls and 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran more than 30 years after the poisoning event. Environ Health 2008; 2: 7: 47.
24. *Heras-Mendaza F., Casado-Fariñas I., Paredes-Gascón M., Conde-Salazar L.* Erythema multiforme-like eruption due to an irritant contact dermatitis from a glyphosate pesticide. Contact Dermatitis 2008; 59: 1: 54—56.
25. *Bonamente D. et al.* Contact dermatitis from organophorum pesticides. Cont Derm 2001; 41: 179.

26. *Yu K.J., Chen H.H., Chang Y.C. et a.l* Ulcerative irritant contact dermatitis from lindane. Contact Dermatitis 2005; 52: 2: 118—119.
27. *Smith A.G., Clothier B., Carthew P. et al.* Protection of the Cyp1a2(-/-) null mouse against uroporphyria andhepatic injury following exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Toxicol Appl Pharmacol 2001; 173: 2: 89—98.
28. *Downey D.C.* Porphyria and chemicals. Med Hypotheses 1999; 53: 2: 166—171.
29. *Robinson S.W., Clothier B., Akhtar R.A. et al.* Non-ahrgene susceptibility Loci for porphyria and liver injuryinduced by the interaction of dioxin with iron overload in mice. Mol Pharmacol 2002; 61: 3: 674—681.
30. *Pesatori A.C., Consonni D., Rubagotti M. et al.* Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the «Seveso accident»: twenty years of follow-up. Environ Health 2009; 8: 39.
31. *Harden I.* Epidemiologic studies soft tissue Sarcoma and malignant limphoids and their relation to phenoxy/acid or chlorphenol exposure. Sweden 2001.
32. *Oenga G.N., Spink D.C., Carpenter D.O.* TCDD and PCBs inhibit breast cancer cell proliferation in vitro. Toxicol In Vitro 2004; 18: 6: 811—819.
33. *van Duursen M.B., Sanderson J.T., van der Bruggen M. et al.* Effects of several dioxin-like compounds on estrogenmetabolism in the malignant MCF-7 and nontumorigenic MCF-10A human mammary epithelial cell lines. Toxicol Appl Pharmacol 2003; 190: 3: 241—250.
34. *Kietz S., Feng S., Agoulnik A., Hombach-Klonisch S.* Estrogen and TCDD influence RLN2 gene activity in estrogenreceptor-positive human breast cancer cells. Ann N Y Acad Sci 2009; 1160: 367—373.
35. *Lu F., Zahid M., Wang C. et al.* Resveratrol prevents estrogen-DNA adduct formation and neoplastic transformation in MCF-10F cells. Cancer Prev Res (Philadelphia) 2008; 1: 2: 135—145.
36. *La Merrill M., Baston D.S., Denison M.S. et al.* Mouse breast cancer model-dependent changes in metabolic syndrome-associated phenotypes caused by maternal dioxin exposure and dietary fat. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 296: 1: E203—E210.
37. *Schechter A.* Chloinated dibenzo-p-dioxins agent orange dioxins in Vietnam. Proceeding. Dioxin Chanoi 2005; 56: 5: 156—160.
38. *Burns J.S, Williams P.L., Sergeyev O. et al.* Predictors of serum dioxins and PCBs among peripubertal Russian boys. Environ Health Perspect 2009; 117: 10: 1593—1599.
39. *LaKind J.S, Berlin C.M. Jr, Sjödin A. et al.* Do human milk concentrations of persistent organic chemicals really decline during lactation? Chemical concentrations during lactation and milk/serum partitioning. Environ Health Perspect 2009; 117: 10: 1625—1631.
40. *Chyang C.S., Han Y.L., Wu L.W. et al.* An investigation on pollutant emissions from co-firing of RDF and coal. Waste Manag 2010; 30: 7: 1334—1340.
41. *Rong Z.* Pilot study of the poluchlorinated dibenzo-p-dioxins level in agricultural soil. Environ Monit Ass 2001; 25: 14—20.
42. *Mansour S.A.* Persistent organic pollutants (POPs) in Africa: Egyptian scenario. Hum Exp Toxicol 2009; 28: 9: 531—566.
43. *Masuda Y.* Toxic effects of PCB/PCDF to human observed in Yusho and other poisonings. Fukuoka Igaku Zasshi 2009; 100: 5: 141—155.
44. *Yang J.M., Salmon A.G., Marty M.A.* Development of TEFs for PCB congeners by using an alterativebiomarker—thyroid hormone levels. Regul Toxicol Pharmacol 2010; 56: 2: 225—236.