

УДК 547.56:615.099(470.57)

**ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ
ПО РЕСПУБЛИКАНСКОЙ ПРОГРАММЕ «ДИОКСИН»**

Карамова Л.М.¹, Башарова Г.Р.², Власова Н.В.¹

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия,

²ФГБОУ ВО «БГМУ», Уфа, Россия

Статья отражает основные результаты многолетних научных исследований закрытой когорты рабочих, экспонированных на производстве 2,4,5-Т-хлоракногенными дозами диоксинов: описана клиника острых и хронических поражений, клинически подтверждены репротоксические, эмбриотоксические, цитогенетические, атерогенные, канцерогенные последствия влияния на здоровье детей и внуков.

Ключевые слова: диоксины; медико-биологические последствия.

Для цитирования: Л.М. Карамова, Г.Р. Башарова, Н.В. Власова. Основные результаты исследований по республиканской программе «Диоксин». Медицина труда и экология человека. 2022;3:42-52.

Для корреспонденции: Карамова Лена Мирзаевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела медицины труда ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», e-mail: bashdoc@yandex.ru.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2022-10304>

MAIN RESULTS OF RESEARCH UNDER THE REPUBLICAN PROGRAM «DIOXIN»

L.M. Karamova¹, G.R. Basharova², N.V. Vlasova¹

¹Ufa Research institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia,

²Bashkirian State Medical University, Russian Health Ministry, Ufa, Russia

The article reflects the main results of long-term scientific studies of a closed cohort of workers exposed at work to 2,4,5-T chloracnogenic doses of dioxins: the clinic of acute and chronic lesions is described, reprotoxic, embryotoxic, cytogenetic, atherogenic, carcinogenic consequences, effects on children's health and grandchildren.

Keywords. Dioxins; biomedical consequences

Citation: L.M. Karamova, G.R. Basharova, N.V. Vlasova. Main results of research under the republican program «Dioxin». Occupational Health and Human Ecology. 2022;3:42-52.

Correspondence: Lena M. Karamova, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher at the Department of Occupational Health, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, e-mail: bashdoc@yandex. ru.

Financing: The study had no financial support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2022-10304>

В 1965-1967 годах на Уфимском химзаводе осваивалось производство гербицидов на основе хлоруксусной кислоты. В цехе производства 2,4,5-Т, к открытию которого набрали выпускников технического училища, за короткий срок (в среднем 6 месяцев) произошло массовое поражение фолликулярного аппарата рабочих. Хлоракне одномоментно было выявлено у 128 человек из 150 (85,3%) работающих, которое было признано профессиональным заболеванием. Производство было закрыто.

В 1990 году в связи с фенольным загрязнением питьевой воды в г. Уфе эксперты из центральных институтов поставили вопрос о возможности загрязнения воды диоксинами, которые в огромных количествах за многие десятилетия образовались как побочный продукт органического синтеза, и вспомнили, что в прошлом имело место массовое отравление рабочих на этом заводе. Таким образом, впервые в СССР открыто заговорили о диоксинах, оказалось, что группа из 128 человек, переболевших в 1965-1967 годах хлоракне, практически единственный в стране (а литературный обзор проблемы выявил, что и в мире) контингент с большим числом лиц, перенесших интоксикацию диоксинами в производственных условиях. В Уфе оказалась группа молодых рабочих (средний возраст группы $23 \pm 2,5$ года), получивших клинически выраженные формы отравления диоксинами.

Постановлением Кабинета министров Республики Башкортостан от 22 мая 1995 г. №186 была утверждена программа «Диоксин» (1994-1999 гг.), включающая комплексные научные исследования санитарно-гигиенического состояния объектов окружающей среды, здоровья взрослого и детского населения г. Уфы и работавших на производстве 2,4,5-Т в 1965-1967 годы. Исследования работников, экспонированных 2,4,5-Т, была возложена на специалистов Уфимского научно-исследовательского института медицины труда и экологии человека. Для решения поставленных задач и целей исследований были выполнены многообъемные и достаточно сложные организационные и поисковые работы по выявлению и взятию на специальный учет и динамическое наблюдение всех лиц и перенесших профессиональное хлоракне в 1965-1967 годах вследствие производственной экспозиции 2,4,5-Т.

Впервые в отечественной практике выполнены комплексные эпидемиологические, медико-биологические, медико-статистические, социально-гигиенические и клинко-диагностические исследования, включающие углубленные биохимические, гематологические, гистохимические, иммунологические, генетические и другие функциональные исследования по изучению клинических и медико-биологических эффектов воздействия диоксинов. Результаты многолетних исследований позволили установить многоуровневые повреждения органов и систем организма в период экспозиции (срочная контактная ответная реакция организма – 1965-1967 гг.), отсроченном (1968-1990 гг.) и отдаленном постконтактном (1991-1999 гг.) периодах. Описаны субклинические и клинические признаки воздействия диоксинов, выявлены органы-мишени, наиболее чувствительные к воздействию диоксинов. Выявлены особенности формирования и развития состояния здоровья в последующем и отдаленном периоде.

Ретроспективный анализ историй болезней 128 пораженных 3,4,5-Т работников показал, что клиническими проявлениями воздействия диоксинов на организм являются

появление на открытых участках кожи покраснения, шелушение мелких угревидных высыпаний, которые со временем переходят в комедоны и милиумы, папулы фолликулярного характера. На этом фоне у пострадавших наблюдаются головные боли, вялость, повышенная утомляемость, общая слабость, боли в области сердца. У 85,0% обследованных повышено артериальное давление. Неврологическая симптоматика характеризовалась оживлением рефлексов ($28,9 \pm 4,0\%$), изменением и выраженностью дермографизма, повышенной потливостью, снижением чувствительности в дистальных отделах конечностей ($31,4 \pm 4,0\%$). У абсолютного большинства обследованных капилляроскопия выявляет неравномерный кровоток, спастическое или атоническое состояние артериальной и венозной части капилляров, повышенную проницаемость их стенок.

У этих молодых по возрасту больных с хлоракне на электрокардиограмме выявлялись вегетативные сдвиги (28,0%), синусовая брадикардия (27,0%), коронарная недостаточность (5,0%), нарушение проводимости (1,2%), миокардиодистрофические изменения. У 69,8% больных установлены заболевания верхних дыхательных путей в виде хронических фарингитов, тонзиллитов, ринитов, хронических бронхитов, единичные случаи хронической пневмонии.

Функциональные исследования кожи показали снижение чувствительности к ультрафиолетовым лучам, гиперкератоз фолликул, специфическое искристо-снежное свечение устьев фолликул. У всех больных с хлоракне установлена повышенная проницаемость рогового слоя кожи, ускорено время болевой чувствительности. Чем тяжелее протекает хлоракне, тем более выражены нарушения функциональных способностей кожи, в первую очередь, ее барьерные и защитные функции.

Анализ показателей периферической крови выявил тенденцию к цитопенической реакции в основном со стороны нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. У каждого третьего отмечена умеренная эозинофилия, у половины больных укорочено время свертывания крови, повышено содержание холестерина. В 60-е годы исследования иммунитета, ферментов не проводились, однако в обзоре литературных данных [1,2] имеются сведения о повышенной активности щелочной фосфатазы, нарушении со стороны щитовидной железы, порфириноурии, снижении Т- и В-лимфоцитов.

Таким образом, анализ историй болезней 60-х годов и данных литературы [1-6] показал, что диоксинами поражаться могут практически все органы и системы с различной симптоматикой. Специфичным и обязательным при любых проявлениях для клиники поражения диоксинами является наличие хлоракне, на фоне которого развиваются вегетососудистая дистония по гипертоническому типу, умеренная цитопеническая реакция крови, нарушение липидного обмена, снижение Т- и В-лимфоцитов, иммунной реактивности.

Повторные клинические исследования, выполненные через 17 лет (1984 г.) после перенесенного хлоракне, показали, что субъективные признаки остались прежние, появились жалобы на снижение памяти, головокружения, боль в области сердца. Объективное исследование выявило почти у всех (92,0%) вегетативные нарушения в виде вегетососудистой дистонии, нейроциркулярной дистонии, неврастении, астеновегетативного

синдрома. В когорте лиц 35-37 лет выявлены церебральный атеросклероз (7,6%) и остеохондроз с вторичными изменениями (12,8%). У 76,6% обследованных изменены электрокардиографические данные. У каждого второго обследованного установлены болезни системы кровообращения (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония, энцефалопатия и т.д.). У каждого третьего – системы пищеварения (хронический гастрит, язвенная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей). У 28% - хронический обструктивный бронхит, легочно-сердечная недостаточность I-II степени.

Исследование крови показало увеличение числа лимфоцитов, моноцитов, ретикулоцитов, активности кислот и щелочной фосфатазы, повышение АСТ (29,0%), АЛТ (13,0%), креатинина (20,0%), уробилина (30,0%). У 43,2% обследованных коагулограмма характеризуется активностью протромбинообразования и угнетением антикоагуляционной активности с признаками внутрисосудистого свертывания крови. Иммунологические исследования установили увеличение иммуноглобулинов класса М у $34,5 \pm 8,0\%$ лиц, класса А у $17,2 \pm 7,0\%$ лиц и снижение класса G у $6,8 \pm 5,0\%$ лиц. Установлена активация аутоиммунитета к тканям 2-5 органов у $40,0 \pm 9,8\%$ обследованных. У более чем половины снижено количество Т- и В-лимфоцитов и у 37,0% увеличено число нулевых лимфоцитов. Такие изменения совпадают с мнением других авторов [8-12]. Среди обследованных регистрировались жалобы на зуд кожи (7,7%), сухость кожи (8,0%), сыпь (7,7%), расчесы (5,1%). У некоторых сохранились рубцы после перенесенных гнойных угрей. Выявлены также эритразма (12,8%), вульгарные угри (8,0%), жирная себорея (7,7%), гиперкератоз (3,2%), дерматит (3,2%), фурункул (3,2%) [7,13,14].

Обследование перенесших хлоракне больных в отсроченном периоде, а также литературные данные [13-15], показали, что у них происходит формирование иммунодепрессивного, аутоиммунного состояния, атеросклеротических процессов, в первую очередь в сердечно-сосудистой системе (сердце и мозге), функциональные нарушения со стороны органов пищеварения и дыхания, выявляется высокая общая заболеваемость.

Повторное комплексное клиническое обследование лиц, перенесших 30 лет тому назад хлоракне, согласно республиканской программе «Диоксин», проводилось в 1994-2000 годах. Из 128 человек, получивших в 1965-1966 гг. хлоракногенную дозу воздействия 2,4,5-Т, сведения были восстановлены на 94 человек [16,17]. В этой когорте 85% составили мужчины (77,4% - аппаратчики и 7,6% - слесари) и 15% женщины (лаборанты химического анализа). Средний возраст обследованных - $52 \pm 1,4$ года, стаж работы - $22 \pm 1,2$ года.

Клиническое обследование показало, что субъективные данные членов когорты характеризуют головная боль (84,9%), утомляемость (57,5%), головокружение (54,8%), боли в суставах (55,0%), боль в сердце (41,0%), сердцебиение (9,6%) и т.д. При осмотре кожные покровы чистые только у 48,0% больных, у остальных отмечена сухость (25,3%), мелкая папулезная сыпь (23,3%), шелушение. Кожа у таких больных похожа на разноцветную цветочную клумбу, усеяна разнообразными образованиями – это и угри, невусы, милиумы, гиперкератозные плоские папулы, разной степени пигментированные веснушки размером от точечных до 0,5 см в диаметре, сосудистые ярко-красные плотные «звездочки» и т.п. Кроме этого, у обследованных установлены дерматиты, угри, экземы и т.д.

Функциональные пробы выявили снижение порога чувствительности и повышение проницаемости кожи. Болезни кожи у них даже спустя 30 лет после контакта с 2,4,5-Т выявляются в 3 раза чаще, чем у рабочих нефтеперерабатывающего завода (НПЗ) [18].

Неврологические изменения имеют все обследованные, наиболее частыми из которых были снижение сухожильных рефлексов, чувствительности в дистальных отделах верхних и/или нижних конечностей, тремор пальцев вытянутых рук. Особое внимание привлекают функциональные нарушения центральной нервной системы, вегетососудистая дистония по гипертоническому типу (21,5%), энцефалопатия (15,2%). На такие же симптомы указывают и другие авторы [1,5,9,17]. Расчет частоты неврологической патологии выявил, что на 100 лиц, перенесших в прошлом хлоракне, приходится 121,6 неврологического заболевания. Научная литература содержит сведения о депрессии у лиц, перенесших интоксикацию диоксинами [1,2,19].

Со стороны органов дыхания изменения выявлены у 32,2% обследованных. На 100 обследованных установлено 43,3 заболевания, среди которых преобладают патология верхних дыхательных путей (52,0%), хронический бронхит (33,3%).

Обследование сердечно-сосудистой системы показало, что у большинства установлена гипертония и составляет в среднем $150 \pm 10,3$ мм рт. ст., диастолическое давление - $100 \pm 10,0$ мм рт.ст. У всех обследованных имеются изменения на ЭКГ, в основном представленные нарушением реполяризационных процессов, нарушением внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости, метаболических процессов в миокарде, гипоксией миокарда, неполной блокадой ветвей пучка Гиса. Среди болезней системы кровообращения первые места принадлежат гипертонической (48,6%) и ишемической (35,1%) болезням. На 100 обследованных приходится $50,8 \pm 5,5$ заболевания сердечно-сосудистой системы, что в 1,3-1,4 раза выше контрольных и популяционных показателей. Тот факт, что каждый второй перенесший интоксикацию имеет клинически выраженную ишемическую и гипертоническую болезнь к своему 50-летнему возрасту, указывает на большую вероятность причастности диоксинов в формировании этой патологии [13,16,20].

На 100 обследованных диагностировано 67,2 заболевания органов пищеварения, 20,5 – костно-мышечной системы, 5,5 – эндокринных болезней (сахарный диабет – 4,1%, тиреотоксикоз – 1,0%), что выше, чем в популяции [16,20].

Гематологические сдвиги характеризуются увеличением числа клеточных форм красной и белой крови, ретикулоцитозом, моноцитозом. У каждого второго выявлены показатели повышенной свертываемости крови. Эти данные согласуются с литературными [21-23]. Изменения красной крови и тромбоцитов характеризуют процессы ускорения старости, сгущения и свертываемости крови. Однотипность и параллельная реакция элементов эритроцитарного и тромбоцитарного ростка, которые выявлялись у пораженных еще 30 лет назад и в последующие годы исследования, указывают на процессы, происходящие на уровне их единой родоначальной клетки.

Биохимические исследования выявили увеличение содержания билирубина у каждого пятого, числа средних молекул, холестерина и β -липопротеидов у каждого десятого, диспротеинемию, подавление перекисного окисления липидов и активности ферментов.

Установлена тенденция к повышению уровня копропрофирина, аминоклевулиновой кислоты, фибриногена.

Иммунный статус у всех обследованных характеризуется снижением количества Т-лимфоцитов, отсутствием резерва переваривающей способности, при этом выявлено угнетение Т-хелперов и увеличение Т-супрессоров. Повышено содержание Т-нулевых, что указывает на нарушение процесса дифференциации лимфобластов [24,25]. Ученые [26], получившие такие же результаты среди жителей вьетнамских деревень с прямым воздействием агента «Оранж», считают, что такие процессы являются реакцией на воздействие диоксинов, отражают тенденцию будущих сдвигов и обуславливают морфологические, канцерогенные и тератогенные эффекты.

Согласно современным представлениям о механизме биологического действия ксенобиотиков на организм, диоксины включаются в структурную и функциональную последовательность ДНК, высокая субстратная специфичность его к гемопротеидам позволяет предположить высокую мутагенную активность в образовании генных мутаций белков ДНК, контролирующих синтез энзимов, липидов, аминокислот и других жизненно важных биокатализаторов, обеспечивающих нормальную физиологическую функцию клетки, органа, всего организма [26-28].

Мутагенные процессы обуславливают нарастание липидемии, даже после излечения хлоракне, в постконтактном и отдаленном периодах, которые способствуют формированию атеросклеротических процессов с последующей коронарной и церебральной сосудистой недостаточностью. Биodeградация, биотрансформация, мутация генных структур энзимов, гормонов и других жизнеобеспечивающих систем и их аутоиммунный характер лежат в основе формирования и других клинических форм патологий. Снижение антиоксидантной активности и угнетение клеточного звена иммунитета, накопление в организме чужеродных веществ при низкой сопротивляемости организма может привести к канцерогенному эффекту. Мутагенный характер воздействия диоксинов на хромосомный аппарат соматических клеток доказан на внутриклеточном и клеточном, органном и популяционном уровнях [1,2,17,26 и др.].

Полученные эпидемиологические и клинико-функциональные данные показали, что у лиц, экспонированных хлоракногенными дозами диоксинов, формируются стойкие, многоуровневые, от внутриклеточных до органных и системных структур изменения. Генотипические изменения в гомеостазе экспонированных формируют биохимический и клинический фенотип в основной и воспроизведенной популяции [9,17]. Установлены атерогенные и деструктивные нарушения здоровья, такие как ранний атеросклероз, раннее старение, биологический возраст когорты старше на 18-20 лет, чем фактический, формирование ИБС и инфарктов миокарда в относительно молодом ($49,1 \pm 1,5$ лет) возрасте. В когорте на 100 обследованных зарегистрировано 4,7 случая онкологических заболеваний, что значительно выше популяционных. В среднем опухоли диагностированы через 15,5 лет после экспозиции в возрасте 54,2 года (в республике – 63,7 лет) и представлены раком легкого, пищевода, лимфолейкозом и миелолейкозом [17]. Латентный период проявления онкологических последствий экспозиции диоксинов у рабочих США и Германии также составляет от 10 до 15 лет [26].

За 30-летний постконтактный период в когорте умерло 20,3%, перенесших интоксикацию. Средний возраст умерших $50,0 \pm 0,8$ лет (мужчины – $49,1 \pm 1,4$, женщины – $54,5 \pm 2,0$), в среднем через $20,0 \pm 1,5$ лет после контакта с диоксинами. Показатель смертности в когорте (15,3‰), рассчитанный на человеко-лет наблюдений, оказался в 1,9 раза выше ожидаемых уровней (8,0‰) в самой когорте и в 1,7 раз выше, чем среди населения России (8,4‰) [29].

Частота хромосомных aberrаций в когорте превышает контрольный уровень в два раза [30,31]. Репродуктивная и воспроизводительная функция экспонированных характеризуется бесплодием (3,3%), преждевременными родами (6,9%) и спонтанными абортами (6,9%), несколько превышающими контрольные и популяционные показатели (соответственно 2,6%; 5,4%; 5,7%). Среди новорожденных отмечается половая диспропорция (на 100 мальчиков - 120 девочек), малый вес (12,5%), недоношенность (14,3%) [17,32,33]. Цитогенетические и аномальные результаты для плода и новорожденного свидетельствуют о репро-, фито- и эмбриотоксичности диоксинов.

Обследование детей когорты показало, что каждый второй имеет изменения со стороны здоровья. Дети, рожденные на фоне хлоракне, к моменту исследования достигли 23-26 лет. Среди них здоровы лишь 36,6%. Наиболее частыми заболеваниями являются различные формы аллергии, бронхита, гипертония. Среди детей в постконтактном периоде здоровых больше (45,2%), однако эти же виды заболеваний диагностируются среди детей и 2-го поколения (18-20 лет) [17,33].

Таким образом, комплексные исследования, включающие ретро- и проспективный анализ состояния здоровья контингента рабочих, экспонированных хлоракногенными дозами 2,4,5-Т, показал, что интоксикация диоксинами носит в основном функциональный характер нарушений вегетативно-сосудистой регуляции на фоне манифестации поражения кожи с постепенной трансформацией в хроническую стойкую патологию многоуровневого характера с мембрано-повреждающим эффектом до формирования нозологически выраженных форм патологии отдельных органов и систем, свертывающей системы крови с серьезными сдвигами эпидемиологических показателей здоровья, неблагоприятно отражающихся на благополучии последующих поколений.

В отсроченном и отдаленном постконтактном периодах диоксины выступают как один из факторов раннего старения, деструктивного и атерогенного повреждения сердечно-сосудистой системы, преждевременной смерти, в том числе от онкологических поражений органов дыхания, пищеварения, крови. Выявлено негативное влияние диоксинов на репродуктивные функции мужчин и женщин, мутагенный, эмбриотоксический, цитогенетический эффекты. Установлены более низкие показатели здоровья детей первого и второго поколения, зачатые в период воздействия диоксинов или ближайший (1-3 года) постконтактный период.

По результатам работ разработаны и утверждены 32 методических и нормативных документа федерального и республиканского уровней, подготовлено более 124 публикаций, из них 29 в зарубежной печати, а также монографий - 6, руководств и пособий - 3, патентов - 2. Создан компьютерный банк данных состояния здоровья когорты – всех рабочих производства 2,4,5-Т.

В заключение можно сказать, что все работы по медико-биологическим проблемам диоксинов, выполненные в рамках республиканской программы, являются приоритетными не только в России, но и в мире. Для ознакомления с нашими работами специально приезжали группы ученых (от 7 до 11 человек) из разных стран. Мы получали неоднократные приглашения работать по единой программе во Франции, Германии, США. Из-за отсутствия финансирования совместные программы не были реализованы.

В республике и стране в настоящее время имеются производства, в технологических процессах которых возможно образование диоксиновых соединений. Поэтому актуальными остаются исследования по утилизации выбросов, оптимизации условий труда, вопросы гигиенического контроля рабочей зоны, объектов окружающей среды, продуктов питания и т.д. До сих пор не установлены ПДК диоксинов в воздухе рабочей зоны.

Список литературы:

1. Власова А.Д. Клинические признаки интоксикации и отдаленных последствий воздействия 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксина. Диоксины, их опасность для здоровья человека: Обзор, М.: 1992. 82-100.
2. Заикин С.А., Гордов А.М. Подходы к прогнозу опасности воздействия 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксина на человека. Диоксины, их опасность для здоровья человека. М.: Обзор, 1992. 102-104.
3. Бикбулатова Л.И., Телегина Л.А. К клинике поражения кожи при производстве бутилового эфира 2,4,5-трихлорфеноксиуксусной кислоты. В кн. «Гигиена труда и охрана здоровья рабочих в нефтяной и нефтехимической промышленности» Уфа, 1968; Т.4. 215-222.
4. Бонгард Э.М., Беломытцева Л.А., Бикбулатова Л.И. Материалы к изучению состояния здоровья лиц, занятых в производстве хлорорганических гербицидов // В кн. «Актуальные вопросы гигиены в нефтяной и нефтехимической промышленности» Уфа, 1969; 71-74.
5. Цырлов И.Б. Хлорированные диоксины: биологические и медицинские аспекты. Аналитический обзор. АНН СССР. Новосибирск, 1990. 203.
6. Телегина Л.А., Бикбулатова Л.И. Поражение фолликулярного аппарата кожи рабочих производства бутилового эфира 2,4,5-трихлорфеноксиуксусной кислоты. Вестник дерматологии и венерологии. 1970; 3: 35-38.
7. Беломытцева Л.А. Состояние здоровья рабочих, имевших в прошлом контакт с бутиловым эфиром 2,4,5-Т в процессе его производства. Отчет НИР УфНИИ гигиены и профзаболеваний. №766. Уфа, 1984. 20.
8. Лоога Л.Ю., Паю К.Л., Лоога Л.К. Нарушения регуляции процессов свертывания крови при остром отравлении гербицидом 2,4Д: материалы Всесоюзного съезда патофизиологов. 3-4 октября 1989г. Кишинев, 1989.
9. Румак В.С. Медико-биологические основы оценки отдаленных медицинских последствий применения в военных целях фитотоксикантов, содержащих 2,3,7,8-ТХДД. Автореф. Дисс. д.м.н. СПб, 1993; 49.
10. Denis Bard Sylvain Cjrdier et all. Health of Herbicides Spraying During the Second Vietnam was. Dioxin' 94. Vol 14. 21: 169-173.

11. Ikeda M. Clinical pictures of occupational PCB poisoning and Yusho-YO-Cheng cases. *Dioxin' 94*. Vol 12. 51-56.
12. Balmasova I. Lavrov O. Nikitina T. et al. Some results of clinical and immunological examinations of the patients with dioxin ecopathology. *Dioxin' 94*. Vol 21. 167-168.
13. *Dioxin-87*. Program and Abstract. Las Vegas Nevada. USA. 1987. 115.
14. Karamova L., Basharova G. Medico-biological result of dioxin exposure. *Dioxin' 2001*. Gyeonggi Korea. 2001; Vol 53. 391-394.
15. Ated dibenzo-p-dioxins and dibenzo-furans. Geneva, WHO, IPCS Int. Progr. Chem. Safety. 1989, 409.
16. Eriksson P. Fredriksson A. Neurotoxic effects in adult mice neonatally exposed to ortho-substituted polychlorinated biphenyls. *Dioxin' 94*. Vol 21. 231-235.
17. Медико-биологические последствия диоксинов. Монография. /под ред. Карамовой Л.М. Уфа: Гилем. 2002. 247.
18. Basharova G., Tikhonova T., Karamova L. Dynamics of Skin Affection in Dioxin Exposure. *Dioxin' 97*. Indianapolis. Indiana. USA, 1997. Vol 32. 479-482.
19. Basharova G., Podrez Z., Karamova L. et al. Neuropathology of Workers Exposed to Dioxin. *Dioxin' 97*. Indianapolis. Indiana. USA, 1997. Vol 34. 444-448.
20. Башарова Г.Р., Карамова Л.М., Думкина Г.З. Клинические последствия производственного контроля с 2,4,5-Т: материалы конф. «Промышленная безопасность. Управление риском» Москва. М.: 1994. 111-112.
21. Karamova L., Basharova G. Condition of Hemostasis System of Exposure Dioxin. *Dioxin' 98*. Stockholm. Sweden. 1998. 308-310.
22. Karamova L., Basharova G. Dumkina G. et al. Time Health Trend of 2,4,5-T production workers (A clinical effect of prolonged 2,4,5-T contact). *Dioxin' 96*. Vol 30. Amsterdam. 1996. 334-336.
23. Yueling L. Guo, Sobn J. Kyan, Benjamin Py Launetall. Blood serum levels of PCDFs in Yancheng women 14 yeas after exposure to toxic Rice oil. *Dioxin' 94*. Vol 21. 511-514.
24. Karamova L., Basharova G., Roitman S. Ditection of cryptic desadaptaition in workers contacting with chlorophenols by statistical analysis of immunologic indicators. *Dioxin-2001*. Gyeonggi Korea. 2000; Vol 53. 391-394.
25. Гошенина А.В., Орлова Г.Н., Перевозчикова Н.В. Иммунологические нарушения при поражении диоксинами: материалы конференции «Диоксин». Шиханы. 1992. 49-50.
26. Диоксины – супертоксиканты XXI века. Информационный выпуск. 1998; 4: 46.
27. Фокина А.В., Борисов Ю.А., Коломиец А.Ф. Цитохром Р-450 и охрана окружающей среды: материалы Всероссийской конференции. Новосибирск. 1987.
28. Гайццоки В.С. Молекулярно-генетическое и биологическое изучение наследственных заболеваний человека. Вестник Российской академии наук. 1998; 1: 11-14.
29. Бруй Б.П., Дмитриев В.И. Особенности смертности населения трудоспособного возраста в Российской Федерации. Здравоохранение Российской Федерации. 1998; 36: 44-47.
30. Карамова Л.М., Башарова Г.Р., Пянова Ф.З. Дозно-эффектные проявления диоксинов. Фундаментальные исследования. 2008; 4: 54-57.

31. Karamova L., Khusnutdinova E. Basharova G. et al. Cytogenic Aspect of distant outcomes in Workers Occupationally Contacting with Dioxin-Containing Products. *Dioxin' 97*. Indianapolis. Indiana. USA, 1997; Vol 34. 441-444.
32. Karamova L., Basharova G. Pyanova F. Health of women exposed to 2,4,5-T Their children and grandchildren. *Dioxin' 2000*. Monterey California. USA, 2000; Vol 48. 171-174.
33. Karamova L., Basharova G. Pyanova F. Comparative characteristics of health status of parents exposed to chlorinated doses of TCDD and their children. *European Journal of natural history*. 2007; 4: 132-138.

References:

1. Vlasova A.D. Clinical signs of intoxication and long-term effects of exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxins and their danger to human health: Review*, M.: 1992. 82-100. (in Russian)
2. Zaikin S.A., Gordov A.M. Approaches to predicting the danger of human exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Dioxins are a danger to human health*. M.: Obzor, 1992. 102-104. (in Russian)
3. Bikbulatova L.I., Telegina L.A. To the clinic of skin lesions in the production of butyl ester of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid // In the book. "Occupational health and health protection of workers in the oil and petrochemical industry" Ufa, 1968; T.4. 215-222. (in Russian)
4. Bongard E.M., Belomyttseva L.A., Bikbulatova L.I. Materials for the study of the state of health of persons employed in the production of organochlorine herbicides // In the book. "Actual issues of hygiene in the oil and petrochemical industry" Ufa, 1969; 71-74. (in Russian)
5. Tsyrllov I.B. Chlorinated dioxins: biological and medical aspects. *Analytical review*. ANN USSR. Novosibirsk, 1990. 203. (in Russian)
6. Telegina L.A., Bikbulatova L.I. The defeat of the follicular apparatus of the skin of workers in the production of butyl ester of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1970; 3:35-38. (in Russian)
7. Belomyttseva L.A. The health status of workers who have had contact with butyl ether 2,4,5-T in the past during its production. *Research report of the UfNII of Hygiene and Occupational Diseases*. No. 766. Ufa, 1984. 20. (in Russian)
8. Looga L.Yu., Payu K.L., Looga L.K. Violations of the regulation of blood coagulation processes in acute poisoning with herbicide 2,4D: materials of the All-Union Congress of Pathophysiologists. October 3-4, 1989 Chisinau, 1989. (in Russian)
9. Rumak V.S. medical and biological bases for assessing the long-term medical consequences of the use of phytotoxicants containing 2,3,7,8-TCDD for military purposes. *Abstract Diss. MD St. Petersburg*, 1993; 49. (in Russian)
10. Denis Bard Sylvain Cjrdier et al. Health of Herbicides Spraying During the Second Vietnam war. *Dioxin' 94*. Vol 14. 21: 169-173.
11. Ikeda M. Clinical pictures of occupational PCB poisoning and Yusho-YO-Cheng cases. *Dioxin' 94*. Vol 12. 51-56.
12. Balmasova I. Lavrov O. Nikitina T. et al. Some results of clinical and immunological examinations of the patients with dioxin ecopathology. *Dioxin' 94*. Vol 21. 167-168.

13. Dioxin-87. Program and Abstract. Las Vegas Nevada. USA. 1987. 115.
14. Karamova L., Basharova G. Medico-biological result of dioxin exposure. Dioxin' 2001. Gyeonggi Korea. 2001; Vol 53. 391-394.
15. Ated dibenzo-p-dioxins and dibenzo-furans. Geneva, WHO, IPCS Int. Progr. Chem. Safety. 1989, 409.
16. Eriksson P. Fredriksson A. Neurotoxic effects in adult mice neonatally exposed to ortho-substituted polychlorinated biphenyls. Dioxin' 94. Vol 21. 231-235.
17. Medico-biological consequences of dioxins. Monograph. / ed. Karamova L.M. Ufa: Gilem. 2002. 247.
18. Basharova G., Tikhonova T., Karamova L. Dynamics of Skin Affection in Dioxin Exposure. Dioxin' 97. Indianapolis. Indiana. USA, 1997. Vol 32. 479-482.
19. Basharova G., Podrez Z., Karamova L. et all. Neuropathology of Workers Exposed to Dioxin. Dioxin' 97. Indianapolis. Indiana. USA, 1997. Vol 34. 444-448.
20. Basharova G.R., Karamova L.M., Dumkina G.Z. Clinical consequences of production control with 2,4,5-T: Proceedings of Conf. "Industrial Safety. Risk Management, Moscow. M.: 1994. 111-112. (in Russian)
21. Karamova L., Basharova G. Condition of Hemostasis System of Exposure Dioxin. Dioxin' 98. Stockholm. Sweden. 1998. 308-310.
22. Karamova L., Basharova G. Dumkina G. et all. Time Health Trend of 2,4,5-T production workers (A clinical effect of prolonged 2,4,5-T contact). Dioxin' 96. Vol 30. Amsterdam. 1996. 334-336.
23. Yueling L. Guo, Sobn J. Kyan, Benjamin Py Launetall. Blood serum levels of PCDFs in Yancheng women 14 years after exposure to toxic Rice oil. Dioxin' 94. Vol 21. 511-514.
24. Karamova L., Basharova G., Roitman S. Ditection of cryptic desadaptaition in workers contacting with chlorophenols by statistical analysis of immunologic indicators. Dioxin-2001. Gyeonggi Korea. 2000; Vol 53. 391-394.
25. Goshenina A.V., Orlova G.N., Perevozchikova N.V. Immunological disorders in case of damage by dioxins: materials of the conference "Dioxin". Shikhany. 1992. 49-50. (in Russian)
26. Dioxins - supertoxicants of the XXI century. Information release. 1998; 4:46. (in Russian)
27. Fokina A.V., Borisov Yu.A., Kolomiets A.F. Cytochrome P-450 and environmental protection: Proceedings of the All-Russian Conference. Novosibirsk. 1987. (in Russian)
28. Gaitskhoki V.S. Molecular genetics and biological study of human hereditary diseases. *Vestnik Rossijskoj Akademii Nauk*. 1998; 1:11-14. (in Russian)
29. Bruy B.P., Dmitriev V.I. Mortality features of the working-age population in the Russian Federation. *Zdravoochranenie Rossijskoj Federacii*. 1998; 36:44-47. (in Russian)
30. Karamova L., Basharova G. Pyanova F. Health of women exposed to 2.4.5-T Their children and grandchildren. Dioxin' 2000. Monterey California. USA, 2000; Vol 48. 171-174.
33. Karamova L., Basharova G. Pyanova F. Comparative characteristics of health status of parents exposed to chlorinated doses of TCDD and their children. *European Journal of naturae history*. 2007; 4: 132-138.

Поступила/Received: 07.07.2022

Принята в печать/Accepted: 23.08.2022