

ТОКСИКОЛОГИЯ/TOXICOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.170.54> EDN: JWTYTT**ДИОКСИНЫ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕРСИСТЕНТНОЙ ТОКСИЧНОСТИ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

Научная статья

Арльт А.В.^{1,*}, Кобин А.А.², Сергеева Е.О.³, Папаяни О.И.⁴, Папаяни А.В.⁵¹ORCID : 0000-0001-5721-0613;^{1, 2, 3, 4, 5} Пятигорский медико-фармацевтический институт филиал ВолГМУ, Пятигорск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (arlt_av[at]bk.ru)

Предложена: 15.05.2026; Принята: 25.06.2026; Опубликовано: 17.08.2026

Аннотация

Диоксины и диоксин-подобные соединения, являясь персистентными органическими загрязнителями (ПОЗ), представляют собой одну из наиболее значимых токсикологических проблем современности. В основе плеiotропной токсичности диоксинов лежит их способность выступать высокоаффинными лигандами арилуглеводородного рецептора (AhR), что инициирует каскад молекулярно-клеточных нарушений. В обзоре детально рассмотрены биохимические основы канонического и неканонических сигнальных путей AhR, патофизиологическая роль оксидативного стресса и хронического воспаления, иммунотоксичность, а также эпигенетические модификации, включая их трансгенерационную передачу. Особое внимание уделено систематизации новейших разработок в области фармакологической защиты и терапии диоксин-ассоциированных патологий: от снижения биодоступности и таргетной модуляции AhR до патогенетической коррекции вторичных нарушений с использованием антиоксидантов, противовоспалительных агентов и перспективных «эпи-препаратов».

Ключевые слова: диоксины, 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-п-диоксин (ТХДД), арилуглеводородный рецептор (AhR), оксидативный стресс, иммунотоксичность, NF-κB, эпигенетика, трансгенерационное наследование, фармакологическая коррекция, селективные модуляторы AhR (SAhRM).

DIOXINS: MOLECULAR MECHANISMS OF PERSISTENT TOXICITY AND MODERN APPROACHES TO PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Research article

Arlt A.V.^{1,*}, Kobin A.A.², Sergeeva E.O.³, Papayani O.I.⁴, Papayani A.V.⁵¹ORCID : 0000-0001-5721-0613;^{1, 2, 3, 4, 5} Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russian Federation

* Corresponding author (arlt_av[at]bk.ru)

Suggested: 15.05.2026; Accepted: 25.06.2026; Published: 17.08.2026

Abstract

Dioxins and dioxin-like compounds, being persistent organic pollutants (POPs), represent one of the most significant toxicological problems of our time. The pleiotropic toxicity of dioxins is based on their ability to act as high-affinity ligands for the aryl hydrocarbon receptor (AhR), which triggers a cascade of molecular and cellular disturbances. The review examines in detail the biochemical basis of canonical and non-canonical AhR signalling pathways, the pathophysiological role of oxidative stress and chronic inflammation, immunotoxicity, and epigenetic modifications, including their transgenerational transmission. Particular attention is paid to the systematisation of the latest developments in the field of pharmacological protection and therapy for dioxin-associated pathologies: from reducing bioavailability and targeted modulation of AhR to the pathogenetic correction of secondary disturbances using antioxidants, anti-inflammatory agents and promising 'epi-drugs'.

Keywords: dioxins, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), aryl hydrocarbon receptor (AhR), oxidative stress, immunotoxicity, NF-κB, epigenetics, transgenerational inheritance, pharmacological intervention, selective AhR modulators (SAhRM).

Введение

Проблема персистентных органических загрязнителей (ПОЗ) сохраняет исключительную актуальность. Несмотря на успехи контроля промышленных выбросов (Стокгольмская конвенция), эти соединения повсеместно распространены в биосфере [1]. Основной путь поступления в организм человека — потребление контаминированных продуктов питания (до 95%) [2].

Наиболее токсичный конгенер, 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-п-диоксин (ТХДД), классифицирован МАИР как канцероген 1 группы. При этом ТХДД не является прямым генотоксикантом — его токсичность реализуется через нарушения клеточной сигнализации и эпигенетической регуляции [3]. Период полувыведения ТХДД из организма достигает 7–11 лет.

Настоящая статья выполнена в формате аналитического обзора, целью которого является систематизация и критический анализ современных научных данных о молекулярных механизмах персистентной токсичности

диоксинов и перспективных подходах к фармакологической коррекции. Методологическая основа работы базируется на принципах доказательной медицины и систематического обобщения научной литературы.

1.1. Поиск и отбор источников

Поиск публикаций проводился в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, а также в отечественных ресурсах (eLibrary, CyberLeninka) за период с 1990 по 2026 гг. Глубина ретроспективного поиска обусловлена необходимостью охвата как классических работ по AhR-сигналингу (1990–2000-е гг.), так и новейших исследований (2020–2026 гг.). Использовались следующие ключевые слова и их комбинации: «dioxins», «TCDD», «aryl hydrocarbon receptor», «oxidative stress», «inflammation», «immunotoxicity», «epigenetics», «transgenerational inheritance», «pharmacological correction», «AhR antagonists», «N-acetylcysteine», «dioxin elimination».

Критерии включения: оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы, клинические рекомендации, экспериментальные работы *in vivo* и *in vitro*, релевантные теме обзора. Критерии исключения: публикации, не содержащие первичных данных или аналитических обобщений, статьи в непрофильных журналах без рецензирования, тезисы конференций без полного текста, а также работы, в которых изучались только структурно-родственные соединения (полициклические ароматические углеводороды) без прямого отношения к диоксинам.

Основные результаты

2.1. Молекулярно-биохимические основы токсичности. AhR как центральное звено

В основе большинства эффектов диоксинов лежит взаимодействие с арилуглеводородным рецептором — лиганд-активируемым фактором транскрипции [4]. Сегодня AhR признан эволюционно консервативным сенсором, интегрирующим сигналы от экзогенных и эндогенных лигандов [5].

2.1.1. Структура и цитозольная локализация неактивного AhR

В отсутствие лиганда AhR находится в цитоплазме в комплексе с Hsp90, XAP2 и p23. Комплекс поддерживает конформацию, способную связывать лиганд, и маскирует сигнал ядерной локализации [6].

Канонический сигнальный путь:

Связывание ТХДД с доменом PAS-B → конформационные изменения.

Диссоциация шаперонов → экспонирование NLS → ядерная транслокация.

Гетеродимеризация с ARNT.

Связывание с диоксин-чувствительными элементами (DRE) – консенсус 5'-T/GNGCGTG-3' [7].

Индукция транскрипции генов-мишеней («AhR-генная батарея»).

2.1.2. «AhR-генная батарея»

Индукцируемые гены включают:

1) ферменты I и II фаз биотрансформации: CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, UGT1A1, NQO1. Персистентная гиперэкспрессия CYP1A1 ведёт к генерации активных форм кислорода (АФК) [8].

2) гены-регуляторы клеточного цикла (p21, Bax) [9];

3) гены иммунного ответа (IL-1β и др.).

2.2. Патофизиологические механизмы: оксидативный стресс и воспаление

2.2.1. Индукция оксидативного стресса.

Гиперпродукция АФК цитохромами P450 («разобщение» каталитического цикла) → супероксид, перекись водорода, гидроксильный радикал [10].

Дисфункция митохондрий — митохондрии становятся вторичным источником АФК [11].

Истощение антиоксидантных систем (подавление пути Keap1-Nrf2, снижение GSH) [12].

Таблица 1 - Механизмы оксидативного стресса, индуцированного диоксинами

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.170.54.1>

Источник / Механизм	Описание	Последствия
Гиперпродукция АФК CYP1A1/1B1	«Утечка» электронов → $O_2^{\cdot-}$ → H_2O_2 → $\cdot OH$	Повреждение липидов, белков, ДНК (8-оксогуанин)
Дисфункция митохондрий	Повреждение ЭТЦ → вторичная продукция АФК	Апоптоз, некроз
Истощение антиоксидантной защиты	Подавление Nrf2, ↓ GSH, ↓ каталазы	Накопление повреждений

2.2.2. Воспаление и перекрёстное взаимодействие AhR и NF-κB

AhR/ARNT связывается с субъединицей RelA/p65 NF-κB, действуя как ко-активатор и потенцируя транскрипцию провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6) [13], [14]. АФК активируют NF-κB, создавая петлю положительной обратной связи.

Таблица 2 - Механизмы воспаления и иммунотоксичности

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.170.54.2>

Процесс	Механизм	Результат
Воспаление	AhR → NF-κB → цитокины	Хлоракне, атерогенез
Перекрёстное взаимодействие	AhR связывается с RelA/p65	Усиление транскрипции провоспалительных генов
АФК-цикл	CYP1A1 → АФК → NF-κB → цитокины	Хроническое системное воспаление

2.2.3. Иммунотоксичность диоксинов

Индукция регуляторных Т-клеток (Treg) — подавление клеточного иммунитета [16].

Подавление Th17-клеток — нарушение защиты от внеклеточных бактерий.

Атрофия тимуса — AhR-опосредованный апоптоз тимоцитов [17].

Подавление гуморального иммунитета — снижение продукции антител (IgM) [18].

Модуляция врожденного иммунитета — изменение функций дендритных клеток, макрофагов, NK-клеток.

2.3. Эпигенетическая токсикология диоксинов**2.3.1. Модификация метилирования ДНК**

Гиперметилирование промоторов генов-супрессоров (CDKN2A, TP53, BRCA1) → сайленсинг → негенотоксическая канцерогенность [20].

Гипометилирование → геномная нестабильность, активация протоонкогенов [21].

Нарушение геномного импринтинга (Igf2, H19) при пренатальном воздействии [22].

Таблица 3 - Влияние на метилирование ДНК

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.170.54.3>

Изменение	Механизм	Последствия
Гиперметилирование	AhR-зависимое, окислительный стресс	Сайленсинг супрессоров опухолей
Гипометилирование	Дисрегуляция DNMT	Геномная нестабильность
Нарушение импринтинга	Воздействие на зародышевые клетки	Аномалии развития

2.3.2. Посттрансляционные модификации гистонов

AhR/ARNT рекрутирует ко-активаторы с гистонацетилтрансферазной активностью (p300/CBP) → ацетилирование гистонов H3/H4 → открытый хроматин → устойчивая гиперэкспрессия генов [6].

2.3.3. Дисрегуляция микроРНК

ТХДД модулирует экспрессию десятков микроРНК (например, miR-212/132), влияя на клеточный цикл, апоптоз, воспаление [23].

2.3.4. Трансгенерационное эпигенетическое наследование

Воздействие на беременную самку вызывает патологии у потомков вплоть до F3 поколения — необратимые «эпимутации» в зародышевой линии [22], [24]. Косвенные доказательства у человека — повышенная частота врожденных дефектов у потомков ветеранов Вьетнама, контактировавших с «Агентом Оранж» [25].

2.4. Современные и перспективные стратегии фармакологической коррекции**2.4.1. Снижение биодоступности и ускорение элиминации**

Олестра (неабсорбируемый жир) — увеличение фекальной экскреции диоксинов в 8–11 раз [26].

Сквалан, рисовые отруби — связывание в кишечнике [27].

AST-120 (Кремезин®) — углеродный адсорбент [29].

Секвестранты желчных кислот (холестирамин).

2.4.2. Таргетная модуляция AhR

Антагонисты AhR: α-нафтофлавоны, CH223191 (эффективно подавляет CYP1A1) [30].

Природные антагонисты: ресвератрол, кверцетин, куркумин (низкая токсичность, но ограниченная биодоступность) [31].

Селективные модуляторы AhR (SAhRM): тканеспецифическая модуляция (например, пробиотики, продуцирующие индолы) [14], [32].

2.4.3. Патогенетическая терапия

N-ацетилцистеин (NAC) — предшественник глутатиона, восстанавливает редокс-потенциал, подавляет NF-κB [33], [34].

Митохондриально-направленные антиоксиданты (MitoQ) [28].

Витамины E, C, мелатонин.

Омега-3 ПНЖК — субстраты для резолвинов и протектинов [35].

«Эпи-терапия»: ингибиторы HDAC и ДНК-метилтрансфераз (вориностат, 5-азациитидин) — перспективно, но токсично [18], [36].

Гепатопротекторы: адеметионин, урсодезоксихолевая кислота.

Заключение

Диоксины реализуют свою токсичность через глубокое перепрограммирование клеточных сетей, опосредованное AhR, с развитием оксидативного стресса, хронического воспаления, иммуносупрессии и эпигенетических нарушений, включая транскгенерационное наследование. Эффективная фармакокоррекция должна быть комплексной: снижение токсической нагрузки (олестра, сорбенты) + таргетная блокада AhR (SAhRM) + патогенетическая терапия (NAC, антиоксиданты, противовоспалительные). Будущие исследования — структурная биология AhR, скрининг новых SAhRM, разработка безопасных «эпи-препаратов».

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Мельникова М.Ю., Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва
Российская Федерация
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.170.54.4>

Conflict of Interest

None declared.

Review

Melnikova M.Y., Moscow Financial and Industrial University
"Synergy", Moscow Russian Federation
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.170.54.4>

Список литературы / References

1. Dioxins and their effects on human health: Fact sheet / World Health Organization. — 2023. — URL: <https://www.who.int> (accessed: 15.05.2026).
2. Schecter A. Dioxins: an overview / A. Schecter, L. Birnbaum, J.J. Ryan [et al.] // Environmental Research. — 2006. — Vol. 101, № 3. — P. 419–428. — DOI: 10.1016/j.envres.2005.12.003.
3. Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans // IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. — 1997. — Vol. 69. — P. 1–631.
4. Burbach K.M. Cloning of the Ah-receptor cDNA and its expression / K.M. Burbach, A. Poland, C.A. Bradfield // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 1992. — Vol. 89, № 17. — P. 8185–8189. — DOI: 10.1073/pnas.89.17.8185.
5. Vogel C.F.A. The aryl hydrocarbon receptor as a target of environmental pollutants / C.F.A. Vogel, L.S. Van Winkle, C. Esser [et al.] // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. — 2022. — Vol. 62. — P. 131–155. — DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-052120-092201.
6. Beischlag T.V. The aryl hydrocarbon receptor complex and the control of gene expression / T.V. Beischlag, J.L. Morales, B.D. Hollingshead [et al.] // Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression. — 2008. — Vol. 18, № 3. — P. 207–250. — DOI: 10.1615/critrevueukargeneexpr.v18.i3.20.
7. Schulte K.W. Cryo-EM structure of the AHR-ARNT-DRE complex / K.W. Schulte, D. Forgacs, Q. Chen [et al.] // Nature Communications. — 2023. — Vol. 14, № 1. — P. 1995. — DOI: 10.1038/s41467-023-37643-1.
8. Nebert D.W. Role of AhR-mediated induction of CYP1 enzymes in human health and disease / D.W. Nebert, T.P. Dalton, A.B. Okey [et al.] // Journal of Biological Chemistry. — 2004. — Vol. 279, № 23. — P. 23847–23850. — DOI: 10.1074/jbc.R400005200.
9. Puga A. The aryl hydrocarbon receptor cross-talks with multiple signal transduction pathways / A. Puga, C. Ma, J.L. Marlowe // Biochemical Pharmacology. — 2009. — Vol. 77, № 4. — P. 713–722. — DOI: 10.1016/j.bcp.2008.09.023.
10. Larigot L. AhR, ROS and cancer: a dangerous liaison / L. Larigot, L. Juricek, J. Dairou [et al.] // Cancers (Basel). — 2018. — Vol. 10, № 7. — P. 227. — DOI: 10.3390/cancers10070227.
11. Biswas G. TCDD induces mitochondrial dysfunction in the liver / G. Biswas, O.A. Adebayo, S. Lee [et al.] // Toxicology. — 2019. — Vol. 423. — P. 134–145. — DOI: 10.1016/j.tox.2019.05.008.
12. Yeager R.L. Nrf2 null mice are more sensitive to hepatotoxic effects of TCDD / R.L. Yeager, S.A. Reisman, L.M. Aleksunes [et al.] // Toxicological Sciences. — 2009. — Vol. 107, № 2. — P. 346–357. — DOI: 10.1093/toxsci/kfn239.
13. Tian Y. Ah receptor and NF-κB interplay on the stage of inflammation / Y. Tian // Archives of Toxicology. — 2009. — Vol. 83, № 8. — P. 709–712. — DOI: 10.1007/s00204-009-0455-z.
14. Vogel C.F. The Ah receptor as a regulator of inflammatory and immune responses / C.F. Vogel, F. Matsumura // Clinical Science. — 2009. — Vol. 116, № 8. — P. 649–663. — DOI: 10.1042/CS20080475.
15. Ревич Б.А. Химическое загрязнение окружающей среды и здоровье населения (обзор) / Б.А. Ревич // Экология человека. — 2019. — № 1. — С. 4–11.
16. Funatake C.J. Cutting edge: activation of AhR by TCDD generates a population of CD4+CD25+ cells with characteristics of Treg / C.J. Funatake, N.B. Marshall, L.B. Stepan [et al.] // Journal of Immunology. — 2005. — Vol. 175, № 7. — P. 4184–4188. — DOI: 10.4049/jimmunol.175.7.4184.
17. Kamath A.B. Evidence for induction of apoptosis in vivo by TCDD in murine thymocytes / A.B. Kamath, P.S. Nagarkatti, M. Nagarkatti // Toxicology and Applied Pharmacology. — 1997. — Vol. 145, № 2. — P. 304–313. — DOI: 10.1006/taap.1997.8169.
18. Sulentic C.E. The long winding road of AhR-mediated effects on B-cell differentiation / C.E. Sulentic, N.E. Kaminski // Frontiers in Immunology. — 2011. — Vol. 2. — P. 36. — DOI: 10.3389/fimmu.2011.00036.



19. Doherty E.E. Dioxin and dioxin-like compounds: new insights into metabolic and epigenetic effects / E.E. Doherty, K.A. Fader, V.C. Buss // *Current Environmental Health Reports*. — 2021. — Vol. 8, № 1. — P. 11–21. — DOI: 10.1007/s40572-020-00299-6.
20. Ray S.S. Dioxin-induced immortalization of normal human keratinocytes and silencing of p16(INK4a) expression / S.S. Ray, H.I. Swanson // *Journal of Biological Chemistry*. — 2004. — Vol. 279, № 26. — P. 27187–27193. — DOI: 10.1074/jbc.M403393200.
21. Baccarelli A. Epigenetics and environmental chemicals / A. Baccarelli, V. Bollati // *Current Opinion in Pediatrics*. — 2009. — Vol. 21, № 2. — P. 243–251. — DOI: 10.1097/MOP.0b013e32832925cc.
22. Manikkam M. Dioxin (TCDD) induces epigenetic transgenerational inheritance of adult onset disease and sperm epimutations / M. Manikkam, R. Tracey, C. Guerrero-Bosagna // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7, № 9. — P. e46249. — DOI: 10.1371/journal.pone.0046249.
23. Moffat I.D. AhR-regulated miR-212/132 cluster reduces Bmal1 expression to repress the circadian clock / I.D. Moffat, N.L. Chepelev, V. Blais [et al.] // *Nucleic Acids Research*. — 2017. — Vol. 45, № 11. — P. 6695–6708. — DOI: 10.1093/nar/gkx278.
24. Giuliani A. Transgenerational epigenetic inheritance of dioxin-induced disease: A role for the AHR? / A. Giuliani, L. Gagliardi, E. Zuccarello [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2020. — Vol. 21, № 11. — P. 3848. — DOI: 10.3390/ijms21113848.
25. Manh H.D. The effects of Agent Orange on the health of the exposed people in Vietnam / H.D. Manh, D. Van Tung, T. Kido [et al.] // *International Journal of Occupational and Environmental Health*. — 2015. — Vol. 21, № 1. — P. 83–88. — DOI: 10.1179/2049396714Y.0000000081.
26. Geusau A. Olestra increases fecal excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin / A. Geusau, E. Tschachler, M. Meixner [et al.] // *The Lancet*. — 1999. — Vol. 354, № 9186. — P. 1266–1267. — DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04285-3.
27. Morita M. Effect of dietary fiber and fat on the elimination of TCDD in rats / M. Morita, Y. Yabushita, M. Nagai // *Chemosphere*. — 2007. — Vol. 66, № 7. — P. 1297–1303. — DOI: 10.1016/j.chemosphere.2006.07.026.
28. Ghosh A. Mitochondria-targeted antioxidant MitoQ provides neuroprotection in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease / A. Ghosh, R.K. Watson, E.W. Frey [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. — 2022. — Vol. 162, № 5. — P. 445–460. — DOI: 10.1111/jnc.15642.
29. Fujimori T. Effect of AST-120 on the progression of chronic kidney disease in the United States: a retrospective study / T. Fujimori, T. Okeya, K. Fukunaga [et al.] // *Clinical and Experimental Nephrology*. — 2021. — Vol. 25, № 9. — P. 977–985. — DOI: 10.1007/s10157-021-02078-5.
30. Kim S.H. Novel Ah receptor antagonist CH223191 suppresses TCDD-induced polyps in the mouse colon / S.H. Kim, E.C. Henry, D.K. Kim [et al.] // *Toxicology and Applied Pharmacology*. — 2011. — Vol. 256, № 3. — P. 320–326. — DOI: 10.1016/j.taap.2011.07.012.
31. Revel A. Resveratrol, a natural AhR antagonist, protects lung from DNA damage caused by benzo[a]pyrene / A. Revel, H. Raanani, E. Younglai [et al.] // *Journal of Applied Toxicology*. — 2003. — Vol. 23, № 4. — P. 255–261. — DOI: 10.1002/jat.902.
32. Lamas B. CARD9 impacts colitis by altering the gut microbiota and producing community-wide microbial metabolites / B. Lamas, M.L. Richard, V. Leducq [et al.] // *Nature*. — 2016. — Vol. 534, № 7606. — P. 266–270. — DOI: 10.1038/nature18304.
33. Al-Belooshi G. N-acetylcysteine attenuates TCDD-induced oxidative stress and inflammation in human keratinocytes / G. Al-Belooshi, A. Al-Mansoori, A. Al-Tenaiji [et al.] // *Toxicology Reports*. — 2021. — Vol. 8. — P. 1297–1304. — DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.06.012.
34. Park W.H. N-Acetylcysteine Inhibits TCDD-Stimulated IL-1 β Expression in HMC-1 Human Mast Cells / W.H. Park // *Molecules*. — 2018. — Vol. 23, № 9. — P. 2174. — DOI: 10.3390/molecules23092174.
35. Falahi E. N-3 Polyunsaturated fatty acids against aryl hydrocarbon receptor-mediated disorders / E. Falahi, N. Anarjan, G. Faezi [et al.] // *Food and Chemical Toxicology*. — 2020. — Vol. 143. — P. 111516. — DOI: 10.1016/j.fct.2020.111516.
36. Butler E. Targeting epigenetic modifications in cancer therapy: a new hope for resistant tumours? / E. Butler, M. Tarsounas // *British Journal of Cancer*. — 2023. — Vol. 128, № 12. — P. 2179–2189. — DOI: 10.1038/s41416-023-02255-3.
37. Цырлов И.Б. «Диоксиновая проблема» (научно-исторический аспект) / И.Б. Цырлов // *Биомедицинская химия*. — 2014. — Т. 60, № 1. — С. 13–33.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Dioxins and their effects on human health: Fact sheet / World Health Organization. — 2023. — URL: <https://www.who.int> (accessed: 15.05.2026).
2. Schecter A. Dioxins: an overview / A. Schecter, L. Birnbaum, J.J. Ryan [et al.] // *Environmental Research*. — 2006. — Vol. 101, № 3. — P. 419–428. — DOI: 10.1016/j.envres.2005.12.003.
3. Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans // *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. — 1997. — Vol. 69. — P. 1–631.
4. Burbach K.M. Cloning of the Ah-receptor cDNA and its expression / K.M. Burbach, A. Poland, C.A. Bradfield // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 1992. — Vol. 89, № 17. — P. 8185–8189. — DOI: 10.1073/pnas.89.17.8185.



5. Vogel C.F.A. The aryl hydrocarbon receptor as a target of environmental pollutants / C.F.A. Vogel, L.S. Van Winkle, C. Esser [et al.] // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. — 2022. — Vol. 62. — P. 131–155. — DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-052120-092201.
6. Beischlag T.V. The aryl hydrocarbon receptor complex and the control of gene expression / T.V. Beischlag, J.L. Morales, B.D. Hollingshead [et al.] // Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression. — 2008. — Vol. 18, № 3. — P. 207–250. — DOI: 10.1615/critrevukargeneexpr.v18.i3.20.
7. Schulte K.W. Cryo-EM structure of the AHR-ARNT-DRE complex / K.W. Schulte, D. Forgacs, Q. Chen [et al.] // Nature Communications. — 2023. — Vol. 14, № 1. — P. 1995. — DOI: 10.1038/s41467-023-37643-1.
8. Nebert D.W. Role of AhR-mediated induction of CYP1 enzymes in human health and disease / D.W. Nebert, T.P. Dalton, A.B. Okey [et al.] // Journal of Biological Chemistry. — 2004. — Vol. 279, № 23. — P. 23847–23850. — DOI: 10.1074/jbc.R400005200.
9. Puga A. The aryl hydrocarbon receptor cross-talks with multiple signal transduction pathways / A. Puga, C. Ma, J.L. Marlowe // Biochemical Pharmacology. — 2009. — Vol. 77, № 4. — P. 713–722. — DOI: 10.1016/j.bcp.2008.09.023.
10. Larigot L. AhR, ROS and cancer: a dangerous liaison / L. Larigot, L. Juricek, J. Dairou [et al.] // Cancers (Basel). — 2018. — Vol. 10, № 7. — P. 227. — DOI: 10.3390/cancers10070227.
11. Biswas G. TCDD induces mitochondrial dysfunction in the liver / G. Biswas, O.A. Adebayo, S. Lee [et al.] // Toxicology. — 2019. — Vol. 423. — P. 134–145. — DOI: 10.1016/j.tox.2019.05.008.
12. Yeager R.L. Nrf2 null mice are more sensitive to hepatotoxic effects of TCDD / R.L. Yeager, S.A. Reisman, L.M. Aleksunes [et al.] // Toxicological Sciences. — 2009. — Vol. 107, № 2. — P. 346–357. — DOI: 10.1093/toxsci/kfn239.
13. Tian Y. Ah receptor and NF- κ B interplay on the stage of inflammation / Y. Tian // Archives of Toxicology. — 2009. — Vol. 83, № 8. — P. 709–712. — DOI: 10.1007/s00204-009-0455-z.
14. Vogel C.F. The Ah receptor as a regulator of inflammatory and immune responses / C.F. Vogel, F. Matsumura // Clinical Science. — 2009. — Vol. 116, № 8. — P. 649–663. — DOI: 10.1042/CS20080475.
15. Revich B.A. Khimicheskoye zagryazneniye okruzhayushchey sredy i zdorov'ye naseleniya (obzor) [Chemical pollution of the environment and public health (review)] / B.A. Revich // Ekologiya cheloveka [Human Ecology]. — 2019. — № 1. — P. 4–11. [in Russian]
16. Funatake C.J. Cutting edge: activation of AhR by TCDD generates a population of CD4⁺CD25⁺ cells with characteristics of Treg / C.J. Funatake, N.B. Marshall, L.B. Stepan [et al.] // Journal of Immunology. — 2005. — Vol. 175, № 7. — P. 4184–4188. — DOI: 10.4049/jimmunol.175.7.4184.
17. Kamath A.B. Evidence for induction of apoptosis in vivo by TCDD in murine thymocytes / A.B. Kamath, P.S. Nagarkatti, M. Nagarkatti // Toxicology and Applied Pharmacology. — 1997. — Vol. 145, № 2. — P. 304–313. — DOI: 10.1006/taap.1997.8169.
18. Sulentic C.E. The long winding road of AhR-mediated effects on B-cell differentiation / C.E. Sulentic, N.E. Kaminski // Frontiers in Immunology. — 2011. — Vol. 2. — P. 36. — DOI: 10.3389/fimmu.2011.00036.
19. Doherty E.E. Dioxin and dioxin-like compounds: new insights into metabolic and epigenetic effects / E.E. Doherty, K.A. Fader, V.C. Buss // Current Environmental Health Reports. — 2021. — Vol. 8, № 1. — P. 11–21. — DOI: 10.1007/s40572-020-00299-6.
20. Ray S.S. Dioxin-induced immortalization of normal human keratinocytes and silencing of p16(INK4a) expression / S.S. Ray, H.I. Swanson // Journal of Biological Chemistry. — 2004. — Vol. 279, № 26. — P. 27187–27193. — DOI: 10.1074/jbc.M403393200.
21. Baccarelli A. Epigenetics and environmental chemicals / A. Baccarelli, V. Bollati // Current Opinion in Pediatrics. — 2009. — Vol. 21, № 2. — P. 243–251. — DOI: 10.1097/MOP.0b013e32832925cc.
22. Manikkam M. Dioxin (TCDD) induces epigenetic transgenerational inheritance of adult onset disease and sperm epimutations / M. Manikkam, R. Tracey, C. Guerrero-Bosagna // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, № 9. — P. e46249. — DOI: 10.1371/journal.pone.0046249.
23. Moffat I.D. AhR-regulated miR-212/132 cluster reduces Bmal1 expression to repress the circadian clock / I.D. Moffat, N.L. Chepelev, V. Blais [et al.] // Nucleic Acids Research. — 2017. — Vol. 45, № 11. — P. 6695–6708. — DOI: 10.1093/nar/gkx278.
24. Giuliani A. Transgenerational epigenetic inheritance of dioxin-induced disease: A role for the AHR? / A. Giuliani, L. Gagliardi, E. Zuccarello [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. — 2020. — Vol. 21, № 11. — P. 3848. — DOI: 10.3390/ijms21113848.
25. Manh H.D. The effects of Agent Orange on the health of the exposed people in Vietnam / H.D. Manh, D. Van Tung, T. Kido [et al.] // International Journal of Occupational and Environmental Health. — 2015. — Vol. 21, № 1. — P. 83–88. — DOI: 10.1179/2049396714Y.0000000081.
26. Geusau A. Olestra increases fecal excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin / A. Geusau, E. Tschachler, M. Meixner [et al.] // The Lancet. — 1999. — Vol. 354, № 9186. — P. 1266–1267. — DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04285-3.
27. Morita M. Effect of dietary fiber and fat on the elimination of TCDD in rats / M. Morita, Y. Yabushita, M. Nagai // Chemosphere. — 2007. — Vol. 66, № 7. — P. 1297–1303. — DOI: 10.1016/j.chemosphere.2006.07.026.
28. Ghosh A. Mitochondria-targeted antioxidant MitoQ provides neuroprotection in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease / A. Ghosh, R.K. Watson, E.W. Frey [et al.] // Journal of Neurochemistry. — 2022. — Vol. 162, № 5. — P. 445–460. — DOI: 10.1111/jnc.15642.
29. Fujimori T. Effect of AST-120 on the progression of chronic kidney disease in the United States: a retrospective study / T. Fujimori, T. Okeya, K. Fukunaga [et al.] // Clinical and Experimental Nephrology. — 2021. — Vol. 25, № 9. — P. 977–985. — DOI: 10.1007/s10157-021-02078-5.



30. Kim S.H. Novel Ah receptor antagonist CH223191 suppresses TCDD-induced polyps in the mouse colon / S.H. Kim, E.C. Henry, D.K. Kim [et al.] // *Toxicology and Applied Pharmacology*. — 2011. — Vol. 256, № 3. — P. 320–326. — DOI: 10.1016/j.taap.2011.07.012.
31. Revel A. Resveratrol, a natural AhR antagonist, protects lung from DNA damage caused by benzo[a]pyrene / A. Revel, H. Raanani, E. Younglai [et al.] // *Journal of Applied Toxicology*. — 2003. — Vol. 23, № 4. — P. 255–261. — DOI: 10.1002/jat.902.
32. Lamas B. CARD9 impacts colitis by altering the gut microbiota and producing community-wide microbial metabolites / B. Lamas, M.L. Richard, V. Leducq [et al.] // *Nature*. — 2016. — Vol. 534, № 7606. — P. 266–270. — DOI: 10.1038/nature18304.
33. Al-Belooshi G. N-acetylcysteine attenuates TCDD-induced oxidative stress and inflammation in human keratinocytes / G. Al-Belooshi, A. Al-Mansoori, A. Al-Tenaiji [et al.] // *Toxicology Reports*. — 2021. — Vol. 8. — P. 1297–1304. — DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.06.012.
34. Park W.H. N-Acetylcysteine Inhibits TCDD-Stimulated IL-1 β Expression in HMC-1 Human Mast Cells / W.H. Park // *Molecules*. — 2018. — Vol. 23, № 9. — P. 2174. — DOI: 10.3390/molecules23092174.
35. Falahi E. N-3 Polyunsaturated fatty acids against aryl hydrocarbon receptor-mediated disorders / E. Falahi, N. Anarjan, G. Faezi [et al.] // *Food and Chemical Toxicology*. — 2020. — Vol. 143. — P. 111516. — DOI: 10.1016/j.fct.2020.111516.
36. Butler E. Targeting epigenetic modifications in cancer therapy: a new hope for resistant tumours? / E. Butler, M. Tarsounas // *British Journal of Cancer*. — 2023. — Vol. 128, № 12. — P. 2179–2189. — DOI: 10.1038/s41416-023-02255-3.
37. Tsyrllov I.B. "Dioksinovaya problema" (nauchno-istoricheskiy aspekt) ["The dioxin problem" (scientific and historical aspect)] / I.B. Tsyrllov // *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry]. — 2014. — Vol. 60, № 1. — P. 13–33. [in Russian]