

© Крийт В.Е., Сладкова Ю.Н., Санников М.В., Пятибрат А.О., 2020

УДК 613.6 : 614.72: 615.9

Оценка концентрации диоксинов в липидах крови пожарных в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков

В.Е. Крийт¹, Ю.Н. Сладкова¹, М.В. Санников², А.О. Пятибрат²

¹ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, ул. 2-я Советская, д. 4, г. Санкт-Петербург, 191036, Российская Федерация

²ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова» МЧС России, ул. Академика Лебедева, д. 4/2, г. Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

Резюме: Введение. Специфика профессиональной деятельности пожарных определяется воздействием как опасных факторов пожара, так и комплексом вредных и опасных факторов различной природы, многократно превышающих нормативные значения. Основное место среди них занимает химический фактор, что связано с непрогнозируемым токсическим эффектом от воздействия сложного комплекса химических соединений, образующихся при горении синтетических полимерных материалов. Наибольшую опасность представляют низкотемпературные пожары, при которых в воздухе поступает широкий спектр загрязняющих веществ, в том числе диоксины, которые благодаря химической устойчивости и выраженному кумулятивному эффекту долгое время сохраняются в организме человека. Цель исследования – изучение взаимосвязи различных полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков и концентрации диоксинов в липидах крови пожарных. Материалы и методы. В ходе работы были определены средние концентрации диоксинов в воздухе на разных этапах ликвидации пожаров и в липидах крови пожарных с различным стажем работы методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии; кумулятивный эффект диоксинов был оценен в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков первой и второй фаз биотрансформации с помощью определения полиморфизмов (основной метод исследования – полимеразная цепная реакция). Результаты. Полученные высокие концентрации диоксинов в воздухе на всех этапах ликвидации пожаров и высокие концентрации диоксинов в липидах крови пожарных со значимой зависимостью от стажа работы позволяют говорить об ингаляционном пути поступления диоксинов как одном из основных для данной профессиональной группы и о профессиональном воздействии фактора. Анализ взаимосвязи различных полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков и концентрации диоксинов в липидах крови пожарных показал более высокий уровень диоксинов в крови носителей минорных аллелей. Проведение генотипирования пожарных и выявление носителей минорных аллелей генов детоксикации ксенобиотиков позволит своевременно проводить профилактические и реабилитационные мероприятия, направленные на предотвращение профессионального поражения диоксинами.

Ключевые слова: пожарные, диоксины, нормирование, полиморфизм, гены детоксикации ксенобиотиков, генотипирование.

Для цитирования: Крийт В.Е., Сладкова Ю.Н., Санников М.В., Пятибрат А.О. Оценка концентрации диоксинов в липидах крови пожарных в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 10 (331). С. 65–74. DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-331-10-65-74>

Evaluation of Blood Lipid Concentrations of Dioxins in Firefighters Depending on Polymorphic Variants of Xenobiotic Detoxification Genes

V.E. Kriyt¹, Y.N. Sladkova¹, M.V. Sannikov², A.O. Pyatibrat²

¹North-West Public Health Research Center, 4 2nd Sovetskaya Street, Saint Petersburg, 191036, Russian Federation

²Nikiforov Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, 4/2 Academician Lebedev Street, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

Summary. Background: The specifics of occupational activities of firefighters is determined by exposures to both fire hazards and a combination of occupational risk factors of various nature significantly exceeding their standard values. Adverse chemical exposures rank first due to unpredictable toxic effects of combustion products from burning synthetic polymers. Yet, the most dangerous are low-temperature fires emitting a wide range of air contaminants including highly lipophilic, bioaccumulative and persistent dioxins. The purpose of the research was to study the relationship between various polymorphic variants of xenobiotic detoxification genes and blood lipid concentrations of dioxins in firefighters. Materials and methods: We measured average dioxin concentrations in ambient air at different stages of firefighting and in blood lipids of firefighters with different length of service using the analytical method of gas chromatography-mass spectrometry. The cumulative effect of dioxins was estimated in relation to polymorphic variants of xenobiotic detoxification genes of the first and second phases of biotransformation by determining polymorphisms, the main research method being polymerase chain reaction. Results: High concentrations of dioxins measured in ambient air at all stages of firefighting and in blood lipids of firefighters with a significant correlation with work experience indicate that inhalation is one of the main routes of exposure to dioxins and that these chemicals are occupational risk factors for this professional group. The analysis of the relationship between various polymorphic variants of xenobiotic detoxification genes and blood lipid concentrations of dioxins in the firefighters showed a higher blood level of dioxins in carriers of minor alleles. Conclusions: Genotyping of firefighters and identification of carriers of minor alleles of xenobiotic detoxification genes may contribute to timely preventive and rehabilitation measures aimed at elimination of adverse health effects of occupational exposure to dioxins.

Keywords: firefighters, dioxins, standardization, polymorphism, xenobiotic detoxification genes, genotyping.

For citation: Kriyt V.E., Sladkova Y.N., Sannikov M.V., Pyatibrat A.O. Evaluation of blood lipid concentrations of dioxins in firefighters depending on polymorphic variants of xenobiotic detoxification genes. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2020; (10(331)):65–74 (In Russian) DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-331-10-65-74>

Author information: Kriyt V.E., <https://orcid.org/0000-0002-1530-4598>; Sladkova Yu.N., <https://orcid.org/0000-0003-1745-2663>; Sannikov M.V., <https://orcid.org/0000-0003-3969-9501>; Pyatibrat A.O., <https://orcid.org/0000-0001-6285-1132>.

Введение. Специфика профессиональной деятельности пожарных определяется воздействием как опасных факторов пожара, так и комплексом физических, химических, биологических и психофизиологических вредных

и опасных факторов. Трудовая деятельность пожарных осуществляется в экстремальных условиях и сопровождается реальной угрозой для их здоровья и жизни [1–3]. При пожарах величины параметров вредных и опасных факторов

многократно превышают нормативные уровни и их снижение практически невозможно [4].

Основное место среди них занимает химический фактор, что связано с непрогнозируемым токсическим эффектом от воздействия сложного комплекса химических соединений, образующихся при горении синтетических полимерных материалов, качественные и количественные характеристики которых в момент пожара трудно определимы. По отдельным данным, в продуктах горения содержится до 100 видов химических соединений, многие из которых обладают эффектом суммации [5]. Наибольшую опасность представляют низкотемпературные пожары, при которых в воздух поступает наиболее широкий спектр загрязняющих веществ, в том числе диоксины и диоксиноподобные соединения, которые вследствие своей химической устойчивости и выраженного кумулятивного эффекта долгое время сохраняются в организме человека и вызывают отсроченные эффекты [6–9].

К диоксинам относят две большие группы полихлорированных дибензодиоксинов (ПХДД) и полихлорированных дибензофуранов (ПХДФ) с различным числом и расположением атомов хлора. ПХДД и ПХДФ обычно встречаются в смесях и представляют собой группу из 210 трициклических хлорсодержащих ароматических химических веществ (75 конгенов ПХДД и 135 конгенов ПХДФ). Мониторингу подлежат только 17 из них, которые отличает 2,3,7,8-положение атомов хлора и очень высокая токсичность [10, 11]. Самым опасным, наиболее известным и изученным, по отношению к которому и применяется термин «диоксин», является 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксин (2,3,7,8-ТХДД). Обладающий наибольшей биологической активностью ТХДД входит в 1-ю группу по классификации Международного агентства по изучению рака (МАИР), включающую 63 наименования канцерогенных агентов химического и иного происхождения, и имеет безусловные доказательства опасности. В ГОСТ Р 57453–2017¹ представлено эквивалентное соотношение результатов классификации опасности согласно МАИР (1 группа) и ГОСТ 32419–2013² (класс 1А). В понятие «диоксины» также входят некоторые диоксиноподобные полихлорированные бифенилы (ПХБ) с похожими токсическими свойствами. В соответствии с приказом Госкомэкологии России³ из четырех выделенных групп ПХБ первая включает непосредственно токсичные ПХБ (стереоаналоги 2,3,7,8-ТХДД). Сложные смеси диоксинов часто оценивают единым оценочным показателем, называемым токсическим эквивалентом (ТЭ). Конгенам приписывается токсический эквивалентный фактор (ТЭФ) на основе относительной токсичной активности

каждого конгенера в сопоставлении с наиболее токсичным 2,3,7,8-ТХДД. Для определения ТЭ в смеси аналитически определяется величина массовой концентрации по каждому конгену, умножается на приписанный ТЭФ и результаты суммируются.

Диоксины могут образовываться при процессах горения в диапазоне температур +200 ... +900 °С (с наиболее активным образованием в диапазоне +200 ... +450 °С и с максимальными значениями при +300 °С), особенно если сгорают хлорированные ароматические соединения, а также являются побочными продуктами совершенно разных производств из различных отраслей промышленности. В отличие от представителей других профессий пожарные подвергаются воздействию диоксинов в составе сложного комплекса токсических веществ [12]. Профессиональная деятельность является одним из множества факторов, от которых зависит содержание диоксинов в крови человека [13, 14]. В более 90 % случаев влияние диоксинов на людей происходит через пищевые продукты; поступление с питьевой водой считается незначительным. Это связано с устойчивостью диоксинов к разложению, способностью к аккумуляции в жиросодержащих тканях живых организмов и перемещению по пищевой цепи [10, 15, 16]. Доля ингаляционного воздействия составляет менее 5 % от ежедневного поступления диоксинов с пищей. В соответствии с Рекомендациями по качеству воздуха в Европе⁴ при условии, что уровень диоксинов в воздухе составляет 0,1 пг/м³, а вдыхаемый объем воздуха — 20 м³/день для взрослых, потребление при вдыхании составляет около 0,03 пг/кг массы тела человека в день. При этом отмечается, что в некоторых случаях, в том числе при профессиональном воздействии, потребление при вдыхании может значительно увеличиваться. Допустимое суточное потребление (TDI) для ТХДД (TCDD) было установлено в 1990 году ВОЗ в 10 пг/кг массы тела человека. В 1998 году риск диоксинов для здоровья был пересмотрен, и для диоксинов и диоксиноподобных соединений был установлен TDI, выраженный в диапазоне 1–4 пг/кг массы тела человека.

В России допустимая суточная доза (ДСД) диоксинов — 10 пг/кг массы тела человека — была установлена распоряжением МЗ СССР⁵. Помимо допустимой суточной дозы поступления диоксинов в организм человека существуют гигиенические нормативы их содержания в различных объектах среды обитания, производственной среды и в пищевых продуктах (табл. 1). Необходимо отметить, что для пожарных характерны все пути поступления диоксинов.

¹ ГОСТ Р 57453–2017 «Руководство по применению критериев классификации опасности химической продукции по воздействию на организм. Канцерогенность».

² ГОСТ 32419–2013 «Классификация опасности химической продукции. Общие требования».

³ Приказ Госкомэкологии России от 13.04.1999 № 165 «О Рекомендациях для целей инвентаризации на территории Российской Федерации производств, оборудования, материалов, использующих или содержащих ПХБ, а также ПХБ-содержащих отходов».

⁴ Рекомендации по качеству воздуха в Европе. Второе издание. Европейское региональное бюро ВОЗ.

⁵ Распоряжение МЗ СССР от 05.05.1991 № 142-9/05 «О гигиеническом нормировании диоксинов в воде и продуктах питания».

Таблица 1. Гигиенические нормативы диоксинов в объектах производственной среды, среды обитания и допустимые уровни их содержания в основных пищевых продуктах

Table 1. Hygienic standards for dioxins in objects of the occupational setting and environment and their permissible levels in staple foods

Объект нормирования / Object	Нормативное значение, не более / Standard value, less than	Нормативный документ / Russian normative document	Примечание / Note
Воздух рабочей зоны / Workplace air	—	—	Европейская норма 0,1 нг/м³ / European standard: 0.1 ng/m³
Атмосферный воздух населенных мест / Ambient air in populated areas	ПДКсс, пг/м³ / Average daily MPC, pg/m³ 0,5	ГН (GN) 2.1.6.014–94 ⁶ ГН (GN) 2.1.6.3492–17 ⁷	Норматив установлен для диоксинов и фуранов (в пересчете на 2,3,7,8-ТХДД) / The standard is set for dioxins and furans (in terms of 2,3,7,8-TCDD)
Выбросы в атмосферу / Atmospheric emissions	—	—	Европейская норма 0,1 нг ТЭ/Нм³ при 11% O₂ / European standard 0.1 ng TEQ/Nm³ at 11 % O₂ ⁸
Вода водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования / Water of water objects for drinking, recreational and domestic water supply	ПДК, пг/л / MPC, pg/L 1	ГН (GN) 2.1.5.2280–07 ⁹	Норматив установлен для 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-п-диоксида / The standard is set for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin
Почва / Soil: — населенных мест / populated areas — сельскохозяйственных угодий / agricultural land — промышленной площадки / industrial site	ОДК, нг/кг / RPC, ng/kg 50,0 5,0 1000,0	ГН (GN) 2.1.7.3298–15 ¹⁰	Норматив установлен для диоксинов и фуранов (в пересчете на 2,3,7,8-ТХДД) / The standard is set for dioxins and furans (in terms of 2,3,7,8-TCDD)
Пищевые продукты / Food products			
1. Мясо и мясопродукты, консервы, жир-сырец / Meat and meat products, canned food, raw fat: — говядина, баранина / beef, lamb — свинина / pork — мясо птицы / poultry — субпродукты / offal	Допустимые уровни, мг/кг / Permissible levels, mg/kg 0,000003 0,000001 0,000002 0,000006	СанПиН (SanPiN) 2.3.2.2401–08 ¹¹ ТР ТС (TR TS) 021/2011 ¹² ТР ТС (TR TS) 034/2013 ¹³	В ряде продуктов питания содержание диоксинов не допускается (в продуктах для питания беременных и кормящих женщин, в отдельных продуктах детского питания, в БАД к пище) / In some foods, dioxins are not authorized (in foods for pregnant and lactating women, in certain baby foods and food supplements)
2. Молоко и молочные продукты, масло коровье, яйца и жидкие яичные продукты / Milk and dairy products, butter, eggs and liquid egg products	0,000003	ТР ЕАЭС (TR EAEU) 040/2016 ¹⁴	
3. Рыба, рыбные продукты, мясо морских млекопитающих / Fish, fish products, marine mammal meat	0,000004	ТР ТС (TR TS) 033/2013 ¹⁵	
4. Рыбный жир, смешанный животный жир, жировые продукты на основе сочетания животных и растительных жиров / Fish oil, mixed animal fat, animal and vegetable fat-based fat products	0,000002		
5. Масло растительное / Vegetable oil	0,00000075		

Abbreviations: 2,3,7,8-TCDD, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin; MPC, maximum permissible concentration; RPC, referential permissible concentration; GN, hygienic standard; SanPiN, sanitary rules and norms; TR TS, technical regulations of the Customs Union; TR EAEU, technical regulations of the Eurasian Economic Union.

Несмотря на то, что присутствие диоксинов, токсичных в любых концентрациях и имеющих высокие кумулятивные свойства, в настоящее время считается недопустимым в продуктах питания, атмосферном воздухе и в питьевой воде, достичь этого практически невозможно [17]. Поэтому на сегодняшний день стоит вопрос о необходимости жесткого регламентирования диоксинов и гармонизации отечественного и

международного нормирования. Для сравнения: предельно допустимая концентрация (ПДК) диоксинов (по 2,3,7,8-ТХДД) в питьевой воде в России — 1 пг/л, в США — MCL (обязательный норматив, максимально допустимый уровень загрязнения питьевой воды, которая поставляется любому пользователю общественной водопроводной сети) — 0,00000003 мг/л (0,3 пг/л), а Public Health Goal (необязательный

⁶ ГН 2.1.6.014–94 «Предельно допустимая концентрация (ПДК) полихлорированных dibenzодиоксинов и полихлорированных dibenzофуранов в атмосферном воздухе населенных мест».

⁷ ГН 2.1.6.3492–17 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений».

⁸ Методическое руководство по выявлению и количественной оценке выбросов диоксинов, фуранов и других непреднамеренно образуемых СОЗ согласно Статье 5 Стокгольмской Конвенции, январь 2013 г.

⁹ ГН 2.1.5.2280–07 Дополнения и изменения № 1 к ГН 2.2.5.1315–03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования».

¹⁰ ГН 2.1.7.3298–15 «Ориентировочные допустимые концентрации (ОДК) полихлорированных dibenzo-п-диоксинов и dibenzофуранов (в пересчете на 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-пара-диоксин и его аналоги) в почве населенных мест, сельскохозяйственных угодий и промышленной площадки».

¹¹ СанПиН 2.3.2.2401–08 Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Дополнения и изменения № 10 к СанПиН 2.3.2.1078–01.

¹² ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции».

¹³ ТР ТС 034/2013 «О безопасности мяса и мясной продукции».

¹⁴ ТР ЕАЭС 040/2016 «О безопасности рыбы и рыбной продукции».

¹⁵ ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции».

¹⁶ National Primary Drinking Water Regulations (NPDWR)/Национальные первичные нормативы питьевой воды.

норматив, но которого желательно придерживаться) — 0 (zero)¹⁶.

Диоксины медленно выводятся из организма (период их полувыведения из организма составляет 10 и более лет), оказывают общетоксическое действие, обладают цитотоксическим эффектом, нарушают деятельность эндокринной системы, провоцируют болезни кожи, крови и кроветворной системы, увеличивают биологический возраст, повышают восприимчивость к инфекциям, вызывают отдаленные эффекты, связанные с иммунодепрессивными, мутагенными, тератогенными, эмбриотоксическими и канцерогенными свойствами; отмечено хроническое действие малых доз, определяемое сверхкумулятивным эффектом [15]. Выявление первичных молекулярных, биохимических, функциональных эффектов у здоровых людей по результатам анализа различных концентраций диоксинов в крови человека и показателей здоровья наблюдается при 30 пг/г липидов крови [18]. Поэтому проблема оценки длительных хронических интоксикаций организма пожарных диоксинами является крайне актуальной.

Цель исследования — изучение взаимосвязи концентрации диоксинов в липидах крови пожарных, стажа их профессиональной деятельности и различных полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков.

Материалы и методы. Отбор проб приземного воздуха на содержание диоксинов проводился на разных этапах ликвидации 56 пожаров на промышленных, сельскохозяйственных и лесных объектах и в жилых домах: во время пожара, через сутки и через две недели после ликвидации пожара.

С целью определения влияния химического фактора на организм человека были обследованы 350 сотрудников ФПС МЧС России (основная группа), из них 234 человека, участвующих непосредственно в пожаротушении (пожарные), и 116 человек — сотрудники, осуществляющие надзорные мероприятия, в том числе следственные и иные действия на месте пожара (инспекторы). В контрольной группе были обследованы 82 спасателя, участвующие в ликвидации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера, не входящие в состав противопожарной службы и, как следствие, не принимающие участие в ликвидации пожаров. Обследуемые специалисты были разделены в зависимости от стажа работы на три группы: 0–1 год, 2–5 лет, 6 и более лет (табл. 2).

Анализ проб на содержание диоксинов в воздушной среде и липидах крови проводился в лаборатории с помощью газохроматографического разделения и количественной масс-спектрометрии (ГХ-МС) путем подключения раздвигательной колонки хроматографа к ионному источнику масс-спектрометра. Кумулятивный эффект диоксинов оценивали в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков I и II фаз биотрансформации с помощью определения полиморфизмов, представленных в табл. 3.

Проводилось исследование генов:

— кодирующих ферменты, обеспечивающие I фазу процесса биотрансформации (цитохром P450 CYP1A1 (белок экспрессии гена CYP1A1 участвует в метаболизме полициклических ароматических углеводородов) [19–21], EPHX1 (полиморфизм T-337C ответственен за снижение активности фермента на 50 % («медленный»

Таблица 2. Распределение обследованных специалистов в зависимости от стажа работы

Table 2. Distribution of examined specialists by the length of service

Группа / Group	Количество обследованных специалистов в зависимости от стажа работы, лет (%) / Number of examined specialists by their length of service, years (%)						Количество обследованных / Total
	0–1 лет / 0–1 yrs	% от общего количества в группе / % of the group total	2–5 лет / 2–5 yrs	% от общего количества в группе / % of the group total	6 и более / ≥ 6 yrs	% от общего количества в группе / % of the group total	
Пожарные / Firefighters	76	32,5	96	41,0	62	26,5	234
Инспекторы / Inspectors	23	19,8	51	44,0	42	36,2	116
Контроль / Controls	27	32,9	34	41,5	21	25,6	82

Таблица 3. Аллельные варианты исследуемых генов детоксикации ксенобиотиков

Table 3. Allelic variants of the studied xenobiotic detoxification genes

Ген / Gene	Полиморфизм/ Polymorphism	Генотип/ Genotype
CYP1A1 (ген цитохрома P450, семейства 1)	A/G, A1384G, Ile462Val Rs* 1048943	A/A, A/G, G/G
EPHX1 (эпоксидгидролаза микросом)	C/T Tyr113His Rs 1051740	C/C, C/T, T/T
GSTM1 (глутатион-S-трансфераза M1)	+0; I/D; (I/I делеция) Rs 147565	00/+ I/I, I/D, D/D
GSTT1 (глутатион-S-трансфераза T1)	+0; I/D; (I/I делеция) Rs 71748309	00/+ I/I, I/D, D/D
GSTP1 (глутатион-S-трансфераза P1)	A/G; Ile105Val Rs 1695	A/A, A/G, G/G
GSTP1 (глутатион-S-трансфераза P1)	C/T; Ala 114 Val Rs 1138272	C/C, C/T, T/T

*Rs — полиморфизм по референсному секвенсу человека.

Note: *Rs — human reference sequencing polymorphism.

¹⁶ National Primary Drinking Water Regulations (NPDWR)/Национальные первичные нормативы питьевой воды.

аллель), в результате чего снижается эффективность инактивации токсичных метаболитов, что ведет к развитию «оксидативного стресса» [22–24],

– глутатион-S-трансфераза GST – семейство ферментов, катализирующих конъюгацию различных ксенобиотиков, обеспечивая II фазу биотрансформации. При делеции (отсутствии) по обоим аллелям в гене GSTM1, кодирующем фермент μ -1 глутатион-S-трансферазы, полностью отсутствует синтез белкового продукта. Обычно делеция наблюдается в 40–45 % случаев в европеоидных популяциях [25, 26]. В случае делеции гена GSTT1 фермент theta-1 глутатион-S-трансфераза не образуется, в результате чего способность организма избавляться от некоторых вредных соединений значительно снижается. GSTP1 играет важную роль в канцерогенезе и потенциальной резистентности опухолей к лекарственной терапии. Еще одним подтверждением этого является и то, что GSTP1 может селективно ингибировать JNK-фосфорилирование, предотвращая апоптоз [27, 28].

Основной метод исследования – полимеразная цепная реакция (ПЦР) [29, 30]. Оценку частоты аллелей проводили с помощью анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов [31–36]. Для выявления рестрикционных полиморфизмов проводилась обработка продуктов ПЦР рестриктазами производства фирмы New England BioLabs (Великобритания) в соответствии с инструкцией.

Результаты исследования. Средние концентрации диоксинов в приземном воздухе на разных этапах ликвидации пожаров различной локализации представлены в табл. 4.

Наибольшие концентрации наблюдались при пожарах на промышленных предприятиях и в жилых домах, что может быть обусловлено горением синтетических полимерных материалов и конструкций. Несмотря на то, что концентрации диоксинов в течение первых суток после пожаров в приземном воздухе значительно снижались, все же они оставались на высоком уровне. В РФ отсутствует нормирование диоксинов в воздухе рабочей зоны, и ориентировочно полученные результаты можно сопоставить с Европейскими нормами для воздуха рабочей зоны – $0,1 \text{ нг/м}^3$. В методических рекомендациях МР 2.2.9.0056–11¹⁷ предложена предельная норма профессионального воздействия ТХДД, равная 200 пг/м^3 воздуха рабочей зоны с временной нагрузкой в 8 часов.

Дополнительно концентрации диоксинов в приземном воздухе определяли после полного прекращения процессов горения (на 14 сутки после пожара), что необходимо для оценки работ по ликвидации последствий пожаров и проведению следственных действий. Полученные данные (на месте пожара жилых домов – $(2,4 \pm 0,3) \times 10^{-9} \text{ мг/м}^3$, на промышленных предприятиях – $(5,1 \pm 0,7) \times 10^{-9} \text{ мг/м}^3$) свидетельствуют, что высокие концентрации диоксинов в приземном воздухе на месте пожара сохраняются более двух недель и превышают

Таблица 4. Результаты исследований воздушной среды на содержание диоксинов на различных этапах ликвидации пожаров, мг/м^3

Table 4. Results of dioxin air monitoring at various stages of firefighting, mg/m^3

Объекты / Objects	Средние концентрации, мг/м^3 / Average concentrations, mg/m^3 WHO-TEQ*
Во время пожара / During a fire	
Промышленные предприятия / Industrial enterprises	$(3,2 \pm 0,9) \times 10^{-5}$
Бытовые постройки и жилые дома / Household and residential buildings	$(9,7 \pm 0,7) \times 10^{-5}$
Сельскохозяйственные объекты / Agricultural objects	$(16,4 \pm 1,2) \times 10^{-6}$
Лесные объекты / Forest objects	$(11,2 \pm 0,7) \times 10^{-6}$
В первые сутки после пожара / During 24 hours after the fire	
Промышленные предприятия / Industrial enterprises	$(7,6 \pm 0,8) \times 10^{-9}$
Бытовые постройки и жилые дома / Household and residential buildings	$(3,4 \pm 0,7) \times 10^{-9}$
Сельскохозяйственные объекты / Agricultural objects	$(9,4 \pm 1,2) \times 10^{-10}$
Лесные объекты / Forest objects	$(7,2 \pm 0,7) \times 10^{-10}$

Примечание. *Международный эквивалент токсичности (Toxic Equivalency Quantity, TEQ) по Всемирной организации здравоохранения.

Note: *Toxic equivalency quantity (TEQ) according to the World Health Organization (WHO) scheme.

Таблица 5. Содержание диоксинов и ПХБ в крови основных и контрольной групп

Table 5. Blood lipid concentrations of dioxins and polychlorinated biphenyls in the main and control groups

Химическое соединение / Chemical compound	Концентрации ($M \pm m$), пг/г липидов / Concentrations ($M \pm m$), pg/g lipids		
	Группы сравнения / Groups of comparison		
	Контроль / Controls	Пожарные / Firefighters	Инспекторы / Inspectors
ПХДД / PCDD	$124,2 \pm 2,4$	$731,4 \pm 7,8^*$	$659,2 \pm 8,1^*$
ПХДФ / PCDF	$83,2 \pm 3,7$	$634,2 \pm 6,9^*$	$526,3 \pm 7,4^*$
ПХБ / PCB	$26,2 \pm 2,9$	$61,6 \pm 5,1^*$	$52,4 \pm 4,3^*$
Диоксиновый эквивалент (по 2,3,7,8-ТХДД, WHO-TEQ) / Dioxin equivalent (2,3,7,8-TCDD, WHO-TEQ)	$32,7 \pm 2,1$	$536,8 \pm 6,1^*$	$486,6 \pm 7,3^*$

Примечание: * – различие относительно группы контроля, $p < 0,05$.

Note: * – compared to the control group, $p < 0.05$.

¹⁷ МР 2.2.9.0056–11 «Меры профилактики на диоксиноопасных производствах».

среднесуточную ПДК для атмосферного воздуха в 4,8–10,2 раза.

На следующем этапе работы была проведена сравнительная характеристика содержания диоксинов в крови пожарных, инспекторов (основные группы) и спасателей (контрольная группа) (табл. 5), а также сравнительная характеристика концентрации диоксинов в крови пожарных в зависимости от стажа профессиональной деятельности (табл. 6).

Полученные данные свидетельствуют о высокой концентрации диоксинов в крови как пожарных, участвующих непосредственно в пожаротушении, так и у сотрудников, проводящих инспекцию на месте пожара. Проведенный анализ показал, что у пожарных концентрация отдельных химических соединений в крови по сравнению с контролем больше до 7,6 раза, по диоксиновому эквиваленту — до 16,4 раза;

у инспекторов — до 6,3 и 14,9 раза соответственно ($p < 0,05$). Для дальнейшего анализа, учитывая, что концентрация диоксинов в крови пожарных и инспекторов в разы больше, чем в контрольной группе, пожарных и инспекторов объединили в единую основную группу (далее — пожарные).

Анализ содержания диоксинов в крови пожарных в разных по стажу профессиональной деятельности группах показал статистически значимое увеличение концентрации диоксинов в крови с увеличением стажа работы.

Дальнейшее исследование заключалось в оценке концентрации диоксинов в крови пожарных в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков и стажа профессиональной деятельности. Результаты проведенных исследований представлены в таблицах 7 и 8.

Таблица 5. Содержание диоксинов и ПХБ в крови основных и контрольной групп
Table 5. Blood lipid concentrations of dioxins and polychlorinated biphenyls in the main and control groups

Химическое соединение / Chemical compound	Концентрации (М ± м), пг/г липидов / Concentrations (M ± m), pg/g lipids		
	Группы сравнения / Groups of comparison		
	Контроль / Controls	Пожарные / Firefighters	Инспекторы / Inspectors
ПХДД / PCDD	124,2 ± 2,4	731,4 ± 7,8*	659,2 ± 8,1*
ПХДФ / PCDF	83,2 ± 3,7	634,2 ± 6,9*	526,3 ± 7,4*
ПХБ / PCB	26,2 ± 2,9	61,6 ± 5,1*	52,4 ± 4,3*
Диоксиновый эквивалент (по 2,3,7,8-ТХДД, WHO-TEQ) / Dioxin equivalent (2,3,7,8-TCDD, WHO-TEQ)	32,7 ± 2,1	536,8 ± 6,1*	486,6 ± 7,3*

Примечание: * — различие относительно группы контроля, $p < 0,05$.
Note: * — compared to the control group, $p < 0.05$.

Таблица 6. Содержание диоксинов и ПХБ в крови основной группы в зависимости от стажа работы
Table 6. Blood lipid concentrations of dioxins and PCBs in the main group by the length of service

Стаж работы, лет / Work experience, years	Концентрации (М ± м), пг/г липидов / Concentrations (M ± m), pg/g lipids			
	ПХДД / PCDD	ПХДФ / PCDF	ПХБ / PCB	WHO-TEQ
0–1	178,2 ± 6,4*	97,5 ± 5,3*	36,2 ± 3,2*	124,3 ± 7,2*
2–5	426 ± 7,2*	392 ± 4,9*	58,1 ± 4,2*	397,8 ± 8,3*
6 и более / ≥ 6	742 ± 8,1	659 ± 7,6	84,5 ± 4,8	526,4 ± 7,9

Примечание: * — различие относительно специалистов со стажем 6 и более лет, $p < 0,05$.
Note: * — compared to specialists with six and more years of work experience, $p < 0.05$.

Таблица 7. Частота встречаемости вариантов генов в группе пожарных, (М ± м) %
Table 7. Frequency of occurrence of gene variants in the group of firefighters, (M ± m) %

Ген / Gene	Генотип / Genotype	Частота встречаемости вариантов генов, (М ± м) % / Frequency of occurrence of gene variants, (M ± m) %
EPHX1	Тур/Тур	42,8 ± 5,7
	Тур/His	51,6 ± 6,1
	His/His	5,6 ± 4,6
CYP1A1	A/A	39,5 ± 7,2
	A/G	52,7 ± 5,3
	G/G	7,8 ± 3,4
GSTM1	I/I	61,3 ± 4,7
	I/D	27,2 ± 5,1
	D/D	11,5 ± 4,7
GSTT1	I/I	64,4 ± 3,8
	I/D	26,1 ± 3,2
	D/D	9,5 ± 2,1
GSTP1 (A→G)	A/A	49,3 ± 6,3
	A/G	41,1 ± 4,8
	G/G	9,6 ± 4,2
GSTP1 (C→T)	C/C	42,3 ± 5,1
	C/T	36,6 ± 4,7
	T/T	21,1 ± 5,1

Анализ частоты встречаемости различных полиморфных вариантов исследованных генов показал, что наиболее часто встречающимися у обследованных пожарных являются:

- гомозиготный генотип EPHX1 Tyr/Tyr и гетерозиготный генотип Tyr/His, а генотип His/His практически отсутствует;
- гетерозиготный генотип CYP1A1 A/G, а генотип G/G практически отсутствует;
- характерно преобладание I/I генотипов GSTM1 и GSTT1;
- характерно преобладание A/A и C/C генотипов GSTP1.

В соответствии с данными, представленными в табл. 8, можно сделать следующие выводы:

- анализ содержания в зависимости от стажа работы диоксинов в крови пожарных с различными вариантами генов, кодирующих микросомальные ферменты, свидетельствует, что носители генотипов, ассоциированных с

нормальной активностью фермента, отличаются достоверно более низкой концентрацией диоксинов в крови в стажированных группах (носители генотипа Tyr/Tyr EPHX1 и генотипа AA CYP1A1);

- анализ содержания в зависимости от стажа работы диоксинов в крови пожарных с различными вариантами генов, кодирующих глутатион-S-трансферазу (GSTM1 и GSTT1), свидетельствует, что носители генотипов, ассоциированных с нормальной активностью фермента, отличаются достоверно более низкой концентрацией диоксинов в крови в стажированных группах (носители генотипа I/I);

- анализ содержания в зависимости от стажа работы диоксинов в крови пожарных с различными вариантами генов, кодирующих глутатион-S-трансферазу (GSTP1), свидетельствует, что носители генотипов, ассоциированных с нормальной активностью фермента,

Таблица 8. Содержание диоксинов в крови пожарных в зависимости от полиморфных вариантов генов и стажа работы, (M ± m) пг/г липидов WHO – TEQ

Table 8. Blood lipid concentrations of dioxins in firefighters by polymorphic variants of the genes and work experience, (M ± m) pg/g lipids WHO – TEQ

Ген / Gene	Генотип / Genotype	Стаж работы, лет / Work experience, years		
		0–1	2–5	6 и более / ≥ 6
EPHX1	Tyr/Tyr	112,4 ± 7,4	252,5 ± 8,1*#	448,3 ± 8,4*#
	Tyr/His	124,3 ± 7,2	397,8 ± 8,3*#	526,4 ± 7,9*#
	His/His	145,3 ± 7,2	463,4 ± 6,9#	625,6 ± 8,3#
CYP1A1	A/A	107,3 ± 8,1*	216,6 ± 5,9*#	417,2 ± 6,7*#
	A/G	136,2 ± 6,8*	359,8 ± 8,4*#	511,3 ± 8,2*#
	G/G	158,4 ± 8,2	492,5 ± 7,8#	627,4 ± 7,4#
GSTM1	I/I	82,6 ± 3,5*	112,7 ± 4,7*#	379,3 ± 3,9*#
	I/D	127,3 ± 6,2	313,6 ± 7,1#	493,4 ± 3,5*#
	D/D	152,5 ± 4,2	514,7 ± 5,1#	673,2 ± 4,8#
GSTT1	I/I	97,2 ± 4,3*	183,4 ± 3,7*#	351,8 ± 4,8*#
	I/D	146,4 ± 3,8	289,7 ± 9,2*#	525,4 ± 8,4*#
	D/D	174,1 ± 5,2	538,5 ± 3,8#	692,6 ± 4,6#
GSTP1 (A→G)	A/A	98,3 ± 6,1*	194,3 ± 8,1*#	329,6 ± 7,8*#
	A/G	124,3 ± 5,2*	359,8 ± 7,2*#	624,3 ± 9,4#
	G/G	162,6 ± 4,7	512,7 ± 9,6#	676,2 ± 11,6#
GSTP1 (C→T)	C/C	82,3 ± 9,3*	194,5 ± 11,4*#	378,4 ± 7,9*#
	C/T	141,7 ± 7,1*	289,7 ± 6,9*#	447,2 ± 9,8*#
	T/T	164,3 ± 6,7	514,4 ± 8,2#	656,7 ± 12,4#

Примечание: * – различие относительно носителей гомозиготного генотипа с минорным аллелем, $p < 0,05$, # – различие относительно группы сравнения со стажем работы 0–1 год, $p < 0,05$.

Notes: * – compared to carriers of a homozygous genotype with a minor allele, $p < 0.05$, # – compared to the group with work experience of 0–1 year, $p < 0.05$.

Таблица 9. Содержание диоксинов в крови пожарных в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков I и II фазы биотрансформации, (M ± m) пг/г липидов WHO – TEQ

Table 9. Blood lipid concentrations of dioxins in firefighters by polymorphic variants of xenobiotic detoxification genes of biotransformation phases I and II, (M ± m) pg/g lipid WHO - TEQ

Обобщенная группа / Merged group	Стаж работы, лет / Work experience, yrs		
	0–1	2–5	6 и более / ≥ 6
Первая группа (22,1 ± 1,4 % от общего числа обследованных пожарных) сочетание 6 генотипов: EPHX1 Tyr/Tyr, CYP1A1 A/A, GSTM1 I/I, GSTT1 I/I, GSTP1 A/A, GSTP1 C/C / First group (22.1 ± 1.4 % of the total number of examined firefighters); combination of 6 genotypes: EPHX1 Tyr/Tyr, CYP1A1 A/A, GSTM1 I/I, GSTT1 I/I, GSTP1 A/A, GSTP1 C/C	54,5 ± 7,2*	136,9 ± 8,4*#	223,6 ± 9,2*#
Вторая группа (14,5 ± 1,2 % от общего числа обследованных пожарных) сочетание 6 генотипов: EPHX1 Tyr/His, CYP1A1 A/G, GSTM1 I/D, GSTT1 I/D, GSTP1 A/G, GSTP1 T/T / Second group (14.5 ± 1.2 % of the total number of examined firefighters); combination of 6 genotypes: EPHX1 Tyr/His, CYP1A1 A/G, GSTM1 I/D, GSTT1 I/D, GSTP1 A/G, GSTP1 T/T	219,3 ± 5,9	698,2 ± 7,4#	912,5 ± 9,6#

Примечание: * – различие относительно носителей второй обобщенной группы, $p < 0,05$, # – различие относительно группы сравнения со стажем работы 0–1 год, $p < 0,05$.

Notes: * – compared to carriers of the second merged group, $p < 0.05$, # – compared to the group with work experience 0–1 year, $p < 0.05$.

отличаются достоверно более низкой концентрацией диоксинов в крови в стажированных группах (носители генотипов А/А и С/С).

Для оценки весового вклада различных генотипов в процесс кумуляции диоксинов из 120 вариантов комбинаций генотипов 6 кандидатных генов были выбраны 2 варианта сочетания генов, при которых у пожарных были выявлены статистически значимые изменения концентрации диоксинов в крови. Были составлены 2 обобщенные группы: в первую обобщенную группу были включены лица с сочетанием 6 генотипов, ассоциированных с нормальной активностью ферментов детоксикации ксенобиотиков I и II фаз биотрансформации, вторую обобщенную группу составили лица, имеющие сочетание других 6 генотипов, отличающихся достоверно более высокой концентрацией диоксинов в крови (табл. 9).

Анализ содержания диоксинов в крови пожарных с различными вариантами генов детоксикации ксенобиотиков I и II фаз биотрансформации свидетельствует, что у носителей минорных (медленных) аллелей этих генов концентрация диоксинов при различном стаже работы в 4–5 раз выше по сравнению с носителями мажорных (быстрых) аллелей.

Выводы:

1. Обнаруженные высокие концентрации диоксинов в воздухе на всех этапах ликвидации пожаров и высокие концентрации диоксинов в липидах крови пожарных со значимой зависимостью от стажа работы позволяют говорить об ингаляционном пути поступления диоксинов как одном из основных для данной профессиональной группы и о возможности профессионального воздействия данного фактора.

2. Анализ взаимосвязи различных полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков и концентрации диоксинов в липидах крови пожарных показал более высокий уровень диоксинов в крови носителей минорных аллелей.

3. Проведение генотипирования пожарных и выявление носителей минорных аллелей генов детоксикации ксенобиотиков позволит своевременно осуществлять профилактические и реабилитационные мероприятия, направленные на предотвращение профессионального поражения диоксинами.

Информация о вкладе авторов: Крийт В.Е., Санников М.В. — концепция и дизайн исследования. Крийт В.Е., Пятибрат А.О., Сладкова Ю.Н. — сбор и обработка материала. Пятибрат А.О., Крийт В.Е. — статистическая обработка. Сладкова Ю.Н. — написание текста. Крийт В.Е. — редактирование.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы (пп. 20–28, 30, 34–36 см. References)

- Колычева И.В. Актуальные вопросы медицины труда пожарных (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2005. № 8 (46). С. 133–138.
- Дьякович М.П., Шевченко О.И. Медико-психологические последствия воздействия факторов пожара на ОАО «Иркутсккабель» на пожарных-ликвидаторов // Медицина труда и промышленная экология. 2008. № 1. С. 29–35.
- Шафран Л.М., Нехорошкова Ю.В. Комплексная гигиеническая оценка условий труда и трудового процесса пожарных-спасателей // Гигиена и санитария. 2015. Т. 94. № 1. С. 77–82.
- Смиловенко О.О., Курлович И.Г. Повышение безопасности труда пожарного-спасателя // Вестник Университета гражданской защиты МЧС Беларуси. 2017. Т. 1. № 4. С. 459–467.
- Рукавишников В.С., Колычева И.В. Медицина труда пожарных: итоги и перспективы исследований // Медицина труда и промышленная экология. 2007. № 6. С. 1–5.
- Рукавишников В.С., Колычева И.В., Дорогова В.Б. и др. Некоторые подходы к мониторингу условий труда и состояния здоровья пожарных // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2005. № 2 (40). С. 7–14.
- Стрельцова И.В., Скутова А.В. Медицинские аспекты профессиональной деятельности пожарных // Научный журнал. 2017. № 5 (18). С. 105–106.
- Адамян В.Л., Мальков И.В. Медико-биологические аспекты трудовой деятельности пожарных // Центральный научный вестник. 2017. Т. 2. № 19(36). С. 3.
- Софронов Г.А., Румак В.С., Умнова Н.В. и др. Возможные риски хронического воздействия малых доз диоксинов для здоровья населения: к методологии выявления токсических эффектов // Медицинский академический журнал. 2016. Т. 16. № 3. С. 7–18.
- Румак В.С., Умнова Н.В. Диоксины и безопасность биосистем: результаты натуральных исследований // Жизнь Земли. 2018. Т. 40. № 3. С. 308–323.
- Какарека С.В., Кухарчик Т.И. Источники поступления стойких органических загрязнителей в окружающую среду: опыт выявления и изучения // Природопользование. 2012. № 22. С. 157–164.
- Черняк Ю.И., Шелепчиков А.А., Грассман Д.А. Модификация диоксин-сигнального пути у высокоэкспонированных пожарных // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2007. № 2 (54). С. 65–71.
- Черняк Ю.И., Грассман Д.А. Воздействие диоксинов на пожарных // Мед. труда и пром. экол. 2007. № 6. С. 18–21.
- Шелепчиков А.А., Черняк Ю.И., Бродский Е.С. и др. Полихлорированные дибензо-п-диоксины, дибензофураны и бифенилы в сыворотке крови пожарных Иркутского региона // Сибирский медицинский журнал. 2012. Т. 110. № 3. С. 53–59.
- Софронов Г.А., Рембовский В.Р., Радилов А.С. и др. Современные взгляды на механизм токсического действия диоксинов и их санитарно-гигиеническое нормирование // Медицинский академический журнал. 2019. Т. 19. № 1. С. 17–28.
- Попова А.Ю., Трухина Г.М. Хлорированные бифенилы — гигиеническая проблема современности / Под общей ред. академика РАМН, профессора Потапова А.И. М.: Московский НИИ гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана, 2000. 244 с.
- Круглов Э.А., Амирова З.К. Экологическая безопасность и проблемы нормирования стойких органических загрязнителей (СОЗ) // Башкирский экологический вестник. 2009. № 1. С. 21–23.
- Карамова Л.М., Башарова Г.Р. Клинически безопасный уровень диоксинов // Мед. труда и пром. экол. 2012. № 2. С. 45–48.
- Черняк Ю.И., Портяная Н.И., Меринова А.П. и др. Определение энзиматической активности

цитохрома P450(CYP)1A2 у «Шелеховских» пожарных // Токсикологический вестник. 2002. № 2. С. 5–10.

29. Григорьева С.А., Никитина В.А., Ревазова Ю.А. Связь аллельных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков с цитогенетическим ответом на действие мутагена // Гигиена и санитария. 2007. № 5. С. 62–63.
31. Кузнецова Н.Б., Кузнецов П.Е. Вероятный механизм индукции цитохрома р-450(448) полихлорированными дибензо-п-диоксинами // Auditorium. 2018. № 1 (17). С. 1–7.
32. Могилёнок Л.А., Рембовский В.Р. Роль генетического полиморфизма и различия в детоксикации химических веществ в организме человека // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95. № 3. С. 255–262.
33. Черняк Ю.И., Шелепчиков А.А., Грассман Д.А. и др. Влияние диоксинов, возраста, курения и полиморфизма CYP1A2*1F (-163C>A) гена CYP1A2 на состояние фазы I биотрансформации ксенобиотиков у пожарных // IV Съезд токсикологов России: сборник трудов. Под ред. Г.Г. Онищенко и Б.А. Курляндского. Москва: Изд-во Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ, 2013. С. 541–543.

References

1. Kolycheva IV. Urgent issues of labour medicine in the fire fighters (literature survey). *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2005; 8(46):133-138. (In Russian).
2. Dyakovich MP, Shevchenko OI. Medical-psychological consequences of exposure to fire factors among the fire fighters-liquidators at the company "Irkutskcable". *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2008; (1):29-35. (In Russian).
3. Shafran LM, Nekhoroshkova YuV. Hygienic evaluation of working conditions and working process of fire rescue employees. *Gigiena i Sanitariya*. 2015; 94(1):77-82. (In Russian).
4. Smilovenko OO, Kurlovich IG. Increasing of the occupational safety of firefighter-rescuer. *Vestnik Universiteta Grazhdanskoi Zashchity MChS Belarusi*. 2017; 1(4):459-467. (In Russian).
5. Roukavishnikov VS, Kolycheva IV. Industrial hygiene for firemen: results and prospects of research. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2007; (6):1-5. (In Russian).
6. Rukavishnikov VS, Kolycheva IV, Dorogova VB, et al. Some approaches to monitoring of work conditions and health state in the fire fighters. *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2005; (2(40)):7-14. (In Russian).
7. Streltsova IV, Skutova AV. Medical aspects of firefighters' occupational activities. *Nauchnyi Zhurnal*. 2017; (5(18)):105-106. (In Russian).
8. Adamyan VL, Malkov IV. Medical and biological aspects of labor activities of fire. *Tsentrallyi Nauchnyi Vestnik*. 2017; 2(19(36)):3. (In Russian).
9. Sofronov GA, Roumak VS, Umnova NV, et al. Chronicle exposure to low concentrations of dioxins and possible risks for human health: some aspects of toxic effects revealing. *Meditsinskii Akademicheskii Zhurnal*. 2016; 16(3):7-18. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ1637-18>
10. Roumak VS, Umnova NV. Dioxins and biosystems safety: field research results. *Zhizn' Zemli*. 2018; 40(3):308-323. (In Russian).
11. Kakareka SV, Kukharchik TI. Sources of persistent organic pollutants: the experience of revealing and study. *Prirodopol'zovanie*. 2012; (22):157-164. (In Russian).
12. Chernyak YI, Shelepchikov AA, Grassman JA. Modification of the dioxin signaling pathway in highly exposed firefighters. *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2007; (2(54)):65-71. (In Russian).
13. Chernyak YuI, Grassman JA. Influence of dioxins on firemen. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2007; (6):18-21. (In Russian).
14. Shelepchikov AA, Chernyak YuI, Brodsky ES, et al. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and biphenyls in blood serum of firefighters of Irkutsk oblast. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal*. 2012; 110(3):53-59. (In Russian).
15. Sofronov GA, Rembovskiy VR, Radilov AS, et al. Modern views on the mechanism of the toxic action of dioxins and their hygienic rationing. *Meditsinskii Akademicheskii Zhurnal*. 2019; 19(1):17-28. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ19117-28>
16. Popova AYU, Trukhina GM. Chlorinated biphenyls are a hygienic problem of our time. Under the general editorship of academician RAMS, professor of POTAPOV A.I. Moscow. F.F. Erisman Moscow Research Institute of Hygiene Publ., 2000. P. 244.
17. Kruglov EA, Amirova ZK. Environmental security and the problems of regulation of persistent organic pollutants (POPS). *Bashkirskii Ekologicheskii Vestnik*. 2009; (1):21-23. (In Russian).
18. Karamova LM, Basharova GR. Clinically safe level of dioxins. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2012; (2):45-48. (In Russian).
19. Chernyak YuI, Portyanaya NI, Merinova AP, et al. [Determination of enzymatic activity of cytochrome P450(CYP)1A2 in "Shelekhovsky" firefighters.] *Toksikologicheskii Vestnik*. 2002; (2):5-10. (In Russian).
20. Hung RJ, Boffetta P, Brockmoller J, et al. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis. *Carcinogenesis*. 2003; 24(5):875-882. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgg026>
21. Wright CM, Larsen JE, Colosimo ML, et al. Genetic association study of CYP1A1 polymorphisms identifies risk haplotypes in nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2010; 35(1):152-159. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00120808>
22. Gao L-Y, Hao X-L, Zhang L, et al. Identification and characterization of differentially expressed lncRNA in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced cleft palate. *Hum Exp Toxicol*. 2020; 39(5):748-761. DOI: <https://doi.org/10.1177/0960327119899996>
23. Pavanello S, Clonfero E. Biological indicators of genotoxic risk and metabolic polymorphisms. *Mutat Res*. 2000; 463(3):285-308. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1383-5742\(00\)00051-X](https://doi.org/10.1016/s1383-5742(00)00051-X)
24. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, et al. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA*. 2001; 286(18):2270-2279. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.286.18.2270>
25. Masetti S, Botto N, Manfredi S, et al. Interactive effect of the glutathione S-transferase genes and cigarette smoking on occurrence and severity of coronary artery risk. *J Mol Med (Berl)*. 2003; 81(8):488-494. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-003-0448-5>
26. Palmer CN, Doney AS, Lee SP, et al. Glutathione S-transferase M1 and P1 genotype, passive smoking, and peak expiratory flow in asthma. *Pediatrics*. 2006; 118(2):710-716. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-3030>
27. Siraj AK, Ibrahim M, Al-Rasheed M, et al. Polymorphisms of selected xenobiotic genes contribute to the development of papillary thyroid cancer susceptibility in Middle Eastern population. *BMC Med Genet*. 2008; 9(1):61. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-9-61>

28. Wang X, Zuckerman B, Pearson C, *et al.* Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA*. 2002; 287(2): 195-202. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.287.2.195>
29. Grigoryeva SA, Nikitina VA, Revazova YuA. Relationship of the allelic types of xenobiotic detoxification genes to the cytogenetic response to a mutagen. *Gigiena i Sanitariya*. 2007; (5):62-63. (In Russian).
30. Gilliland FD, Li YF, Saxon A, *et al.* Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study. *Lancet*. 2004; 363(9403):119-125. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15262-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15262-2)
31. Kuznetsova NB, Kuznetsov PE. [Probable mechanism of cytochrome r-450(448) induction by polychlorinated dibenzo-p-dioxins.] *Auditorium*. 2018; (1(17)):1-7. (In Russian).
32. Mogilenkova LA, Rembovskiy VR. Role of genetic polymorphism and differences in the detoxification of chemical substances in the human body. *Gigiena i Sanitariya*. 2016; 95(3):255-262. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-3-255-262>
33. Chernyak YuI, Shelepchikov AA, Grassman JA, *et al.* The influence of dioxins, age, smoking and polymorphism CYP1A2 * 1F (-163C > A) of the gene CYP1A2 on the state of phase I biotransformation of xenobiotics in firefighters. In: *Proceedings of the 4th Congress of Russian Toxicologists*. Onischenko GG, Kurlyandsky BA, editors. Moscow: Rossiiskii Registr Potentsial'no Opasnykh Khimicheskikh i Biologicheskikh Veshchestv Publ., 2013. P. 541-543. (In Russian).
34. Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2001; 58(5-6):737-747. DOI: <https://doi.org/10.1007/PL00000897>
35. Arnold C, Konkel A, Fischer R, *et al.* Cytochrome P450-dependent metabolism of omega-6 and omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol Rep*. 2010; 62(3):536-547. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(10\)70311-x](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(10)70311-x)
36. Johanson HC, Hyland V, Wicking C, *et al.* DNA elution from buccal cells stored on Whatman FTA Classic Cards using a modified methanol fixation method. *Biotechniques*. 2009; 46(4):309-311. DOI: <https://doi.org/10.2144/000113077>

Контактная информация:

Крийт Владимир Евгеньевич, руководитель отдела комплексной гигиенической оценки физических факторов ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья»
e-mail: kriyt@s-znc.ru

Corresponding author:

Vladimir E. Kriyt, MD, PhD, Head of the Department for Complex Hygienic Assessment of Physical Factors, North-West Public Health Research Center of Rospotrebnadzor
e-mail: kriyt@s-znc.ru

Статья получена: 05.06.2020
Принята в печать: 07.10.2020
Опубликована 30.10.2020

