Original Research Article

© Коллектив авторов, 2022

УДК 614.8

Результаты исследований генотоксических эффектов диоксинов в зависимости от полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков и стажа работы пожарных

В.Е. Крийт[1], Ю.Н. Сладкова[1], С.Б. Мельнов[2], В.Л. Рейнюк[3], А.О. Пятибрат[4]

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

[2] ФУО «Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, ул. Долгобродская, д. 23/1, г. Минск, 220070, Беларусь

[3] ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», ул. Бехтерева, д. 1А, г. Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация

[4] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация

Резюме

Введение. Трудовая деятельность пожарных связана с высоким риском для здоровья и жизни. Во время пожаротушения пожарные подвергаются влиянию комплекса факторов различной природы, ведущее место среди которых занимает химический фактор. Среди токсичных продуктов горения наибольшую опасность представляют вещества, обладающие генотоксичностью, с высоким кумулятивным эффектом и очень длительным периодом выведения, в число которых входят диоксины и диоксиноподобные полихлорированные бифенилы, образующиеся при низкотемпературном горении хлорсодержащих органических соединений.

Цель исследования – изучение кариопатологических проявлений генотоксических эффектов диоксинов у пожарных в зависимости от стажа профессиональной деятельности и различных полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков.

Материалы и методы. Оценку цитогенетического статуса пожарных проводили с помощью расширенного микроядерного теста буккального эпителия. В исследовании принимали участие 252 пожарных и 86 спасателей и лиц других профессий с 2019 по 2022 г. Оценку риска возникновения цитогенетических аномалий в эпителиоцитах определяли с помощью расчетных методик и выражали в виде индекса накопления цитогенетических нарушений. На каждого обследуемого готовили два мазка буккального эпителия и анализировали две тысячи неповрежденных клеток.

Результаты. В сравнении с контрольной группой отмечено увеличение частоты кариопатологических аномалий в клетках буккального эпителия пожарных в зависимости от стажа работы и концентрации диоксинов в липидах крови. Анализ взаимосвязи различных полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков, диоксинов в липидах крови пожарных и индекса накопления цитогенетических нарушений показал, что лица с сочетанием 6 генотипов (EPHX1 Tyr/Tyr, CYP1A1 A/A, GSTT1 I/I, GSTM1 I/I, GSTP1 A/A, GSTP1 C/C) характеризовались наличием ферментов детоксикации ксенобиотиков с высокой активностью и большей устойчивостью к возникновению кариопатологических изменений под воздействием генотоксикантов.

Заключение. Выявленные в представленном исследовании уровни цитогенетических нарушений свидетельствуют о неблагоприятном воздействии токсичных продуктов горения, которым подвергаются сотрудники ГПС МЧС России при выполнении задач по пожаротушению.

Ключевые слова: пожарные, диоксины, полиморфизм, гены детоксикации ксенобиотиков, индекс накопления цитогенетических нарушений.

Для цитирования: Крийт В.Е., Сладкова Ю.Н., Мельнов С.Б., Рейнюк В.Л., Пятибрат А.О. Результаты исследований генотоксических эффектов диоксинов в зависимости от полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков и стажа работы пожарных // Здоровье населения и среда обитания. 2022. Т. 30. № 5. С. 65–75. doi: https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-5-65-75

Сведения об авторах:

✉ **Крийт** Владимир Евгеньевич – к.х.н., руководитель отдела комплексной гигиенической оценки физических факторов ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора; e-mail: v.kriit@s-znc.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1530-4598.

Сладкова Юлия Николаевна – старший научный сотрудник отдела комплексной гигиенической оценки физических факторов ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора; e-mail: Sladkova.julia@list.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1745-2663.

Мельнов Сергей Борисович – д.б.н., профессор кафедры экологической и молекулярной медицины ФУО «Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова» Белорусского государственного университета; e-mail: sbmelnov@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9820-4188.

Рейнюк Владимир Леонидович – д.м.н., доцент, врио директора ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»; e-mail: institute@toxicology.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4472-6546.

Пятибрат Александр Олегович – старший научный сотрудник ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; e-mail: a5brat@yandex.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6285-1132.

Информация о вкладе авторов: концепция и дизайн исследования: *Крийт В.Е., Рейнюк В.Л.*; сбор данных: *Крийт В.Е., Пятибрат А.О., Сладкова Ю.Н.*; анализ и интерпретация результатов: *Крийт В.Е., Рейнюк В.Л., Пятибрат А.О., Сладкова Ю.Н., Мельнов С.Б.*; литературный обзор: *Крийт В.Е., Сладкова Ю.Н.*; подготовка рукописи: *Крийт В.Е., Сладкова Ю.Н.* Все авторы ознакомились с результатами работы и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соблюдение этических стандартов: Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора (протокол № 2018/2.2 от 21.12.2018). От участников исследования получено добровольное информированное согласие.

Финансирование: исследование без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Статья получена: 17.03.22 / Принята к публикации: 12.05.22 / Опубликована: 31.05.22

https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-5-65-75
Оригинальная исследовательская статья

Results of Studying Genotoxic Effects of Dioxins Depending on Polymorphisms of Xenobiotic Detoxification Genes and the Length of Service of Firefighters

Vladimir E. Kriyt,[1] Yuliya N. Sladkova,[1] Sergey B. Melnov,[2] Vladimir L. Reiniuk,[3] Aleksandr O. Pyatibrat[4]

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

[2] International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University, 23/1 Dolgobrodskaya Street, Minsk, 220070, Republic of Belarus

[3] Scientific and Clinical Center for Toxicology named after Academician S.N. Golikov, 1A Bekhterev Street, Saint Petersburg, 192019, Russian Federation

[4] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya Street, Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

Summary

Introduction: The work of firefighters is associated with a high risk to health and life. During firefighting, firemen are exposed to a combination of various factors, among which chemical agents rank first. Of all the toxic products of combustion, the most dangerous are genotoxic substances having a high cumulative effect and a very long clearance time, including dioxins and dioxin-like polychlorinated biphenyls generated during low-temperature combustion of organic chlorine compounds.

Objective: To study karyopathological manifestations of the genotoxic effects of dioxins in firefighters, de¬pending on the length of service and various polymorphic variants of the xenobiotic detoxification genes.

Materials and methods: The cytogenetic status of firefighters was assessed using an extended micronucleus test of buccal epithelium. The study was conducted in 2019–2022 involving 252 firefighters, 86 rescuers and other professionals. The risk of cytogenetic abnormalities in epitheliocytes was assessed using calculation methods and expressed as an index of accumulation of cytogenetic disorders. For each subject, two smears of buccal epithelium were prepared followed by the analysis of two thousand intact cells.

Results: We noted an increase in the frequency of karyotype aberrations in buccal epithelial cells of firefighters compared to controls correlating with the length of service and dioxin concentrations in blood lipids. The analysis of the relationship between various polymorphic variants of xenobiotic detoxification genes, dioxins in blood lipids of firefighters, and the index of accumulation of cytogenetic damage showed that individuals with a combination of six genotypes (EPHX1 Tyr/Tyr, CYP1A1 A/A, GSTT1 I/I, GSTM1 I/I, GSTP1 A /A, and GSTP1 C/C) possessed xenobiotic detoxification enzymes with high activity and better resistance to karyotypic changes induced by genotoxicants.

Conclusion: The levels of cytogenetic disorders established in the present study give evidence of adverse health effects of occupational exposure to toxic combustion products in firefighters of the State Fire Service of the Russian Ministry of Emergency Situations.

Keywords: firefighters, dioxins, polymorphism, xenobiotic detoxification genes, index of accumulation of cytogenetic abnormalities.

For citation: Kriyt VE, Sladkova YN, Melnov SB, Reiniuk VL, Pyatibrat AO. Results of studying genotoxic effects of dioxins depending on polymorphisms of xenobiotic detoxification genes and the length of service of firefighters. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya.* 2022;30(5):65–75. (In Russ.) doi: https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-5-65-75

Author information:

✉ Vladimir E. **Kriyt**, Cand. Sci. (Chem.), Head of the Department of Complex Hygienic Assessment of Physical Factors, North-West Public Health Research Center; e-mail: v.kriit@s-znc.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1530-4598.

Yuliya N. **Sladkova**, Senior Researcher, Department of Complex Hygienic Assessment of Physical Factors, North-West Public Health Research Center; e-mail: Sladkova.julia@list.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1745-2663.

Sergey B. **Melnov**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Department of Environmental and Molecular Medicine, International Sakharov Environmental Institute; e-mail: sbmelnov@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9820-4188.

Vladimir L. **Reiniuk**, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Acting Director, Scientific and Clinical Center for Toxicology named after Academician S.N. Golikov; e-mail: e-mail: institute@toxicology.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4472-6546.

Aleksandr O. **Pyatibrat**, Senior Researcher, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: a5brat@yandex.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6285-1132.

Author contributions: study conception and design: *Kriyt V.E., Reinyuk V.L.*; data collection: *Kriyt V.E., Pyatibrat A.O., Sladkova Y.N.*; analysis and interpretation of results: *Kriyt V.E., Reinyuk V.L., Pyatibrat A.O., Sladkova Y.N., Melnov S.B.*; literature review: *Kriyt V.E., Sladkova Y.N.*; draft manuscript preparation: *Kriyt V.E., Sladkova Y.N.* All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Compliance with ethical standards: The study was approved by the Local Ethics Committee of the North-West Public Health Research Center (Minutes No. 2.2/2018 of December 21,2018). Written informed consent was obtained from all participants in the study.

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Received: March 17, 2022 / Accepted: May 12, 2022 / Published: May 31, 2022

Введение. Трудовая деятельность пожарных связана с высоким риском для здоровья и жизни, что требует для этого контингента особенного правового статуса, более широких льгот и высоких социальных гарантий, чем в отношении работников, не подвергающихся угрозе жизни при выполнении профессиональных задач.

Нормативные акты, регулирующие контроль за состоянием здоровья пожарных, закреплены в ст. 4 Федерального закона от 28 марта 1998 г. № 52-ФЗ[1] и не отражают влияние профессиональных вредных факторов пожаротушения.

Несовершенство правовой базы по охране здоровья пожарных приводит к тому, что профилактические осмотры не дают возможности мониторинга по выявлению хронических интоксикаций токсичными продуктами горения. Их оценивают только при госпитализации по поводу острых отравлений, которые регистрируются как несчастные случаи на производстве. В настоящее время в системе МЧС России гигиенические исследования по оценке условий труда пожарных при выполнении профессиональных задач проводятся редко, а длительное воздействие токсичных продуктов горения на организм пожарных не регистрируется[2].

Во время пожаротушения пожарные подвергаются влиянию комплекса факторов различной

[1] Федеральный закон от 28 марта 1998 г. № 52-ФЗ «Об обязательном государственном страховании жизни и здоровья военнослужащих, граждан, призванных на военные сборы, лиц рядового и начальствующего состава органов внутренних дел Российской Федерации, Государственной противопожарной службы, сотрудников учреждений и органов уголовно-исполнительной системы, сотрудников войск национальной гвардии Российской Федерации, сотрудников органов принудительного исполнения Российской Федерации» в редакции от 27 декабря 2019 г.

природы, ведущее место среди которых занимает химический фактор. Это объясняется непрогнозируемым токсическим эффектом от воздействия широкого спектра продуктов горения, качественные и количественные характеристики которых трудно определимы и, в первую очередь, зависят от используемых при строительстве полимерных и полимерсодержащих материалов. Согласно литературным данным, при качественном анализе продуктов горения на пожаре выделяется более 100 химических соединений, часть которых обладает эффектом суммации [1, 2]. Необходимо отметить, что существенную опасность представляют низкотемпературные пожары, что обусловлено образованием в продуктах горения диоксинов и диоксиноподобных соединений. Данные соединения обладают высокой химической устойчивостью и выраженным кумулятивным эффектом, длительное время сохраняются в организме человека и вызывают отсроченные эффекты [3—7]. Самым опасным, по отношению к которому и применяется термин «диоксин», является 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксин (ТХДД) [8]. Период полувыведения для ТХДД составляет примерно 7 лет [9—11].

Понятие «диоксины» включает в себя 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 конгенеров ПХДД и 135 конгенеров ПХДФ). Мониторингу подлежат только 17 из них, которые отличает 2,3,7,8-положение атомов хлора и очень высокая токсичность [12—15].

Образование диоксинов связано с низкотемпературными процессами горения полимерных и полимерсодержащих хлорированных соединений в диапазоне температур от 200 до 900 °С, а также с побочными технологическими процессами различных отраслей промышленности. Основным отличием от других профессий является то, что пожарные подвергаются воздействию диоксинов в составе сложного комплекса токсичных веществ [16]. Существует много путей поступления диоксинов в организм человека, одним из которых является поступление через органы дыхания, характерное для профессиональной деятельности пожарных [17, 18]. Наибольший вклад в поступление диоксинов в организм людей связан с потреблением продуктов питания (более 90 % содержания диоксинов в организме), прямое вдыхание составляет незначительную долю совокупного воздействия диоксинов и составляет менее 5 % поступления с пищей. Однако в некоторых чрезвычайных ситуациях (например, на территориях, расположенных вблизи источников загрязнения) доля воздействия диоксинов за счет вдыхания может приближаться к значениям, соответствующим поглощению их с пищей[3]. Поступление с питьевой водой является незначительным. По-видимому, это можно объяснить молекулярной структурой диоксинов и устойчивостью их к разложению, а также способностью к аккумуляции в жиросодержащих тканях живых организмов и перемещению по пищевой цепи [12, 19].

По результатам ранее проведенного исследования [7, 20] нами были сделаны предположения, что высокие концентрации диоксинов в воздухе на всех этапах ликвидации пожаров и высокие концентрации диоксинов в липидах крови пожарных в зависимости от стажа работы позволяют говорить об ингаляционном пути поступления диоксинов как одном из основных для данной профессиональной группы. Кроме того, в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков и концентрации диоксинов в липидах крови, были выделены генотипы 6 кандидатных генов, при которых у пожарных были выявлены статистически значимые изменения концентрации диоксинов в крови.

Дальнейшее исследование было связано с изучением кариопатологических проявлений генотоксических эффектов диоксинов. В последние годы внимание исследователей привлекает проблема медицинской значимости генотоксических поражений генома, что особенно актуально для пожарных, подвергающихся ежедневному воздействию генотоксикантов с высокими кумуляционными свойствами.

Цель исследования — изучение кариопатологических проявлений генотоксических эффектов диоксинов у пожарных в зависимости от стажа профессиональной деятельности и различных полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков.

Материалы и методы. Оценку цитогенетического статуса пожарных проводили с помощью расширенного микроядерного теста буккального эпителия. У 252 пожарных (основная группа) и 86 спасателей и лиц других профессий (контрольная группа) после тщательного прополаскивания полости рта с внутренней поверхности щеки собирали клетки слизистой оболочки и наносили их на предварительно обезжиренное предметное стекло. На каждого обследуемого готовили 2 мазка буккального эпителия и анализировали две тысячи (2000) неповрежденных клеток [21]. Препараты фиксировали с помощью стандартной методики Карнуа (этанол и ледяная уксусная кислота в соотношении 3:1). Окраску хроматина проводили с помощью ацетоорсеина, а цитоплазму контрастировали с помощью светлого зеленого. Анализ показателей кариопатологических изменений проводили микроскопированием готовых препаратов с применением микроскопа Bresser Advance ICD (Германия), оснащенного видеокамерой с увеличением ×400—600, определяли частоту встречаемости клеток с микроядрами, протрузиями, ядерными мостами, атипичных клеток, патологических митозов и других кариопатологических изменений. Пролиферативные нарушения оценивали по частоте дву- и многоядерных клеток. Показатели ранней деструкции ядер определяли по частоте встречаемости клеток с вакуолизированными ядрами, конденсацией хроматина и началом кариолизиса. Маркерами поздней деструкции ядра являлись наличие в клетках выраженного кариорексиса, кариопикноза и полного кариолизиса. Оценку риска возникновения

[2] Рукавишников В.С., Лахман О.Л., Дорогова В.Б. и др. Профилактика профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний у пожарных: (методические рекомендации). Ангарск: Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения РАМН, 2006. 52 с.

[3] Рекомендации по качеству воздуха в Европе. / Пер. с англ. М.: Издательство «Весь Мир», 2004. 312 с.

https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-5-65-75
Оригинальная исследовательская статья

цитогенетических аномалий в эпителиоцитах проводили в соответствии с методическими рекомендациями «Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека»[4] и выражали в виде индекса накопления цитогенетических нарушений (Iac – index of accumulation of cytogenetic damage), представленного произведением интегрального показателя цитогенетических нарушений (Ic – cytogenetic index) и интегрального показателя пролиферации (Ip – index of proliferation), деленным на апоптотический индекс (Iapop – apoptotic index):

$$Iac = (Ic \times Ip/Iapop) \times 100, \text{ где}$$

Ic – сумма клеток с микроядрами и протрузиями;

Ip – сумма многоядерных клеток;

Iapop – апоптотический индекс, представленный суммой клеток с кариорексисом, кариопикнозом и кариолизисом.

Рассчитанный Iac позволяет отнести обследованных к какой-либо из групп риска в зависимости от величины показателей. Считается, что при Iac < 2 – низкий риск. Умеренный риск характеризуется значениями Iac от 2 до 4. Для Iac более 4 характерен высокий уровень риска накопления цитогенетических нарушений [22, 23].

Для оценки взаимосвязи степени кариопатологических изменений и активности ферментов детоксикации ксенобиотиков из 120 вариантов комбинаций генотипов 6 генов-кандидатов выбрали 2 крайних варианта сочетания генов, при которых у сотрудников ФПС МЧС России были выявлены статистически значимые цитогенетические изменения в клетках буккального эпителия. В первой обобщенной группе пожарных – (22,1 ± 1,4) % оказалось сочетание 6 генотипов (EPHX1 Tyr/Tyr, CYP1A1 A/A, GSTT1 I/I, GSTM1 I/I, GSTP1 A/A, GSTP1 C/C), ассоциированных с высокой активностью ферментов детоксикации ксенобиотиков 1-й и 2-й фазы биотрансформации. Вторую обобщенную группу пожарных – (14,5 ± 1,2) % составили лица, имеющие сочетание других 6 генотипов (EPHX1 Tyr/His, CYP1A1 A/G, GSTT1 I/D, GSTM1 I/D, GSTP1 A/G, GSTP1 T/T).

Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета (протокол № 2018/2.2 от 21.12.2018). От участников исследования получено добровольное информированное согласие. Исследования проводились в период с 2019 по 2022 г.

Результаты. Для оценки генотоксического эффекта диоксинов провели анализ клеток буккального эпителия. Определяли цитогенетические показатели, представленные микроядрами, протрузиями ядер, атипичными формами ядер, а также межъядерными мостами; оценивали показатели пролиферации клеток, представленные дву- и многоядерными клетками, клетками со сдвоенными ядрами, отмечали раннюю стадию деструкции ядер по интерпретации конденсации хроматина, перинуклеарных вакуолей, вакуолизации ядер, а также выявляли признаки поздней стадии деструкции ядер, характеризующиеся кариорексисом, кариопикнозом, полным кариолизисом. Результаты исследований показателей кариопатологических изменений в зависимости от стажа работы и концентрации диоксинов в липидах крови представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. **Показатели кариопатологических изменений у пожарных в зависимости от стажа работы в условиях пожаротушения (‰), $M \pm \sigma$**

Table 1. **Indicators of karyotype aberrations in firefighters depending on the years of employment (‰), $M \pm \sigma$**

Частота клеток, имеющих: / Frequency of cells having:	Стаж работы, лет / Years of employment			Контроль / Controls n = 82 (1)
	0–1 n = 76 (2)	2–5 n = 96 (3)	≥ 6 n = 62 (4)	
Цитогенетические показатели / Cytogenetic indicators				
Микроядра / Micronuclei	0,52 ± 0,07*	0,74 ± 0,05*#	0,93 ± 0,04*#	0,16 ± 0,04
Протрузии / Protrusions	0,37 ± 0,12*	0,85 ± 0,07*#	1,17 ± 0,05*#	0,21 ± 0,02
Ядра атипичной формы / Atypical nuclei	0,24 ± 0,16*	1,23 ± 0,41*#	1,25 ± 0,05*#	0,76 ± 0,12
Интегральный цитогенетический показатель суммы клеток (с микроядрами и протрузиями) / Integral cytogenetic indicator of the sum of cells (with micronuclei and protrusions)	0,89 ± 0,13*	1,59 ± 0,15*#	2,17 ± 0,26*#	0,37 ± 0,14
Пролиферативные показатели / Proliferation indicators				
Два ядра / Two nuclei	2,32 ± 0,15*	2,51 ± 0,37*#	3,28 ± 0,08*	0,64 ± 0,05
Сдвоенные ядра / Twin nuclei	0,91 ± 0,04*	1,63 ± 0,56*#	2,31 ± 0,41#*	0,18 ± 0,07
Три и более ядер / Three or more nuclei	0,37 ± 0,06*	1,14 ± 0,28*#	1,46 ± 0,62*#	0,21 ± 0,12
Интегральный пролиферативный показатель / Integral proliferative index	3,44 ± 1,08*	5,24 ± 0,18*#	7,05 ± 1,36*#	0,64 ± 0,05
Показатели начала деструкции (апоптоза/некроза) / Indicators of the onset of destruction (apoptosis/necrosis)				
Перинуклеарные вакуоли / Perinuclear vacuoles	71,83 ± 7,57*	52,62 ± 8,26*#	43,92 ± 8,56*#	86,23 ± 9,13
Вакуолизации ядра / Vacuolization of the nucleus	1,75 ± 0,23*	2,37 ± 0,92*	5,46 ± 1,41#*	0,78 ± 0,16
Конденсация хроматина / Chromatin condensation	12,48 ± 1,35*	9,15 ± 1,37#*	8,76 ± 0,96#*	12,32 ± 1,52
Показатели завершения деструкции (апоптоза/некроза) / Indicators of completion of destruction (apoptosis/necrosis)				
Повреждение кариолеммы / Damaged karyolemma	6,45 ± 0,17*	7,14 ± 1,63*	7,85 ± 1,38*#	2,63 ± 0,37
Кариорексис / Karyorrhexis	4,25 ± 1,05*	6,32 ± 1,08*	7,15 ± 0,78*#	3,75 ± 0,07
Кариопикноз / Karyopyknosis	14,65 ± 3,62*	18,76 ± 3,06*#	22,67 ± 3,08 *#	12,32 ± 2,19
Кариолизис / Karyolysis	38,55 ± 4,24*	34,95 ± 5,49*#	31,75 ± 4,83*#	47,62 ± 8,25
Апоптотические тела / Apoptotic bodies	33,84 ± 3,03*	19,54 ± 2,8*#	24,23 ± 2,91*#	26,17 ± 2,18
Индекс апоптоза / Apoptotic index	57,45 ± 6,52*	60,03 ± 7,03*	61,57 ± 6,84*	64,01 ± 8,42

Примечание: * – к контрольной группе, $p < 0{,}001$; # – к группе пожарных со стажем до 1 года, $p < 0{,}001$.

Notes: * statistically different from the control group, $p < 0.001$; # statistically different from the group of firefighters with less than 1 year of employment, $p < 0.001$.

[4] Беляева Н.Н., Сычева Л.П., Журков В.С. Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека: методические рекомендации. М., 2005. 37 с.

Таблица 2. **Показатели кариопатологических изменений (‰) у пожарных в зависимости от концентрации диоксинов в липидах крови, $M \pm \sigma$**

Table 2. **Indicators of karyotype aberrations (‰) in firefighters depending on the concentration of dioxins in blood lipids, $M \pm \sigma$**

Частота клеток, содержащих: / Frequency of cells having:	Пожарные, концентрации диоксинов липидов крови, пг/г липидов (WHOPCDD/F,PCB–TEQ) / Firefighters, dioxin concentrations in blood lipids, pg/g lipids (WHOPCDD/F,PCB–TEQ)			Контроль / Controls
	≤ 100	101–350	> 350	
Цитогенетические показатели / Cytogenetic indicators				
Микроядра / Micronuclei	0,68 ± 0,04	0,81 ± 0,17	0,89 ± 0,09	0,16 ± 0,04
Протрузии / Protrusions	0,42 ± 0,08	0,79 ± 0,12	1,03 ± 0,17	0,21 ± 0,02
Ядра атипичной формы / Atypical nuclei	0,32 ± 0,2	1,26 ± 0,38	1,14 ± 0,14	8,16 ± 0,52
Цитогенетический индекс / Cytogenetic index	0,64 ± 0,12	1,17 ± 0,08	2,52 ± 0,18	0,37 ± 0,09
Пролиферативные показатели / Proliferation indicators				
Два ядра / Two nuclei	2,12 ± 0,17	2,42 ± 0,21	3,79 ± 0,13	0,64 ± 0,05
Сдвоенные ядра / Twin nuclei	1,22 ± 0,04	1,58 ± 0,23	2,12 ± 0,24	0
Три и более ядра / Three or more nuclei	0,42 ± 0,06	1,16 ± 0,28	1,31 ± 0,55	0
Интегральный пролиферативный показатель / Integral proliferative index	3,76 ± 1,12	5,16 ± 0,16	7,22 ± 1,23	0,64 ± 0,09
Показатели начала деструкции (апоптоза/некроза) / Indicators of the onset of destruction (apoptosis/necrosis)				
Перинуклеарные вакуоли / Perinuclear vacuoles	69,56 ± 0,07	56,72 ± 0,26	45,15 ± 1,62	86,23 ± 9,13
Вакуолизации ядра / Vacuolization of the nucleus	2,26 ± 14,5	3,37 ± 8,72	6,41 ± 16,32	0,78 ± 0,16
Конденсация хроматина / Chromatin condensation	11,56 ± 1,7	9,72 ± 1,21	9,14 ± 1,3	12,32 ± 1,52
Показатели завершения деструкции (апоптоза/некроза) / Indicators of completion of destruction (apoptosis/necrosis)				
Повреждение кариолеммы / Damaged karyolemma	6,25 ± 0,23	7,34 ± 1,52	7,65 ± 1,27	2,63 ± 0,37
Кариорексис / Karyorrhexis	5,29 ± 0,07	5,34 ± 0,12	7,02 ± 0,4	3,75 ± 0,07
Кариопикноз / Karyopyknosis	16,14 ± 0,15	18,76 ± 1,06	21,89 ± 0,09	12,32 ± 2,19
Кариолизис / Karyolysis	35,84 ± 0,12	34,95 ± 0,53	33,92 ± 1,14	47,62 ± 8,25
Апоптотические тела / Apoptotic bodies	34,26 ± 4,12	21,17 ± 1,54	28,26 ± 2,73	26,17 ± 2,18
Индекс апоптоза / Apoptotic index	54,22 ± 6,52	59,05 ± 6,47	62,83 ± 5,94	64,01 ± 8,42

Примечание: * – к контрольной группе, $p < 0{,}001$; # – к группе пожарных со стажем до 1 года, $p < 0{,}001$.
Notes: * statistically different from the control group, $p < 0.001$; # statistically different from the group of firefighters with less than 1 year of employment, $p < 0.001$.

Далее была проанализирована частота кариопатологических изменений у пожарных, участвующих в пожаротушении, в зависимости от полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков первой и второй фазы биотрансформации (табл. 3—7).

По результатам оценки полиморфизма генов, ассоциированных с высокой активностью ферментов детоксикации ксенобиотиков 1-й и 2-й фазы биотрансформации, обследуемые были разделены на две группы: первую группу составили лица с сочетанием 6 генотипов (EPHX1 Tyr/Tyr, CYP1A1

Таблица 3. **Показатели кариопатологических изменений у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов гена EPHX1, ‰**

Table 3. **Indicators of karyotype aberrations in firefighters of the State Fire Service of the Russian Ministry of Emergency Situations depending on polymorphic variants of the EPHX1 gene, ‰**

Показатель / Indicator	Полиморфные варианты гена EPHX1 / Polymorphic variants of the EPHX1 gene		
	Tyr/Tyr	Tyr/His	His/His
Цитогенетические показатели / Cytogenetic indicators			
Микроядра / Micronuclei	0,49 ± 0,08*	0,82 ± 0,07*	0,98 ± 0,12
Протрузии / Protrusions	0,41 ± 0,11*	0,67 ± 0,12*	1,09 ± 0,09
Ядра атипичной формы / Atypical nuclei	0,52 ± 0,15*	0,97 ± 0,21*	1,12 ± 0,07
Цитогенетический индекс / Cytogenetic index	0,91 ± 0,02*	1,42 ± 0,07*	2,36 ± 0,04
Пролиферативные показатели / Proliferation indicators			
Два ядра / Two nuclei	1,87 ± 0,26*	2,31 ± 0,18*	4,23 ± 0,24
Три и более ядер / Three or more nuclei	0,61 ± 0,18*	1,08 ± 0,36*	1,24 ± 0,64
Сдвоенные ядра / Twin nuclei	1,17 ± 0,12*	1,49 ± 0,31*	2,19 ± 0,27
Интегральный пролиферативный показатель / Integral proliferative index	3,65 ± 0,32*	4,88 ± 0,17*	7,66 ± 0,28
Показатели апоптоза / Apoptosis indicators			
Кариорексис / Karyorrhexis	6,29 ± 0,92*	5,28 ± 1,34	5,89 ± 1,78
Кариопикноз / Karyopyknosis	21,62 ± 3,49*	16,52 ± 2,34*	14,24 ± 2,64
Полный кариолизис / Complete karyolysis	37,42 ± 4,35*	35,82 ± 5,82*	32,29 ± 4,18
Апоптотический индекс / Apoptotic index	65,33 ± 6,4*5	57,62 ± 5,97*	52,42 ± 5,89

Примечание: * – относительно группы пожарных с генотипом His/His, $p < 0{,}001$.
Notes: * statistically different from the group of firefighters with the His/His genotype, $p < 0.001$.

https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-5-65-75
Оригинальная исследовательская статья

Таблица 4. **Показатели кариопатологических изменений у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов гена CYP1A1, ‰**

Table 4. **Indicators of karyotype aberrations in firefighters of the State Fire Service of the Russian Ministry of Emergency Situations depending on polymorphic variants of the CYP1A1 gene, ‰**

Показатель / Indicator	Полиморфные варианты гена CYP1A1 / Polymorphic variants of the CYP1A1 gene		
	A/A	A/G	G/G
Цитогенетические показатели / Cytogenetic indicators			
Микроядра / Micronuclei	0,51 ± 0,12*	0,79 ± 0,11*	0,92 ± 0,16
Протрузии / Protrusions	0,38 ± 0,14*	0,62 ± 0,14*	1,12 ± 0,11
Ядра атипичной формы / Atypical nuclei	0,61 ± 0,18*	0,88 ± 0,26*	1,03 ± 0,15
Цитогенетический индекс / Cytogenetic index	0,89 ± 0,11*	1,52 ± 0,12*	2,04 ± 0,13
Пролиферативные показатели / Proliferation indicators			
Два ядра / Two nuclei	1,79 ± 0,17*	2,29 ± 0,21*	4,31 ± 0,16
Три и более ядер / Three or more nuclei	0,58 ± 0,12*	1,12 ± 0,19*	1,29 ± 0,59
Сдвоенные ядра / Twin nuclei	1,12 ± 0,09*	1,51 ± 0,14*	2,23 ± 0,21
Интегральный пролиферативный показатель /Integral proliferative index	3,49 ± 0,31*	4,92 ± 0,36*	7,83 ± 0,48
Показатели апоптоза / Apoptosis indicators			
Кариорексис / Karyorrhexis	5,38 ± 1,49	5,31 ± 1,27	5,92 ± 1,72
Кариопикноз / Karyopyknosis	19,58 ± 3,41	17,49 ± 3,21	16,29 ± 3,52
Полный кариолизис / Complete karyolysis	34,51 ± 4,42	33,78 ± 3,91	33,18 ± 5,26
Апоптотический индекс / Apoptotic index	59,47 ± 7,56	57,58 ± 7,12	56,39 ± 7,45

Примечание: * – относительно группы пожарных с генотипом G/G, $p < 0,001$.
Notes: * statistically different from the group of firefighters with the D/D genotype, $p < 0.001$.

Таблица 5. **Показатели кариопатологических изменений у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов гена GSTM1, ‰**

Table 5. **Indicators of karyotype aberrations in firefighters of the State Fire Service of the Russian Ministry of Emergency Situations depending on polymorphic variants of the GSTM1 gene, ‰**

Показатель / Indicator	Полиморфные варианты гена GSTM1 / Polymorphic variants of the GSTM1 gene		
	I/I	I/D	D/D
Цитогенетические показатели / Cytogenetic indicators			
Микроядра / Micronuclei	0,43 ± 0,07*	0,78 ± 0,09*	1,04 ± 0,09
Протрузии / Protrusions	0,39 ± 0,14*	0,62 ± 0,15*	1,18 ± 0,12
Ядра атипичной формы / Atypical nuclei	0,34 ± 0,12*	0,87 ± 0,27*	1,26 ± 0,11
Цитогенетический индекс / Cytogenetic index	0,82 ± 0,6*	1,4 ± 0,08*	2,22 ± 0,14
Пролиферативные показатели / Proliferation indicators			
Два ядра / Two nuclei	1,93 ± 0,29*	2,28 ± 0,21*	4,12 ± 0,27
Три и более ядер / Three or more nuclei	0,72 ± 0,24*	1,14 ± 0,41*	1,12 ± 0,78
Сдвоенные ядра / Twin nuclei	1,23 ± 0,18*	1,52 ± 0,24*	2,04 ± 0,29
Интегральный пролиферативный показатель / Integral proliferative index	3,88 ± 0,18*	4,94 ± 0,29	7,28 ± 0,32
Показатели апоптоза / Apoptosis indicators			
Кариорексис / Karyorrhexis	5,51 ± 2,12	5,31 ± 1,29	5,76 ± 1,62
Кариопикноз / Karyopyknosis	19,73 ± 3,54*	18,49 ± 3,39*	16,15 ± 4,72
Полный кариолизис / Complete karyolysis	36,51 ± 5,41*	33,78 ± 5,56*	31,13 ± 4,04
Апоптотический индекс / Apoptotic index	61,75 ± 3,47	56,58 ± 2,59	53,04 ± 4,12

Примечание: * – относительно группы с генотипом D/D, $p < 0,001$.
Notes: * statistically different from the group of firefighters with the D/D genotype, $p < 0.001$.

Таблица 6. **Показатели кариопатологических изменений у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов гена GSTT1, ‰**

Table 6. **Indicators of karyotype aberrations in firefighters of the State Fire Service of the Russian Ministry of Emergency Situations depending on polymorphic variants of the GSTT1 gene, ‰**

Показатель / Indicator	Полиморфные варианты гена GSTT1 / Polymorphic variants of the GSTT1 gene		
	I/I	I/D	D/D
Цитогенетические показатели / Cytogenetic indicators			
Микроядра / Micronuclei	0,38 ± 0,12*	0,79 ± 0,11*	1,12 ± 0,14
Протрузии / Protrusions	0,36 ± 0,11*	0,59 ± 0,09*	1,14 ± 0,12
Ядра атипичной формы / Atypical nuclei	0,48 ± 0,12*	0,93 ± 0,24*	1,21 ± 0,06
Цитогенетический индекс / Cytogenetic index	0,74 ± 0,11*	1,38 ± 0,23*	2,26 ± 0,31
Пролиферативные показатели / Proliferation indicators			
Два ядра / Two nuclei	1,78 ± 0,22*	2,28 ± 0,19*	4,32 ± 0,21*
Три и более ядер / Three or more nuclei	0,57 ± 0,12*	1,11 ± 0,31*	1,31 ± 0,52*
Сдвоенные ядра / Twin nuclei	1,03 ± 0,09*	1,38 ± 0,26*	2,26 ± 0,21*
Интегральный пролиферативный показатель / Integral proliferation index	3,38 ± 0,22*	4,77 ± 0,28*	7,89 ± 0,36*
Показатели апоптоза / Apoptosis indicators			
Кариорексис / Karyorrhexis	5,39 ± 1,48	5,31 ± 2,32	5,92 ± 1,72
Кариопикноз / Karyopyknosis	23,59 ± 3,43*	16,49 ± 3,42*	12,31 ± 4,58
Полный кариолизис / Karyolysis	39,38 ± 4,31*	34,79 ± 5,91*	30,36 ± 5,07
Апоптотический индекс / Apoptotic index	68,36 ± 5,38*	56,59 ± 4,92*	48,59 ± 4,56

Примечание: * – относительно группы пожарных с генотипом D/D, $p < 0,001$.
Notes: * statistically different from the group of firefighters with the D/D genotype, $p < 0.001$

Таблица 7. **Показатели кариопатологических изменений у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов гена GSTP1, ‰**

Table 7. **Indicators of karyotype aberrations in firefighters of the State Fire Service of the Russian Ministry of Emergency Situations depending on polymorphic variants of the GSTP1 gene, ‰**

Показатель / Indicator	Полиморфные варианты гена GSTP1 / Polymorphic variants of the GSTP1 gene		
	A/A	A/G	G/G
Цитогенетические показатели / Cytogenetic indicators			
Микроядра / Micronuclei	0,56 ± 0,21*	0,72 ± 0,12	0,74 ± 0,25
Протрузии / Protrusions	0,52 ± 0,23*	0,72 ± 0,18*	0,97 ± 0,21
Ядра атипичной формы / Atypical nuclei	0,61 ± 0,22*	0,91 ± 0,24*	0,98 ± 0,19
Цитогенетический индекс / Cytogenetic index	1,08 ± 0,07*	1,61 ± 0,15*	1,71 ± 0,21
Пролиферативные показатели / Proliferation indicators			
Два ядра / Two nuclei	1,92 ± 0,31*	2,27 ± 0,22*	4,11 ± 0,28
Три и более ядер / Three or more nuclei	0,69 ± 0,36*	1,12 ± 0,31*	1,17 ± 0,73
Сдвоенные ядра / Twin nuclei	1,23 ± 0,21*	1,52 ± 0,35*	2,14 ± 0,32
Интегральный пролиферативный показатель / Integral proliferation index	3,84 ± 0,29*	4,91 ± 0,32*	7,42 ± 0,43
Показатели апоптоза / Apoptosis indicators			
Кариорексис / Karyorrhexis	6,51 ± 1,58*	5,31 ± 1,29	5,74 ± 1,82
Кариопикноз / Karyopyknosis	21,67 ± 3,53*	16,49 ± 3,42*	15,19 ± 2,68
Полный кариолизис / Karyolysis	37,51 ± 4,42*	35,79 ± 4,85*	32,14 ± 3,27
Апоптотический индекс / Apoptotic index	65,69 ± 5,67*	57,59 ± 5,31	53,07 ± 6,12

Примечание: * – относительно группы с генотипом G/G, $p < 0,001$.
Notes: * statistically different from the group of firefighters with the G/G genotype, $p < 0.001$.

A/A, GSTT1 I/I, GSTM1 I/I, GSTP1 A/A, GSTP1 C/C), ассоциированных с высокой активностью ферментов (22,1 ± 1,4 %); во вторую группу вошли обследуемые (14,5 ± 1,2 %) с сочетанием других 6 генотипов (EPHX1 Tyr/His, CYP1A1 A/G, GSTT1 I/D, GSTM1 I/D, GSTP1 A/G, GSTP1 T/T), отличающихся достоверно более высокой концентрацией диоксинов в крови. В группах сравнения рассчитан индекс накопления цитогенетических нарушений. Результаты представлены в табл. 8.

Обсуждение. В настоящее время большое количество работ, раскрывающих влияние токсичных продуктов горения на организм человека, посвящено профессиональной деятельности пожарных как категории лиц, наиболее часто сталкивающихся с этими продуктами в процессе выполнения профессиональных задач по пожаротушению. Однако в данных работах анализ генотоксических эффектов токсичных продуктов горения с помощью цитогенетических методик не проводился [1, 3, 4, 9–11, 15–18]. В работах, посвященных цитогенетическому мониторингу, оценивается цитогенетический статус разных групп населения в связи с загрязнением окружающей среды, который может служить биомаркером уровня загрязнения среды генотоксикантами, дает возможность выявления

https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-5-65-75
Оригинальная исследовательская статья

Таблица 8. **Индексы цитогенетических нарушений, пролиферации, апоптоза и накопления цитогенетических нарушений в клетках буккального эпителия у пожарных с различными генотипами генов детоксикации ксенобиотиков**

Table 8. **Indices of cytogenetic damage, proliferation, apoptosis, and accumulation of cytogenetic abnormalities in buccal epithelial cells of firefighters with different genotypes of xenobiotic detoxification genes**

Индексы цитогенетического действия / Indices of cytogenetic effect	Все пожарные / All firefighters	I обобщенная группа / Merged group I	II обобщенная группа / Merged group II	Контроль / Control
Ic	1,72 ± 0,64*	1,18 ± 0,07*#	2,14 ± 0,12*	0,37 ± 0,13
Ip	5,57 ± 1,08*#	4,16* ± 1,47	7,42 ± 1,62*	1,36 ± 0,09
Iapop	59,55 ± 8,96*#	63,23 ± 8,4*6#	55,76 ± 9,24*	64,01 ± 8,42
Iac	16,72 ± 4,15*#	8,56 ± 0,41*#	28,37 ± 3,26*	0,79 ± 0,31

Примечание: * – относительно контрольной группы, $p < 0{,}001$; # – относительно II группы пожарных обобщенной группы, $p < 0{,}001$.
Notes: * statistically different from the control group, $p < 0.001$; # statistically different from firefighters of merged group II, $p < 0.001$.

зон риска, позволяет определять неблагоприятные факторы, воздействующие на человека, а также высокий уровень клеток с цитогенетическими повреждениями на ранних стадиях патологии [6, 21, 22, 24].

Полученные нами результаты определяют зависимость кариопатологических изменений от стажа профессиональной деятельности, связанной с пожаротушением. Показатели, представленные в табл. 1, свидетельствуют, что у пожарных, подвергающихся воздействию комплекса генотоксических факторов, поступающих в окружающую среду в виде токсичных продуктов горения при пожарах, отмечается увеличение частоты кариопатологических аномалий в клетках буккального эпителия по сравнению с контрольной группой. В зависимости от стажа частота встречаемости клеток с микроядрами и с протрузиями в 2—3 раза выше, чем в контрольной группе. Ядра с атипичной формой, причина возникновения которых заключается в нарушениях строения генома (в частности, дупликаций его участков) [22], также чаще определяются в группах пожарных со стажем более года. Также у пожарных достоверно чаще ($p < 0{,}001$) регистрировались признаки патологической пролиферации клеток, характеризующиеся увеличением частоты встречаемости двуядерных и трехъядерных клеток, клеток, содержащих сдвоенные ядра, что, в свою очередь, свидетельствует об усилении процессов компенсаторной пролиферации новых клеток [21]. Показатели ранней деструкции ядер, представленные образованием перинуклеарных вакуолей, в 4 раза выше у пожарных со стажем больше 5 лет в сравнении с группой контроля. В этой группе в 4 раза чаще наблюдались и случаи кариорексиса. В то же время у пожарных увеличено количество клеток с кариопикнозом и кариорексисом по сравнению с контрольной группой. При этом частота встречаемости этих клеток уменьшается с увеличением стажа. В группе пожарных с большим стажем отмечались более низкие значения конденсации хроматина, что связано с увеличением пластичности буккального эпителия — повреждение генома связано с репарационными процессами, что требует активизации считывания генетической информации [8].

В работах, посвященных воздействию диоксинов на организм пожарных, основное внимание уделяется концентрациям диоксинов в липидах крови и коррелирующими с ними изменениями системы биотрансформации ксенобиотиков, но проводимый анализ касается в основном одной уникальной высокоэкспонированной диоксинами когорты (пожарные, участвовавшие в ликвидации пожара в 1992 году на кабельном заводе в городе Шелехове), и не оценивается цитогенетический статус пожарных [11, 15—18]. В представленном нами исследовании определена зависимость генотоксических эффектов диоксинов от их концентрации в организме. Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что у пожарных отмечается увеличение частоты кариопатологических аномалий в клетках буккального эпителия в зависимости от концентрации диоксинов в липидах крови и по сравнению с контрольной группой. У пожарных с высокой концентрацией диоксинов в липидах крови частота встречаемости клеток с микроядрами и с протрузиями в 2—3 раза выше, чем частота этих цитогенетических нарушений в контрольной группе ($p \leq 0{,}001$). Частота встречаемости атипичных ядер выше в группах пожарных с высокой концентрацией диоксинов липидов крови, что демонстрирует увеличение генетических аномалий. В то же время у пожарных с большей концентрацией диоксинов в липидах крови с высокой достоверностью чаще определялись признаки пролиферативных нарушений. Показатели ранней деструкции ядер, представленные образованием перинуклеарных вакуолей, в 4 раза выше у пожарных с концентрацией диоксинов выше 350 пг/г липидов, чем у лиц группы контроля. Также в этой группе в 4 раза чаще наблюдался и кариорексис. Повышение частоты образования перинуклеарных вакуолей и вакуолизация ядер у пожарных с высокой концентрацией диоксинов в липидах крови свидетельствует о наличии признаков некроза. В то же время у пожарных увеличено количество клеток с кариопикнозом и кариорексисом, что свидетельствует о нарастании апоптоза. Вероятно, что при воздействии токсичных продуктов горения, в том числе диоксинов, происходит повышение случаев апоптоза, что приводит к повышению уровня некротических процессов в клетках буккального эпителия [6].

Анализ зависимости концентраций диоксинов в липидах крови пожарных от различных полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков был представлен в наших предыдущих статьях [7, 20]. Также подавляющее большинство работ, посвященных хроническому воздействию диоксинов, направлено на изучение взаимосвязи уровня диоксинов в организме человека с различными полиморфными вариантами генов детоксикации ксенобиотиков [10, 11, 19]. В то же время в этих работах не рассматривается взаимосвязь активности ферментов детоксикации ксенобиотиков и кариопатологических изменений. Вместе с тем в исследовании по изучению начальных проявлений интоксикации у клинически здорового населения загрязненных диоксинами

территорий Вьетнама анализ реакций клеточных и субклеточных структур в организме человека на равные по дозовой экспозиции воздействия диоксинами свидетельствует, что их разнообразие определяется вариабельностью индивидуальной чувствительности, обусловленной спецификой генотипа, пола и возраста [24].

Проведенный в представленном исследовании анализ кариопатологических изменений в клетках буккального эпителия сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от различных полиморфных вариантов гена, кодирующего эпоксидгидролазу, важнейшего фермента биотрансформации, преобразующего эпоксиды из деградированных ароматических соединений в трансдигидродиолы, показал, что носители генотипа Tyr/Tyr, ассоциированного с высокой активностью фермента, отличаются достоверно более низкой частотой встречаемости кариопатологических изменений (табл. 3). Статистически достоверно повышенные уровни цитогенетических нарушений в группах с полиморфизмами гена EPHX1 с низкой активностью эпоксидгидролазы свидетельствуют о недостаточности детоксикационной функции фермента, кодируемого при этом полиморфизме, что способствует кумуляции диоксинов и увеличению их генотоксического эффекта на клеточные структуры организма сотрудников ФПС МЧС России при выполнении задач по пожаротушению. Также у пожарных, носителей полиморфных вариантов Tyr/Tyr, частота встречаемости клеток с пролиферативными нарушениями статистически значимо ниже, чем у носителей полиморфизмов, ассоциированных с низкой детоксикационной способностью фермента. Апоптотический индекс, наоборот, выше в группе носителей полиморфизма, связанного с высокой активностью фермента.

Анализ особенностей цитогенетических нарушений в клетках буккального эпителия сотрудников ФПС МЧС России при различных вариантах гена, кодирующего цитохром P450 1A1, монооксигеназу печени, важнейшего фермента первой фазы детоксикации ксенобиотиков, показал, что носители генотипа A/A, ассоциированного с высокой активностью фермента, отличаются достоверно более низкой частотой встречаемости кариопатологических изменений (табл. 4). Статистически достоверно повышенные уровни цитогенетических нарушений в группах с полиморфизмами, ассоциированными с низкой активностью монооксигеназы, свидетельствуют о недостатке детоксикационной функции фермента при данном полиморфизме и увеличении генотоксического эффекта диоксинов на организм пожарных. Также у пожарных, носителей полиморфных вариантов A/A, частота встречаемости клеток с пролиферативными нарушениями статистически значимо ниже, чем у носителей полиморфизмов, ассоциированных с низкой детоксикационной способностью фермента. В то же время по оценке апоптотического индекса в группах с различными полиморфизмами гена CYP1A1 статистически достоверных различий выявлено не было.

Результаты оценки связи активности ферментов детоксикации ксенобиотиков второй фазы биотрансформации с уровнем цитогенетических нарушений при воздействии токсичных продуктов горения на организм пожарных при пожаротушении свидетельствуют, что при полиморфизмах, ассоциированных с высокой активностью фермента, определяется достоверно более низкая частота встречаемости кариопатологических изменений.

У носителей генотипа D/D гена GSTM1, кодирующего аминокислотную последовательность фермента мю-1 глутатион-S-трансферазы, отмечается более высокая частота цитогенетических и пролиферативных изменений клеток буккального эпителия, а также более низкий показатель индекса апоптоза (табл. 5).

Носители делеционного генотипа D/D гена GSTT1, кодирующего аминокислотную последовательность фермента тета-1 глутатион-S-трансферазы, характеризовались достоверно белее высокими показателями частоты встречаемости цитогенетических и пролиферативных нарушений (табл. 6). При этом частота апоптотических изменений, наоборот, среди носителей гомозиготного генотипа D/D была ниже. В литературных источниках представлены сведения о частоте носителей генотипа D/D: в европеоидной популяции их определяется 15—30 %, в негроидной — около 25 %, а в монголоидной — до 58 %. В русской популяции европейской части России частота делеционного генотипа определяется примерно в 18 % случаев [25].

Носители аллеля A гена GSTP1, кодирующего аминокислотную последовательность фермента пи-1 глутатион-S-трансферазы, демонстрировали более низкую частоту встречаемости клеток с цитогенетическими и пролиферативными изменениями в сравнении с носителями гомозиготного генотипа G/G (табл. 7). У носителей аллеля A глутатион-S-трансфераза ассоциирована с большей детоксикационной активностью ксенобиотиков за счет связывания глутатиона с субстратами. Полиморфизм гена GSTP1 определяется заменой нуклеотида аденина (A) на гуанин (G), приводящей к замене аминокислоты в пептидной цепи молекулы фермента, и связана со снижением его активности, что приводит к повышению кумуляции токсикантов в организме и, в свою очередь, увеличению частоты встречаемости клеток с кариопатологией.

Вышеизложенные результаты подтверждаются данными, представленными в табл. 8, свидетельствующими, что у лиц первой обобщенной группы индекс накопления цитогенетических нарушений Iac достоверно ниже, чем у лиц второй обобщенной группы, генотипы генов которых ассоциированы с низкой детоксикационной активностью.

Заключение. Таким образом, у пожарных в зависимости от стажа работы и концентрации диоксинов в липидах крови отмечено увеличение частоты кариопатологических аномалий в клетках буккального эпителия в сравнении с контрольной группой. Анализ взаимосвязи различных полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков, диоксинов в липидах крови пожарных и индекса накопления цитогенетических нарушений показал, что лица с сочетанием 6 генотипов (EPHX1 Tyr/Tyr, CYP1A1 A/A, GSTT1 I/I, GSTM1 I/I, GSTP1 A/A, GSTP1 C/C) характеризовались наличием ферментов детоксикации ксенобиотиков с высокой активностью и большей устойчивостью к возникновению кариопатологических изменений под воздействием генотоксикантов. Полученные в результате проведенного исследования уровни

https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-5-65-75
Оригинальная исследовательская статья

цитогенетических нарушений свидетельствуют о неблагоприятном воздействии токсичных продуктов горения (в т. ч. диоксинов), которому подвергаются сотрудники при выполнении задач по пожаротушению.

Список литературы

1. Рукавишников В.С., Колычева И.В. Лахман О.Л. Современные аспекты сохранения и укрепления здоровья пожарных // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95. № 12. С. 1175—1179. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-12-1175-1179
2. Рукавишников В.С., Колычева И.В. Медицина труда пожарных: итоги и перспективы исследований // Медицина труда и промышленная экология. 2007. № 6. С. 1—5.
3. Рукавишников В.С., Колычева И.В., Дорогова В.Б., Бударина Л.А. Некоторые подходы к мониторингу условий труда и состояния здоровья пожарных // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2005. № 2 (40). С. 7—14.
4. Стрельцова И.В., Скутова А.В. Медицинские аспекты профессиональной деятельности пожарных // Научный журнал. 2017. № 5 (18). С. 105—106.
5. Адамян В.Л., Мальков И.В. Медико-биологические аспекты трудовой деятельности пожарных // Центральный научный вестник. 2017. Т. 2. № 19 (36). С. 3.
6. Софронов Г.А., Румак В.С., Умнова Н.В., Белов Д.А, Турбабина К.А. 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.
7. 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: 10.35627/2219-5238/2020-331-10-65-74
8. Кузьмина Н.С., Лыонг Т.М., Рубанович А.В. Изменения метилирования ДНК, индуцированные диоксинами и диоксиноподобными соединениями, как возможный предиктор развития заболеваний // Генетика. 2020. Т. 56. № 10. С. 1136—1149. doi: 10.31857/S0016675820100069
9. Chernyak YI, Shelepchikov AA, Brodsky ES, Grassman JA. PCDD, PCDF, and PCB exposure in current and former firefighters from Eastern Siberia. *Toxicol Lett.* 2012;213(1):9-14. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.09.021
10. Chernyak YI, Merinova AP, Shelepchikov AA, Kolesnikov SI, Grassman JA. Impact of dioxins on antipyrine metabolism in firefighters. *Toxicol Lett.* 2016;250-251:35-41. doi: 10.1016/j.toxlet.2016.04.006
11. Chernyak YI, Grassman JA. Impact of AhRR (565C > G) polymorphism on dioxin dependent CYP1A2 induction. *Toxicol Lett.* 2020;320:58-63. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.12.002
12. Румак В.С., Умнова Н.В. Диоксины и безопасность биосистем: результаты натурных исследований // Жизнь Земли. 2018. Т. 40. № 3. С. 308—323.
13. Какарека С.В., Кухарчик Т.И. Источники поступления стойких органических загрязнителей в окружающую среду: опыт выявления и изучения // Природопользование. 2012. № 22. С. 157—164.
14. Румак В.С., Умнова Н.В. Биомониторинг состояния загрязненной диоксинами среды в окрестностях свалки: к минимизации риска для здоровья населения // Химическая безопасность. 2020. Т. 4. № 2. С. 68—79. doi: 10.25514/CHS.2020.2.18005
15. Chernyak YI, Shelepchikov AA, Feshin DB, Brodsky ES, Grassman JA. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls in the serum of firefighters who participated in extinguishing the 1992 fire at a cable manufacturing plant in Irkutsk oblast. *Dokl Biol Sci.* 2009;429:562-566. doi: 10.1134/S0012496609060234
16. Черняк Ю.И., Шелепчиков А.А., Грассман Д.А. Модификация диоксин-сигнального пути у высокоэкспонированных пожарных // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2007. № 2(54). С. 65—71.
17. Черняк Ю.И., Грассман Д.А. Воздействие диоксинов на пожарных // Медицина труда и промышленная экология. 2007. № 6. С. 18-21.
18. Шелепчиков А.А., Черняк Ю.И., Бродский Е.С., Фешин Д.Б., Грассман Д.А. Полихлорированные дибензо-п-дтоксины, дибензофураны и бифенилы в сыворотке крови пожарных Иркутского региона // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т. 110. № 3. С. 53—59.
19. Софронов Г.А., Рембовский В.Р., Радилов А.С., Могиленкова Л.А. Современные взгляды на механизм токсического действия диоксинов и их санитарно-гигиеническое нормирование // Медицинский академический журнал. 2019. Т. 19. № 1. С. 17—28. doi: 10.17816/MAJ19117-28
20. Крийт В.Е., Санников М.В., Сладкова Ю.Н., Пятибрат А.О. Влияние полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков и стажа работы на уровень кумуляции диоксинов в организме сотрудников МЧС России // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020. № 2. С. 55—68. doi: 10.25016/2541-7487-2020-0-2-55-68
21. Сычева Л.П. Применение цитогенетического мониторинга в оценке влияния факторов окружающей среды на здоровье человека // Российский журнал восстановительной медицины. 2016. № 1. С. 48—60.
22. Сычева Л.П. Цитогенетический мониторинг для оценки безопасности среды обитания человека // Гигиена и санитария. 2012. № 6. С. 68—72.
23. Шинкарук Е.В., Агбалян Е.В. Цитогенетический статус жителей гыданского полуострова // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95. № 9. С. 865—868. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-9-865-868
24. Румак В.С., Умнова Н.В., Софронов Г.А. Молекулярные и клеточные аспекты токсичности диоксинов // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. Т. 69. № 3-4. С. 77—84. doi: 10.15690/vramn.v69.i3-4.1000
25. Хрунин А.В., Хохрин Д.В., Лимборская С.А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в популяции русского населения Евразийской части России // Генетика. 2008. Т. 44. № 10. С. 1429—1434.

References

1. Rukavishnikov VS, Kolycheva IV, Lakhman OL. Modern aspects of the conservation and promotion of health of firefighters. *Gigiena i Sanitariya.* 2016;95(12):1175-1179. (In Russ.) doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-12-1175-1179
2. Roukavishnikov VS, Kolycheva IV. Industrial hygiene for firemen: Results and prospects of research. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya.* 2007;(6):1-5. (In Russ.)
3. Rukavishnikov VS, Kolycheva IV, Dorogova VB, Budarina LA. Some approaches to monitoring of work conditions and health state in the fire fighters. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2005;(2(40)):7-14. (In Russ.)
4. Streltsova IV, Skutova AV. [Medical aspects of professional activities of firefighters.] *Nauchnyy Zhurnal.* 2017;(5(18)):105-106. (In Russ.)
5. Adamyan VL, Malkov IV. Medical and biological aspects of labor activities of fire. *Tsentral'nyy Nauchnyy Vestnik.* 2017;2(19(36)):3. (In Russ.)
6. Sofronov GA, Roumak VS, Umnova NV, Belov DA, Turbabina KA. Chronicle exposure to low concentrations of dioxins and possible risks for human health: Some aspects of toxic effects revealing. *Meditsinskiy Akademicheskiy Zhurnal.* 2016;16(3):7-18. (In Russ.)
7. Kriyt VE, Sladkova YN, Sannikov MV, Pyatibrat AO. 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 Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2020-331-10-65-74
8. Kuzmina NS, Rubanovich AV, Luong TM. Changes in DNA methylation induced by dioxins and dioxin-like compounds as potential predictor of disease risk. *Russian Journal of Genetics*. 2020;56(10):1180-1192. doi: 10.1134/S1022795420100063
9. Chernyak YI, Shelepchikov AA, Brodsky ES, Grassman JA. PCDD, PCDF, and PCB exposure in current and former firefighters from Eastern Siberia. *Toxicol Lett*. 2012;213(1):9-14. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.09.021
10. Chernyak YI, Merinova AP, Shelepchikov AA, Kolesnikov SI, Grassman JA. Impact of dioxins on antipyrine metabolism in firefighters. *Toxicol Lett*. 2016;250-251:35-41. doi: 10.1016/j.toxlet.2016.04.006
11. Chernyak YI, Grassman JA. Impact of AhRR (565C > G) polymorphism on dioxin dependent CYP1A2 induction. *Toxicol Lett*. 2020;320:58-63. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.12.002
12. Roumak VS, Umnova NV. Dioxins and biosystems safety: Field research results. *Zhizn' Zemli*. 2018;40(3):308-323. (In Russ.)
13. Kakareka SV, Kukharchyk TI. Sources of persistent organic pollutants: The experience of revealing and study. *Prirodopol'zovanie*. 2012;(22):157-164. (In Russ.)
14. Roumak VS, Umnova NV. Biomonitoring of dioxins-contaminated environment in the landfill vicinity: To minimize human health risks. *Khimicheskaya Bezopasnost'*. 2020;4(2):68-79. (In Russ.) doi: 10.25514/CHS.2020.2.18005
15. Chernyak YI, Shelepchikov AA, Feshin DB, Brodsky ES, Grassman JA. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls in the serum of firefighters who participated in extinguishing the 1992 fire at a cable manufacturing plant in Irkutsk oblast. *Dokl Biol Sci*. 2009;429:562-566. doi: 10.1134/S0012496609060234
16. Chernyak YI, Shelepchikov AA, Grassman JA. Modification of the dioxin signaling pathway in highly exposed firefighters. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2007;(2(54)):65-71. (In Russ.)
17. Tchernyak YuI, Grassman DA. Influence of dioxines on firemen. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2007;(6):18-21. (In Russ.)
18. Shelepchikov AA, Chernyak YuI, Brodsky ES, Feshin DB, Grassman JA. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and biphenyls in blood serum of firefighters of Irkutsk Oblast. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Irkutsk)*. 2012;110(3):53-59. (In Russ.)
19. Sofronov GA, Rembovskiy VR, Radilov AS, Mogilenkova LA. Modern views on the mechanism of the toxic action of dioxins and their hygienic rationing. *Meditsinskiy Akademicheskiy Zhurnal*. 2019;19(1):17-28. (In Russ.) doi: 10.17816/MAJ19117-28
20. Kriyt VE, Sannikov MV, Sladkova YuN, Pyatibrat AO. Influence of xenobiotic detoxication gene polymorphisms and experience on the level of accumulation of dioxins in Emercom of Russia employees. *Mediko-Biologicheskie i Sotsial'no-Psikhologicheskie Problemy Bezopasnosti v Chrezvychainykh Situatsiyakh*. 2020;(2):55-68. (In Russ.) doi: 10.25016/2541-7487-2020-0-2-55-68
21. Sycheva LP. Application of cytogenetic monitoring in the estimation of the influence of environmental factors on human health. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2016;(1):48-60. (In Russ.)
22. Sycheva LP. Cytogenetic monitoring for assessment of safety of environmental health. *Gigiena i Sanitariya*. 2012;91(6):68—72. (In Russ.)
23. Shinkaruk EV, Agbalyan EV. Cytogenetic status of the residents of the Gydansky Peninsula (Gydan). *Gigiena i Sanitariya*. 2016;95(9):865-868. (In Russ.) doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-9-865-868
24. Roumak VS, Umnova NV, Sofronov GA. Molecular and cellular aspects of dioxin toxicity. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2014;69(3-4):77-84. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn.v69.i3-4.1000
25. Khrunin AV, Khokhrin DV, Limborska SA. Glutathione-S-transferase gene polymorphism in Russian populations of European part of Russia. *Russian Journal of Genetics*. 2008;44(10):1241-1245. doi: 10.1134/S1022795408100153