УДК 614.84 : [61 : 575]
DOI 10.25016/2541-7487-2020-0-2-55-68

В.Е. Крийт[1], М.В. Санников[2], Ю.Н. Сладкова[1], А.О. Пятибрат[2]

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И СТАЖА РАБОТЫ НА УРОВЕНЬ КУМУЛЯЦИИ ДИОКСИНОВ В ОРГАНИЗМЕ СОТРУДНИКОВ МЧС РОССИИ

[1] Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья
(Россия, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д. 4);
[2] Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России
(Россия, Санкт-Петербург, Акад. Лебедева, д. 4/2)

Актуальность. Профессиональная деятельность пожарных считается экстремальной. Наиболее опасное воздействие на организм пожарных оказывают токсичные продукты горения при пожаротушении. Среди этих продуктов можно особо выделить диоксины и диоксиноподобные соединения в связи с их способностью к кумуляции в организме.

Цель – проанализировать содержание токсичных продуктов горения в атмосферном воздухе во время и после пожара разных локализаций, а также оценить концентрацию диоксинов в плазме крови у сотрудников Федеральной противопожарной службы (ФПС) МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков и стажа профессиональной деятельности.

Методология. Для оценки уровня кумуляции диоксинов в организме пожарных с различными полиморфными вариантами генов детоксикации ксенобиотиков проведен анализ содержания в атмосферном воздухе токсичных продуктов горения при разных локализациях пожаров. Проведен анализ степени накопления диоксинов в организме пожарных в зависимости от полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков и стажа работы. Обследовали 350 сотрудников ФПС МЧС России, из них 234 человека, занимающиеся непосредственно пожаротушением (пожарные), и 116 человек – сотрудники надзорного звена (инспектора), проводящие, в том числе, следственные и иные действия на местах пожаров. Контрольную группу составили 82 спасателя, непосредственно не участвующих в пожаротушении. Возраст обследованных лиц был (32,2 ± 9,5) лет.

Результаты и их анализ. Полученные данные свидетельствуют, что высокие концентрации диоксинов в приземном воздухе на месте пожара сохраняются более 2 нед, при этом предельно допустимая концентрация там была повышена в 4,5–10 раз. Наибольшая концентрация диоксинов наблюдается при пожарах на промышленных предприятиях и в жилых домах. Проведенный анализ содержания диоксинов в крови у сотрудников ФПС МЧС России и контрольной группы показал, что у сотрудников ФПС концентрация отдельных химических соединений была в 2–7 раз больше, а по показателю диоксинового эквивалента – в 15 раз выше по сравнению контрольной группой ($p < 0,05$). У инспекторов наравне с пожарными также были выявлены высокие концентрации диоксинов в крови. Анализ содержания диоксинов в крови у сотрудников ФПС МЧС России показал, что с увеличением стажа работы статистически значимо растет концентрация диоксинов в крови, разные химические соединения между стажевой группой 0–1 год и 6 лет и более отличаются в 2,3–6,8 раза ($p < 0,05$), между стажевой группой 2–5 лет и группой 6 лет и более – в 1,3–1,7 раза ($p < 0,05$). Проведена оценка концентрации диоксинов в плазме крови у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков и стажа профессиональной деятельности. Выявлена группа лиц – носителей сочетания генотипов EPHX1 Tyr/Tyr, CYP1A1 A/A, GSTT1 I/I, GSTM1 I/I, GSTP1 A/A, GSTP1 C/C, у которой в 4 раза по сравнению с другими группами была меньше концентрация диоксинов в крови во всех рассматриваемых стажевых группах.

Заключение. Генотипирование пожарных позволит своевременно проводить мероприятия по детоксикации диоксинов, особенно у носителей минорных аллелей генов биотрансформации ксенобиотиков, что будет способствовать снижению заболеваемости и повышению профессионального долголетия.

Ключевые слова: пожар, пожаротушение, пожарный, токсикология, диоксины, медицинская генетика, полиморфизм генов, гены детоксикации ксенобиотиков.

✉ Крийт Владимир Евгеньевич – канд. хим. наук, руков. отд. комплексной гигиенич. оценки физич. факторов, Сев.-Зап. науч. центр гигиены и общественного здоровья (Россия, 191036, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д. 4), e-mail: kriyt@s-znc.ru;

Санников Максим Валерьевич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: smakv@mail.ru;

Сладкова Юлия Николаевна – науч. сотр., отд. комплексной гигиенич. оценки физич. факторов, Сев.-Зап. науч. центр гигиены и общественного здоровья (Россия, 191036, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д. 4), e-mail: Sladkova.julia@mail.ru;

Пятибрат Александр Олегович – д-р мед. наук доц., ст. науч. сотр., Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: a5brat@yandex.ru

Введение

Данные, представленные Международной ассоциацией пожарных, свидетельствуют о высокой степени опасности и вредного воздействия комплекса физических, химических и психофизиологических вредных факторов на организм пожарных при выполнении ими задач по предназначению [1, 15]. Пожаротушение и ликвидация аварий пожарными осуществляются в сложнейших условиях и сопровождаются реальной угрозой для их здоровья и жизни [4, 30]. Профессиональная деятельность сотрудников Федеральной противопожарной службы (ФПС) МЧС России характеризуется экстремальными условиями труда, как правило, не свойственными другим профессиям, и сопряжена с воздействием более 20 опасных и вредных факторов, которые в соответствии с ГОСТом 12.0.003–2015 «Опасные и вредные производственные факторы. Классификация» подразделяются, согласно их природе и характеру действия, на 4 группы – физические, химические, биологические и психофизиологические [13].

Наибольшую опасность представляют токсичные продукты горения. В настоящее время при строительстве используются все большее количество полимерных и полимерсодержащих строительных и отделочных материалов и конструкций, элементов декора. При этом качественные и количественные характеристики токсикантов зависят от химической структуры сгораемых материалов, температуры воздуха и содержания кислорода [1, 11, 16]. К опасным факторам пожара, воздействие которых приводит к травмам, отравлениям или гибели людей, а также к материальному ущербу, в соответствии с Федеральным законом от 22.07.2008 г. № 123-ФЗ «Технический регламент о требованиях пожарной безопасности», относятся пламя и искры, тепловой поток, повышенные температура окружающей среды и концентрация токсичных продуктов горения и термического разложения, пониженная концентрация кислорода, а также уменьшение видимости в дыму. Наиболее опасными компонентами являются: оксид и диоксид углерода, диоксины и диоксиноподобные соединения, гидроцианид (цианистый водород), гидрохлорид (хлористый водород), оксиды азота, полициклические ароматические углеводороды и др. [18]. Актуальной является проблема оценки хронических интоксикаций, например, диоксинами, которые обладают наибольшей биологической активностью в своем классе соединений, высокой токсичностью, стойкостью в окружающей среде, способностью к длительной материальной кумуляции и отдаленными последствиями отравлений в малых дозах [11].

Под диоксинами следует понимать не какое-то конкретное вещество, а несколько десятков семейств, включающих трициклические кислородсодержащие ксенобиотики, а также семейство бифенилов, не содержащих атомы кислорода. Несмотря на то, что даже в предельно допустимых концентрациях (ПДК) диоксины оказывают негативное влияние на метаболические процессы организма [14], вызывают кожные болезни, системные проявления (фиброз печени, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, нарушения со стороны сердечно-сосудистой, выделительной, дыхательной систем, поджелудочной железы), расстройства неврологической (половая дисфункция, неврастения, расстройства зрения) и психической сферы (ухудшение сна, депрессия, потеря активности) [11], работ, посвященных оценке длительного хронического влияния диоксинов на организм пожарных, в мировой литературе встречается крайне мало [5, 20, 21].

Цель – проанализировать содержание токсичных продуктов горения в атмосферном воздухе во время и после пожара разных локализаций, а также оценить концентрацию диоксинов в плазме крови у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков и стажа профессиональной деятельности.

Материал и методы

Провели забор приземного атмосферного воздуха при ликвидации последствий 56 пожаров. Забор осуществлялся на промышленных объектах, в жилых домах, сельскохозяйственных, лесных объектах во время пожара, а также через 1 сут и 2 нед после ликвидации пожара сотрудниками Северо-Западного научного центра гигиены и общественного здоровья (Санкт-Петербург).

При отборе проб воздуха оценивали концентрацию токсичных продуктов горения экспресс-методом с применением переносных газоанализаторов «ЭЛАН», «ГАНК-4» (АР), а также использовали приборы Рихтера, сорбционные и U-подобные трубки.

Концентрации полихлорированных дибензопарадиоксинов (ПХДД) и полихлорированных дибензофуранов (ПХДФ) в приземном слое атмосферы определяли путем прокачивания пробы воздуха через волокнистый

кварцевый материал с нанесенным на него сорбентом ХАД-2. Материал с сорбентом после прокачивания помещали в герметичный контейнер для транспортировки. Диоксины экстрагировали органическим растворителем, очищали от сопутствующих соединений. Для определения уровня диоксинов липидов в крови у сотрудников МЧС России проводили забор периферической крови во время периодических медицинских осмотров. Концентрацию диоксинов в приземном атмосферном воздухе и липидах в крови оценивали с помощью хромато-масс-спектрометра высокого разрешения «Finnigan MAT 95 XP» – «Hewlett-Packard HP 6890 Plus» (фракцию ПХДД/ПХДФ и планарных полихлорированных бифенилов, ПХБ) разделяли в колонке фирмы «Phenomenex Zebron» – ZB-5, 5 % – фенил, 95 % – диметил-полисилоксан [3, 6, 10].

К числу диоксинов и фуранов в соответствии с ГН 2.1.6.014–94 относят 2 большие группы ПХДД и ПХДФ с различным числом и расположением атомов изомера хлора. Самым опасным, наиболее известным и изученным, по отношению к которому применяется термин «диоксин», является 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксин (2,3,7,8-ТХДД). Утвержденная среднесуточная ПДК в атмосферном воздухе в пересчете на 2,3,7,8-ТХДД относится ко всем соединениям этих групп, имеющим сходные физико-химические свойства и механизмы биологического действия.

Для оценки влияния химических факторов на организм обследовали 350 сотрудников ФПС МЧС России, из них 234 человека, занимающиеся непосредственно пожаротушением (пожарные), и 116 человек – сотрудники надзорного звена ФПС МЧС России (инспектора), проводящие, в том числе, следственные и иные действия на местах пожаров. В качестве контроля использовали показатели 82 спасателей, непосредственно не участвующих в пожаротушении. Возраст обследованных лиц составил (32,2 ± 9,5) лет. В зависимости от стажа работы по специальности сотрудники были разделены на 3 группы: 1-я – 0–1 год, 2-я – 2–5 лет; 3-я группа – 6 лет и более. Распределение обследованных лиц в группах по стажу работы представлено в табл. 1.

Кумулятивный эффект диоксинов оценивали в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикции ксенобиотиков 1-й и 2-й фазы биотрансформации с помощью определения полиморфизмов, представленных в табл. 2.

В качестве материала для исследования использовали каплю крови на фильтровальной бумаге, экстракцию проводили бумажными фильтрами. Основной метод исследования – полимеразно-цепная реакция (ПЦР) [2, 22, 24].

Оценку частоты аллелей проводили с помощью анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов [26]. Для выявления рестрикционных полиморфизмов осуществляли обработку продуктов ПЦР рестриктазами производства фирмы «New England BioLabs» (Великобритания) в соответствии с инструкцией и последующим разделением полученных фрагментов в 3 % агарозном геле. Сравнение проводили с данными по популяции в России [8, 9, 17].

Краткая характеристика исследуемых полиморфизмов генов:

Таблица 1

Распределение обследованных лиц по стажу работы, n (%)

Стаж работы, лет	Группа	Пожарные	Инспектора	Контроль
0–1	1-я	76 (32,5)	23 (19,8)	27 (32,9)
2–5	2-я	96 (41,0)	51 (44,0)	34 (41,5)
6 и более	3-я	62 (26,5)	42 (36,2)	21 (25,6)
	Общая	234 (100,0)	116 (100,0)	82 (100,0)

Таблица 2

Аллельные варианты исследуемых генов детоксикции ксенобиотиков

Ген	Полиморфизм	Rs*	Генотип
CYP1A1 (ген цитохрома P450, семейства 1)	A/G, A1384G, Ile462Val	1048943	A/A, A/G, G/G
EPHX1 (эпоксидгидролаза микросом)	C/T Tyr113His	1051740	C/C, C/T, T/T
GSTM1 (глутатион-S-трансфераза M1)	+/0; I/D; (I/I делеция)	147565	00/+ I/I, I/D, D/D
GSTT1 (глутатион-S-трансфераза T1)	+/0; I/D; (I/I делеция)	71748309	00/+ I/I, I/D, D/D
GSTP1 (глутатион-S-трансфераза P1)	A/G; Ile105Val	1695	A/A, A/G, G/G
GSTP1 (глутатион-S-трансфераза P1)	C/T; Ala114Val	1138272	C/C, C/T, T/T

*Rs – полиморфизм по референсному сиквенсу человека.

• цитохром P450 CYP1A1 кодирует фермент, обеспечивающий 1-ю фазу процесса биотрансформации. Белок экспрессии гена CYP1A1 участвует в метаболизме полициклических ароматических углеводородов [7, 20, 25, 36];

• EPHX1 кодирует фермент системы биотрансформации ксенобиотиков. Полиморфизм T-337C ответствен за снижение активности фермента на 50 % («медленный» аллель), в результате чего снижается эффективность инактивации токсичных метаболитов, что ведет к развитию «оксидативного стресса», сущность которого заключается в выделении большого, значительно превышающего физиологические потребности, количества свободных радикалов, оказывающих мощное повреждающее действие [23, 29];

• глутатион-S-трансфераза GST – семейство ферментов, катализирующих коньюгацию различных ксенобиотиков, обеспечивая 2-ю фазу биотрансформации. При делеции (отсутствие) по обеим аллелям в гене GSTM1, кодирующем фермент μ-1 (мю) глутатион-S-трансферазы, полностью отсутствует синтез белкового продукта. Обычно делеция наблюдается в 40–45 % случаев в европеоидных популяциях [27, 28];

• GSTT1 (глутатион-S-трансфераза T1) – кодирует аминокислотную последовательность фермента тета-1 глутатион-S-трансферазы, который содержится в эритроцитах и участвует в очистке организма от многих ксенобиотиков (в частности, хлорметанов и других промышленных канцерогенов). В случае делеции гена GSTT1 фермент тета-1 глутатион-S-трансфераза не образуется, в результате чего способность организма избавляться от некоторых вредных соединений значительно снижается [12, 31];

• GSTP1 является наиболее распространенным GST-изоферментом, экспрессируемым вне печени, он 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 (с участием c-Jun N-терминальнх киназ), предотвращая апоптоз [34, 35].

Материалы, полученные в ходе исследования, статистически обработали по стандартным программам для персональных ЭВМ (Excel, Statistica 6.0). Отдельные группы предварительно сравнивали с помощью непараметрического теста Краскела–Уоллиса, а затем значимость различий уточняли с помощью теста Манна–Уитни. Использовали комплекс статистических процедур:

– для оценки вида распределения рассчитывали коэффициенты асимметрии и эксцесса в стандартизованном виде; в случае, если они были по абсолютной величине меньше 2, то распределение оценивалось как нормальное, и использовались параметрические методы оценки данных, в ином случае применялись непараметрические методы;

– расчет параметров вариации признаков: среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения (σ), средней квадратической ошибки (m), 95 % доверительного интервала; оценки значимости различий показателей в анализируемых выборках по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их анализ

Результаты оценки концентраций токсичных продуктов горения [углерода оксида (CO), гидрохлорида (HCl), гидроцианида (HCN), азота (II) оксида (NO), азота диоксида (NO_2), серы диоксида (SO_2)] при ликвидации последствий пожаров представлены в табл. 3.

Полученные данные свидетельствуют, что во время пожара концентрация опасных химических веществ значительно превышает ПДК (табл. 4). Через 1 сут в приземном атмосферном воздухе концентрация практически всех токсичных продуктов горения сокращается и не превышает ПДК, за исключением гидрохлорида и диоксида серы (см. табл. 3).

Несмотря на то, что концентрация диоксинов в течение 1-х суток после пожаров в приземном атмосферном воздухе снижалась, она оставалась значительно выше ПДК. Наибольшая концентрация диоксинов наблюдается при пожарах на промышленных предприятиях и в жилых домах, что обусловлено горением полимерных материалов. Оценка содержания ряда конгенеров диоксинов в приземном воздухе на месте пожара через 2 нед показала, что их концентрация остается достаточно высокой и превышает ПДК в 4,5–10 раз. Это обстоятельство необходимо учитывать при проведении работ, связанных с ликвидацией последствий чрезвычайных ситуаций, а также следственных и иных действий на месте пожара, даже после полного прекращения горения.

Проведенный анализ содержания диоксинов в крови у сотрудников ФПС МЧС России и контрольной группы (табл. 5) показал, что у сотрудников ФПС (пожарные, инспектора)

Таблица 3

Концентрация опасных химических факторов во время и после пожара на разных объектах

Объект	Химическое вещество, мг/м^3						
	CO	CO_2	HCl	HCN	N_xO_x	SO_2	Диоксины WHO–TEQ*
Во время пожара							
Промышленные предприятия	15 292,4 ± 42,6	(1,2 ± 0,3) · 10^5	65,7 ± 2,6	9,4 ± 0,6	28,4 ± 1,6	316,7 ±11,2	(3,2 ± 0,9) · 10^{-5}
Бытовые постройки и жилые дома	15 376,7 ± 34,9	(1,7 ± 0,2) · 10^5	65,7 ± 2,6	2,6 ± 0,4	122,2 ± 1,2	734,5 ± 4,3	(9,7 ± 0,7) · 10^{-5}
Сельскохозяйственные объекты	1254,5 ± 46,1	(1,1 ± 0,6) · 10^5	12,4 ± 1,8	1,2 ± 0,5	78,3 ± 0,4	291,5 ± 2,4	(16,4 ± 1,2) · 10^{-6}
Лесные объекты	13 468,3 ± 28,9	(1,7 ± 0,7) · 10^5	9,2 ± 0,4	0,8 ± 0,1	43,6 ± 0,7	189,2 ± 8,3	(11,2 ± 0,7) · 10^{-6}
На 1-е сутки после пожара							
Промышленные предприятия	31,2 ± 0,5		10,2 ± 0,6	0,8 ± 0,2	5,4 ± 0,2	24,3 ± 1,4	(7,6 ± 0,8) · 10^{-9}
Бытовые постройки и жилые дома	24,5 ± 0,3		8,5 ± 0,3	0,6 ± 0,1	6,2 ± 0,3	17,5 ± 0,5	(3,4 ± 0,7) · 10^{-9}
Сельскохозяйственные объекты	16,7 ± 0,4		7,2 ± 0,4	0,4 ± 0,1	2,2 ± 0,2	14,5 ± 0,6	(9,4 ± 1,2) · 10^{-10}
Лесные объекты	14,4 ± 0,8		6,3 ± 0,5	0,3 ± 0,1	3,1 ± 0,1	9,5 ± 0,4	(7,2 ± 0,7) · 10^{-10}
На 14-е сутки после пожара							
Бытовые постройки и жилые дома							(2,4 ± 0,3) · 10^{-9}
Промышленные предприятия							(5,1 ± 0,7) · 10^{-9}

*Международный эквивалент токсичности (Toxic Equivalency Quantity, TEQ) по Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO). Выражает токсичность диоксинов, фуранов и полихлорированных дифенилов в наиболее токсичной форме диоксина – 2,3,7,8-ТХДД.

Таблица 4

ПДК загрязняющих веществ в атмосферном воздухе и рабочей зоны

Химическое вещество	ГН 2.1.6.3492–17*		ГН 2.2.5.3532–18**	
	ПДК, мг/м^3			
	максимальная разовая	среднесуточная	максимально разовая	среднесменная
CO	5,0	3,0	20@	
CO_2			27 000	9000
HCl	0,2	0,1	5	
HCN	-	0,01	0,3	
NO	0,4	0,06	5	
NO_2	0,2	0,04	2	
SO_2	0,5	0,05	10	
Диоксины (в пересчете на 2,3,7,8-тетрахлордибензо-1,4-диоксин)		0,5 пг/м^3		
ПХБ			1,0#	

*ГН 2.1.6.3492–17«Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений».
** ГН 2.2.5.3532–18 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны».
@ WHO–TEQ. При длительности работы в атмосфере, содержащей оксид углерода, не более 1 ч ПДК оксида углерода может быть повышена до 50 мг/м^3, не более 30 мин – до 100 мг/м^3, не более 15 мин – 200 мг/м^3. Повторные работы при условиях повышенного содержания оксида углерода в воздухе рабочей зоны могут проводиться с перерывом не менее чем в 2 ч.
#ГОСТ 12.1.005–88 «Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны».

концентрация отдельных химических соединений была больше в 2–7 раз, а по показателю диоксинового эквивалента – в 15 раз по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что у инспекторов наравне с пожарными также были выявлены высокие концентрации диоксинов в крови, однако эти показатели были в 1,1–1,2 раза меньше по сравнению с группой пожарных ($p < 0,05$). Это обстоятельство можно объяснить тем, что сотрудники надзорного звена проводят дознание на месте пожара непо-

Таблица 5

Содержание диоксинов в крови у сотрудников ФПС МЧС России и контрольной группы

Химическое соединение	Концентрация в группах сравнения, (M ± m) пг/г липидов WHO–TEQ		
	контроль	пожарные	инспектора
ПХДД	124,2 ± 2,4	731,4 ± 7,8* **	659,2 ± 8,1*
ПХДФ	83,2 ± 3,7	634,2 ± 6,9* **	526,3 ± 7,4*
ПХБ	26,2 ± 2,9	61,6 ± 5,1*	52,4 ± 4,3*
Диоксиновый эквивалент (по 2,3,7,8-ТХДД, WHO–TEQ)	32,7 ± 2,1	536,8 ± 6,1* **	486,6 ± 7,3*

* Различия относительно группы контроля, $p < 0,05$.
** Различия относительно группы инспекторов, $p < 0,05$.

Таблица 6

Содержание диоксинов в крови у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от стажа работы

Группа	Концентрации, (M ± m) пг/г липидов WHO–TEQ			
	ПХДД	ПХДФ	ПХБ	WHOPCDD/F, PCB–TEQ
1-я	178,2 ± 6,4*	97,5 ± 5,3*	36,2 ± 3,2*	124,3 ± 7,2*
2-я	426 ± 7,2*	392 ± 4,9*	58,1 ± 4,2*	397,8 ± 8,3*
3-я	742 ± 8,1	659 ± 7,6	84,5 ± 4,8	526,4 ± 7,9

* Различия относительно 3-й группы, $p < 0,05$.

средственно сразу после полного прекращения горения, а также в течение нескольких суток после его ликвидации. Учитывая, что концентрация диоксинов в крови у лиц, непосредственно участвующих в пожаротушении (пожарные), и у лиц, участвующих в дознании причин и оценке последствий пожара (инспектора), оказалась в разы больше по сравнению с контрольной группой, для дальнейшего анализа пожарных и инспекторов объединили в одну группу – сотрудники ФПС МЧС России.

Анализ содержания диоксинов в крови у сотрудников ФПС МЧС России в разных группах по стажу работы показал (табл. 6), что с увеличением стажа статистически значимо увеличивается концентрация диоксинов в крови, отличия по разным химическим соединениям между 1-й и 3-й группой достигают 2,3–6,8 раза ($p < 0,05$), между 2-й и 3-й группой – 1,3–1,7 раза ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о значимом увеличении концентрации диоксинов в крови у сотрудников ФПС МЧС России с увеличением стажа работы по специальности, что еще раз подтверждает кумулятивные свойства диоксинов.

Дальнейшее исследование заключалось в оценке концентрации диоксинов в плазме крови у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков и стажа профессиональной деятельности.

На 1-м этапе определяли полиморфные варианты гена EPHX1. Ферменты системы биотрансформации ксенобиотиков, в том числе микросомальная эпоксидгидролаза, кодируемая геном EPHX1B, активно участвует в защите легких от вдыхаемых токсичных продуктов. Известны 2 функционально значимых полиморфизма этого гена: в 3-м (T-337C) и 4-м (A-415G) экзонах, приводящих к аминокислотным заменам тирозина на гистидин в 113-м положении (Tyr113His) и гистидина на аргинин в 139-м положении (His139Arg) соответственно, что изменяет свойства фермента [32]. Полиморфизм T-337C ответствен за снижение активности фермента на 50% («медленный» аллель) или так называемый «минорный», а полиморфизм A-415G – за повышение активности примерно на 25% («быстрый» аллель).

Оценка частоты встречаемости генотипов по гену EPHX1 в группах сравнения соответствует среднестатистическим показателям населения России (табл. 7). Наиболее часто встречающимися для обследуемых сотрудников ФПС МЧС России являются гомозиготный генотип Tyr/Tyr и гетерогизотный генотип Tyr/His, а генотип His/His практически отсутствует.

Анализ содержания диоксинов в крови у сотрудников ФПС МЧС России с различными вариантами генов, кодирующих микросомальные ферменты, в зависимости от стажа работы показал, что носители генотипа Tyr/Tyr, ассоциированного с высокой активностью фермента, отличаются достоверно более низкой концентрацией диоксинов в крови во 2-й и 3-й группах (табл. 8).

Анализ частоты встречаемости различных полиморфных вариантов гена CYP1A1, находящегося в 15-й хромосоме и кодирующего белок десмолазу (P450scc), показал, что по-

Таблица 7

Содержание диоксинов и ПХБ в крови у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов гена EPHX1 и стажа работы

Показатель	Генотип		
	Tyr/Tyr	Tyr/His	His/His
Частота встречаемости вариантов гена EPHX1, (M ± m) %			
Популяция России	44,3 ± 6,9	41,5 ± 6,7	14,2 ± 5,3
Сотрудники ФПС МЧС России	42,8 ± 5,7	51,6 ± 6,1	5,6 ± 4,6
Группа ФПС МЧС России по стажу	Содержание диоксинов в крови, (M ± m) пг/г липидов WHO–TEQ		
1-я	112,4 ± 7,4	124,3 ± 7,2	145,3 ± 7,2
2-я	252,5 ± 8,1*#	397,8 ± 8,3*#	463,4 ± 6,9#
3-я	448,3 ± 8,4*#	526,4 ± 7,9*#	625,6 ± 8,3#

Здесь и в табл. 8, 10–12: * различия относительно носителей гомозиготного генотипа с минорным аллелем, $p < 0,05$; # различия относительно 1-й группы, $p < 0,05$.

Таблица 8

Содержание диоксинов в крови у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов гена CYP1A1 и стажа работы

Показатель	Генотип		
	A/A	A/G	G/G
	Частота встречаемости вариантов гена CYP1A1, (M ± m) %		
Популяция России	45,3 ± 4,6	41,5 ± 5,9	13,2 ± 4,8
Сотрудники ФПС МЧС России	39,5 ± 7,2	52,7 ± 5,3	7,8 ± 3,4
Группа ФПС МЧС России по стажу	Содержание диоксинов в крови, (M ± m) пг/г липидов WHO–TEQ		
1-я	107,3 ± 8,1*	136,2 ± 6,8*	158,4 ± 8,2
2-я	216,6 ± 5,9*#	359,8 ± 8,4*#	492,5 ± 7,8#
3-я	417,2 ± 6,7*#	511,3 ± 8,2*#	627,4 ± 7,4#

казатели у сотрудников ФПС МЧС России не отличаются от таковых в популяции России (см. табл. 8).

Наиболее часто встречающимся у сотрудников ФПС МЧС России является гетерозиготный генотип CYP1A1 A/G, а генотип G/G практически отсутствует. Анализ содержания диоксинов и ПХБ в крови у пожарных с различными вариантами генов, кодирующих микросомальные ферменты, в зависимости от стажа работы свидетельствует, что носители генотипа A/A, ассоциированного с высокой активностью фермента, отличаются достоверно более низкой концентрацией диоксинов в крови по сравнению с носителями генотипа A/G и G/G в обеих группах (см. табл. 8).

На следующем этапе исследования был проведен анализ концентрации диоксинов в периферической крови у пожарных в зависимости от полиморфных вариантов генов 2-й фазы биотрансформации. Гены суперсемейства глутатион-S-трансфераз (GSTT1, GSTM1, GSTP1) кодируют ферменты системы детоксикации ксенобиотиков. Изменения функций ферментов системы детоксикации ксенобиотиков повышают восприимчивость организма к вредным воздействиям. Ген GSTM1 кодирует аминокислотную последовательность фермента тета-1 глутатион-S-трансферазы, которая играет существенную роль в инактивации электрофильных органических веществ. Наибольшая экспрессия гена GSTM1 наблюдается в печени, почках и желудке. Ген GSTT1 кодирует аминокислотную последовательность фермента тета-1 глутатион-S-трансферазы, который содержится в эритроцитах и участвует в очистке организма от многих ксенобиотиков. Варианты генотипов: I/I – гомозиготный носитель нормального гена GSTT1; I/D – гетерозиготная форма полиморфизма; D/D – гомозиготный носитель делеции гена GSTT1 [32, 33]. Оценка частоты встречаемости отдельных аллелей и генотипов по генам GSTM1 и GSTT1 в группах сравнения соответствует среднестатистическим частотам по популяции. Для обеих групп сравнения характерно преобладание генотипа I/I (табл. 9).

Анализ содержания диоксинов в крови у пожарных с различными вариантами генов, кодирующих глутатион-S-трансферазу (GSTM1 и GSTT1), в зависимости от стажа работы свидетельствует, что носители генотипа I/I, ассоциированного с высокой активностью фермента, отличаются достоверно более низкой концентрацией диоксинов в крови по сравнению с носителями генотипа D/D. Эти отличия в 1-й и 2-й группах составляют 1,7–1,9 раза, а в 3-й группе – в 2,9–4,5 раза, ($p < 0,05$)

Таблица 9

Частота встречаемости различных генотипов гена GSTM1 и GSTT1
у сотрудников ФПС МЧС России и в популяции

Группы сравнения	Генотип, (M ± m) %		
	I/I	I/D	D/D
		GSTM1	
Сотрудники ФПС МЧС России	61,3 ± 4,7	27,2 ± 5,1	11,5 ± 4,7
Популяция России	55,6 ± 4,4	31,6 ± 3,9	12,8 ± 4,4
		GSTT1	
Сотрудники ФПС МЧС России	64,4 ± 3,8	26,1 ± 3,2	9,5 ± 2,1
Популяция России	66,3 ± 5,2	24,8 ± 4,1	8,9 ± 1,9

Таблица 10

Содержание диоксинов в крови у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от стажа работы
и полиморфных вариантов гена GSTM1 и GSTT1

Группа	Генотип, (M ± m) пг/г липидов WHO–TEQ		
	I/I	I/D	D/D
		GSTM1	
1-я	82,6 ± 3,5*	127,3 ± 6,2	152,5 ± 4,2
2-я	112,7 ± 4,7*#	313,6 ± 7,1#	514,7 ± 5,1#
3-я	379,3 ± 3,9*#	493,4 ± 3,5*#	673,2 ± 4,8#
		GSTT1	
1-я	97,2 ± 4,3*	146,4 ± 3,8	174,1 ± 5,2
2-я	183,4 ± 3,7*#	289,7± 9,2*#	538,5 ± 3,8#
3-я	351,8 ± 4,8*#	525,4 ± 8,4*#	692,6 ± 4,6#

Таблица 11

Содержание диоксинов в крови у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости
от полиморфных вариантов гена GSTP1 (A→G) и стажа работы

Показатель	Генотип		
	A/A	A/G	G/G
	Частота встречаемости вариантов гена GSTP1 (A→G), (M ± m) %		
Популяция в России	55,4 ± 5,7	32,3 ± 4,2	12,3 ± 3,6
Сотрудники ФПС МЧС России	49,3 ± 6,3	41,1 ± 4,8	9,6 ± 4,2
Группа ФПС МЧС России по стажу	Содержание диоксинов в крови, (M ± m) пг/г липидов WHO–TEQ		
1-я	98,3 ± 6,1*	124,3 ± 5,2*	162,6 ± 4,7
2-я	194,3 ± 8,1*#	359,8 ± 7,2*#	512,7 ± 9,6#
3-я	329,6 ± 7,8*#	624,3 ± 9,4#	676,2 ± 11,6#

(табл. 10). По генотипу I/D во 2-й и 3-й группах были выявлены статистически более низкие концентрации диоксинов в крови по сравнению с носителями D/D.

Ген GSTP1 кодирует аминокислотную последовательность фермента ϖ-1 глутатион-S-трансферазы, которая содержится в эритроцитах и участвует в метаболизме ксенобиотиков посредством присоединения глутатиона к субстратам. Полиморфизм гена GSTP1 связан с заменой нуклеотида аденина (A) на гуанин (G), что приводит к замене аминокислоты в пептидной цепи молекулы фермента, вызывая снижение его активности и, следовательно, увеличение накопления в организме токсичных веществ [25]. Варианты генотипов: A/A – в гомозиготной форме; A/G – гетерозиготная форма полиморфизма; G/G – мутантный вариант полиморфизма.

Результаты проведенного молекулярно-генетического анализа показали, что для сравниваемых групп пожарных характерно преобладание генотипа GSTP1 A/A (Ile/Ile) (табл. 11).

Анализ содержания диоксинов и ПХБ в крови у сотрудников ФПС МЧС России с различными вариантами генов, кодирующих глутатион-S-трансферазу, в зависимости от стажа работы свидетельствует, что носительство генотипа A/A, ассоциированного с высокой активностью фермента, отличается достоверно более низкой концентрацией диоксинов в крови по сравнению с носителями генотипа A/G и G/G. При этом уровень содержания в крови диоксинов у носителя генотипа A/A во 2-й группе оказался меньше в 3 раза по сравнению с носителями G/G и в 1,5 раза по сравнению с носителями A/G ($p < 0,05$). В 3-й

группе показатели диоксинов в крови при генотипе A/A были в 2 раза меньше по сравнении с носителями генотипов A/G и G/G, при этом показатели в этих группах были практически идентичны (см. табл. 11).

2-й вариант полиморфизма гена GSTP1 связан с заменой нуклеотида цитозина (C) на тимин (T), что приводит к замене аминокислоты в пептидной цепи молекулы фермента, вызывая снижение его активности и, следовательно, увеличение накопления в организме токсичных веществ [25]. Варианты генотипов: C/C – полиморфизм в гомозиготной форме (преобладающий генотип в популяции); C/T – гетерозиготная форма полиморфизма; T/T – мутантный вариант полиморфизма. В нормативной группе и у пожарных было преобладание генотипа GSTP1 C/C (табл. 12).

Анализ данных показал, что у носителей генотипа C/C, ассоциированного с высокой активностью фермента, регистрировалось в 2,0–2,5 раза меньше содержание диоксинов в крови по сравнению с носителями генотипа T/T по всем анализируемым группам по стажу. При сравнении показателей с группой лиц, имеющих генотип C/T, статистически значимые отличия были выявлены только у сотрудников 1-й и 2-й группы (см. табл. 12).

Для оценки вклада различных генотипов в процесс накопления диоксинов из 120 вариантов комбинаций генотипов 6 кандидатных генов выбрали крайние 2 варианта сочетания генов, при которых у сотрудников ФПС МЧС России были выявлены статистически значимые изменения концентрации диоксинов в крови. В 1-й 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. 2-ю 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), отличающихся достоверно более высокой концентрацией диоксинов в крови (табл. 13).

Анализ содержания диоксинов в крови у сотрудников ФПС МЧС России с различными вариантами генов детоксикации ксенобиотиков в 1-й и 2-й фазе биотрансформации свидетельствует, что у носителей мажорных или так называемых «быстрых» аллелей этих генов концентрация диоксинов при различном стаже работы в 4–5 раз меньше по сравнению с носителями минорных (медленных) или гетерозиготных форм полиморфизма.

Заключение

Проведенное исследование показало, что через 1 сут после ликвидации пожара концентрации большинства токсичных продуктов горения снижаются до уровня предельно допустимых концентраций. В то же время, концентрации стойких органических загряз-

Таблица 12

Содержание диоксинов в крови у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов гена GSTP1 (C→T) и стажа работы

Показатель	Генотип		
	C/C	C/T	T/T
	Частота встречаемости вариантов гена GSTP1 (C→T), (M ± m) %		
Популяция России	41,9 ± 6,1	38,4 ± 4,2	19,7 ± 4,7
Сотрудники ФПС МЧС России	42,3 ± 5,1	36,6 ± 4,7	21,1 ± 5,1
Группа ФПС МЧС России по стажу	Содержание диоксинов в крови, (M ± m) пг/г липидов WHO–TEQ		
1-я	82,3 ± 9,3*	141,7 ± 7,1*	164,3 ± 6,7
2-я	194,5 ± 11,4*#	289,7 ± 6,9*#	514,4 ± 8,2#
3-я	378,4 ± 7,9*#	447,2 ± 9,8*#	656,7 ± 12,4#

Таблица 13

Содержание диоксинов в крови у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков 1-й и 2-й фазы биотрансформации, (M ± m) пг/г липидов WHO–TEQ

Группа пожарных по стажу	1-я обобщенная группа	2-я обобщенная группа
1-я	54,5 ± 7,2*	219,3 ± 5,9
2-я	136,9 ± 8,4*#	698,2 ± 7,4#
3-я	223,6 ± 9,2*#	912,5 ± 9,6#

* Различия относительно носителей 2-й обобщенной группы, $p < 0,05$;
# Различия относительно 1-й группы наблюдения, $p < 0,05$.

нителей, таких как диоксины, остаются значительно выше предельно допустимых концентраций для атмосферного воздуха даже через 2 нед после пожара. Этот факт необходимо учитывать при работах, связанных с ликвидацией последствий пожара, разборе завалов, проведении следственных и иных действий после пожара.

Пожарным и сотрудникам надзорного звена (инспекторам, дознавателям) необходимо использовать средства индивидуальной защиты органов дыхания при работе на месте пожара даже при отсутствии открытого горения. Несмотря на то, что основной путь поступления диоксинов в организм считается алиментарный, при их высоких концентрациях в атмосферном воздухе во время пожара попадание в организм осуществляется респираторно. Высокая способность к кумуляции приводит к накоплению диоксинов в жировой ткани организма, что подтверждается высоким содержанием диоксинов липидов в крови у сотрудников ФПС МЧС России.

Выявлено, что при увеличении стажа работы у пожарных статистически достоверно увеличивается содержание диоксинов в крови. Поскольку клиническая картина поражения диоксинами развивается крайне медленно [11], факт воздействия остается незамеченным, и это необходимо учитывать медицинским работникам, занимающихся проведением периодических медицинских осмотров у сотрудников Федеральной противопожарной службы МЧС России. Необходимо знать клиническую картину острого и хронического поражения диоксинами, с наличием этих признаков проводить тщательное обследование и при необходимости таких сотрудников госпитализировать.

Анализ взаимосвязи различных полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков и концентрации диоксинов липидов в крови свидетельствует о более низком уровне диоксинов в крови у носителей мажорных или так называемых «быстрых» аллелей. При этом вклад минорных (медленных) или гетерозиготных форм полиморфных вариантов генов 1-й и 2-й фазы биотрансформации в накопление диоксинов мало отличается. Вероятно, это связано с хроническим отравлением диоксинами и их кумуляцией в организме. Сравнительная характеристика концентрации диоксинов у носителей комбинации аллелей, кодирующих более активные формы ферментов, и носителей минорных аллелей показала существенные различия, так, у носителей комбинации минорных аллелей концентрация диоксинов липидов в крови в 4 раза выше при любом стаже работы.

Полученные результаты позволят при генотипировании пожарных выявлять группы лиц с сочетанием генотипов, ассоциированных с высокой и низкой активностью ферментов детоксикации ксенобиотиков 1-й и 2-й фазы биотрансформации, и своевременно проводить мероприятия по детоксикации диоксинов, особенно у носителей минорных аллелей генов биотрансформации ксенобиотиков, что будет способствовать снижению заболеваемости и повышению профессионального долголетия.

Литература

1. Башарин В.А., *Гребенюк А.Н.,* Маркизова Н.Ф. [и др.]. Химические вещества как поражающий фактор пожаров // Военно-медицинский журнал. 2015. Т. 336, № 1. С. 22–28.

2. 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.

3. Гумерова Г.И., Гоголь Э.В., Сибгатуллина О.С. Иммуноферментные и биологические методы определения диоксинов // Химия и инженерная экология : XVII междунар. науч. конф. Казань, 2017. С. 250–253.

4. 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.

5. Евдокимов В.И., Санников М.В., Харченко Н.Н. Алгоритм поиска публикаций в Российском индексе научного цитирования о заболеваемости сотрудников МЧС России и других профессиональных групп // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2013. № 3. С. 74–86. DOI: 10.25016/2541-7487-2013-0-3-74-86.

6. Карамова Л.М., Башарова Г.Р. Клинически безопасный уровень диоксинов // Медицина труда и промышленная экология. 2012. № 2. С. 45–48.

7. Кузнецова Н.Б., Кузнецов П.Е. Вероятный механизм индукции цитохрома р-450(448) полихлорированными дибензо-п-диоксинами // Auditorium. 2018. № 1 (17). С. 1–7.

8. Лимборская С.А., Вербенко Д.А., Хрунин А.В., Сломинский П.А. Этническая геномика народонаселения Восточно-европейского региона // Молекулярный полиморфизм человека: индивидуальное разнообразие биомакромолекул / под ред. С.Д. Варфоломеева. М. : Изд-во РУДН, 2007. С. 707–749.

9. Лимборская С.А., Хуснутдинова Э.К., Балановская Е.В. Этногеномика и геногеография народов Восточной Европы. М. : Наука, 2002. 261 с.

10. Лотфуллина Э.Р., Гумерова Г.И. Гибридные методы определения диоксинов // Химия и инженерная экология : XVII междунар. науч. конф. Казань, 2017. С. 292–296.

11. Маркизова Н.Ф., Преображенская Т.Н., Башарин В.А., Гребенюк А.Н. Токсичные компоненты пожаров. СПб. : Фолиант, 2008. 208 с.

12. Могиленкова 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. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-255-262.

13. Пырерко Л.В. Воздействие диоксинов на здоровье человека // Актуальные научные исследования в современном мире : материалы междунар. науч-практ. конф. [Электронное издание] / под общ. ред. А.И. Вострецова. Нефтекамск, 2018. С. 22–25.

14. 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.

15. Стрельцова И.В., Скутова А.В. Медицинские аспекты профессиональной деятельности пожарных // Научный журнал. 2017. № 5 (18). С. 105–106.

16. Хисамова З.Ж. Диоксины и диоксиноподобные соединения // Наука и инновации в АПК XXI века : материалы всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых. Казань, 2018. С. 454–456.

17. 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. 1416–1421.

18. Черняк Ю.И., Грассман Д.А. Воздействие диоксинов на пожарных // Медицина труда и промышленная экология. 2007. № 6. С. 18–21.

19. Черняк Ю.И., Грассман Д.А., Колесников С.И. Влияние стойких органических загрязнителей на биотрансформацию ксенобиотиков. Новосибирск, 2007. 124 с.

20. 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.

21. 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.

22. Шелепчиков А.А., Черняк Ю.И., Бродский Е.С., Фешин Д.Б., Грассман Д.А. Полихлорированные дибензо-п-диоксины, дибензофураны и бифенилы в сыворотке крови пожарных иркутского региона // Сибирский медицинский журнал. 2012. Т. 110, № 3. С. 53–59.

23. 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 // Human & Experimental Toxicology. 2020. Vol. 39, N 5. P. 748–761. DOI: 10.1177/0960327119899996.

24. Gilliland F.D., Li Y.-F., 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. Vol. 363, N 9403. P. 119–125. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15262-2.

25. Hung R.J., Boffetta P., Brockmцller J. [et al.]. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis // Carcinogenesis. 2003. Vol. 24, N 5. P. 875–882. DOI: 10.1093/carcin/bgg026.

26. Johanson H., Hyland V., Wicking C. [et al.]. DNA elution from buccal cells stored on Whatman FTA Classic Cards using a modified methanol fixation method // Botechniques. 2009. Vol. 46, N 4. P. 309–311. DOI: 10.2144/000113077.

27. 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. 2003. Vol. 81, N 8. P. 488–494. DOI: 10.1007/s00109-003-0448-5.

28. Palmer C.N., Doney A.S., Lee S.P. [et al.]. Glutathione S-transferase M1 and P1 genotype, passive smoking, and peak expiratory flow in asthma // Pediatrics. 2006. Vol. 118, N 2. P. 710–716. DOI: 10.1542/peds.2005-3030.

29. Pavanello S., Clonfero E. Biological indicators of genotoxic risk and metabolic polymorphisms // Mutat. Res. 2000. Vol. 463, N 3. P. 285–308. DOI: 10.1016/s1383-5742(00)00051-x.

30. Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E. [et al.]. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review // JAMA. 2001. Vol. 286, N 18. P. 2270–2279. DOI: 10.1001/jama.286.18.2270.

31. Rotunno M., Yu K., Lubin J.H. [et al.]. Phase I metabolic genes and risk of lung cancer: multiple polymorphisms and mRNA expression // PLoS One. 2009. Vol. 4, N 5. P. e5652. DOI: 10.1371/journal.pone.0005652.

32. Sarmanov J., Benesov K., Gut I. [et al.]. Genetic polymorphisms of biotransformation enzymes in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas // Hum. Mol. Genet. 2001. Vol. 10, N 12. P. 1265–1273. DOI: 10.1093/hmg/10.12.1265.

33. Shin A., Kang D., Choi J.Y. [et al.]. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms and breast cancer risk in Korean women // Exp. Mol. Med. 2007. Vol. 39, N 3. P. 361–366. DOI: 10.1038/emm.2007.40.

34. Siraj A.K., 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. Vol. 5. P. 9–61. DOI: 10.1186/1471-2350-9-61.

35. Wang X., Zuckerman B., Pearson C. [et al.]. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight // JAMA. 2002. Vol. 287, N 2. P. 195–202. DOI: 10.1001/jama.287.2.195.

36. Wright C.M., Larsen J.E., Colosimo M.L. [et al.]. Genetic association study of CYP1A1 polymorphisms identifies risk haplotypes in nonsmall cell lung cancer // Eur. Respir J. 2010. Vol. 35, N 1. P. 152–159. DOI: 10.1183/09031936.00120808.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.
Поступила 19.04.2020

Участие авторов: В.Е. Крийт – сбор и обобщение первичных данных, забор материала, проведение лабораторных исследований, составление первого варианта статьи, статистическая обработка; М.В. Санников – сбор данных, анализ материала, редактирование окончательного варианта статьи, написание реферата; Ю.Н. Сладкова – сбор первичных данных, проведение лабораторных исследований; А.О. Пятибрат – дизайн и методология исследования, анализ литературных данных, редактирование окончательного варианта статьи.

Для цитирования. 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

Influence of xenobiotic detoxication gene polymorphisms and experience on the level of accumulation of dioxins in Emercom of Russia employees

Kriyt V.E.[1], Sannikov M.V.[2], Sladkova Yu.N.[3], Pyatibrat A.O.[2]

[1]North-West Public Health Research Center (4, 2nd Sovetskaya Str., St. Petersburg, 191036, Russia);
[2]Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia
(4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia)

✉ Vladimir Evgen'evich Kriyt – PhD Chemistry Sci., head of department for comprehensive hygienic assessment of physical factors, North Western Centre for Hygiene and Public Health (4, 2nd Sovetskaya Str., St. Petersburg, 191036, Russia), e-mail: kriyt@s-znc.ru;

Maksim Valer'evich Sannikov – PhD Med. Sci., leading researcher, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: smakv@mail.ru;

Aleksandr Olegovich Pyatibrat – Dr. Med. Sci. Associate prof., seniooor researcher, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (4/2, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: a5brat@yandex.ru;

Yuliya Nikolaevna Sladkova – research associate, department for comprehensive hygienic assessment of physical factors, North Western Centre for Hygiene and Public Health (4, 2nd Sovetskaya Str., St. Petersburg, 191036, Russia), e-mail: Sladkova.julia@mail.ru

Abstract

Relevance. Occupational activities of firefighters are considered extreme. Toxic combustion products are the most dangerous. Among these products, dioxins and dioxin-like compounds are particularly dangerous due to their ability to accumulate in the body.

Intention is to analyze the content of toxic combustion products in atmospheric air during and after fires of various locations, as well as to evaluate dioxin concentrations in the blood plasma of employees of the Federal Firefighting Service of the Emercom of Russia, depending on the polymorphic variants of xenobiotic detoxification genes and professional experience.

Methodology. To assess accumulation of dioxins in the body of firefighters with different polymorphic variants of xenobiotic detoxification genes, atmospheric air at different locations of fires was assessed for toxic combustion products. Accumulation of dioxins in the body of firefighters was analyzed depending on the polymorphisms of xenobiotic detoxification genes and work experience. 350 employees of the Federal Firefighting Service of the Emercom of Russia were examined, of them there were 234 firefighters and 116 supervisory staff involved in the investigations at the fire sites. The control group consisted of 82 rescue workers who were not directly involved in fire fighting. The examined individuals aged (32.2 ± 9.5) years.

Results and Discussion. The data obtained indicate that high concentrations of dioxins in surface air at the fire site persist for more than 2 weeks, while the maximum permissible concentration is increased 4.5-10-fold. The highest concentration of dioxins is observed during fires in industrial enterprises and in residential buildings. According to the analysis of the dioxins in the blood of the Federal Firefighting Service employees and the control group, concentrations of individual chemical

compounds among the employees of the Federal Firefighting Service were 2–7 times higher and 15 times higher in terms of the dioxin equivalent compared to the control group (p <0.05). High concentrations of dioxins were also revealed in the blood of supervisory staff. Analysis of the dioxins in the blood of the staff of the Federal Firefighting Service, EMERCOM of Russia showed that increased length of service correlated with dioxin concentrations in the blood: variations in chemical compounds reached 2.3–6.8 times (p <0.05) between those with 0–1 year vs 6 years or more experience and 1.3–1.7 times (p <0.05) between those with 2–5 years vs 6 years and more experience. Concentrations of dioxins in the blood plasma of employees of the Federal Firefighting Service of the Emercom of Russia were assessed depending on the polymorphic variants of xenobiotic detoxification genes and professional experience. A group of individuals carrying the combination of the EPHX1 Tyr / Tyr, CYP1A1 A / A, GSTT1 I / I, GSTM1 I / I, GSTP1 A / A, GSTP1 C / C genotypes was revealed: their dioxin concentrations in the blood were as low as 25% of that among other groups despite length of service.

Conclusion Genotyping of firefighters will help arrange timely measures to detoxify dioxins, especially in carriers of minor alleles of xenobiotic biotransformation genes, in order to reduce morbidity and increase professional longevity.

Keywords: fire, fire fighting, firefighter, toxicology, dioxins, medical genetics, gene polymorphism, xenobiotic detoxification genes.

References

1. Basharin V.A., Grebenyuk A.N., Markizova N.F. [et al.]. Khimicheskie veshchestva kak porazhayushchii faktor pozharov [Chemicals as fires damaging factor]. *Voenno-meditsinskii zhurnal* [Military medical journal]. 2015. Vol. 336, N 1. Pp. 22–28. (In Russ.)

2. Grigoryeva S.A., Nikitina V.A., Revazova Yu.A. Svyaz' allel'nykh variantov genov detoksikatsii ksenobiotikov s tsitogeneticheskim otvetom na deistvie mutagena [Relationship of the allelic types of xenobiotic detoxification genes to the cytogenetic response to a mutagen]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene & Sanitation]. 2007. N 5. Pp. 62–63. (In Russ.)

3. Gumerova G.I., Gogol' E.V., Sibgatullina O.S. Immunofermentnye i biologicheskie metody opredeleniya dioksinov [Enzyme-linked and biological methods for the determination of dioxins] // *Khimiya i inzhenernaya ekologiya* [Chemistry and Environmental Engineering] : Scientific. Conf. Proceedings. Kazan'. 2017. Pp. 250–253. (In Russ.)

4. Dyakovich M.P., Shevchenko O.I. Mediko-psikhologicheskie posledstviya vozdeistviya faktorov pozhara na OAO «Irkutskkabel'» na pozharnykh likvidatorov [Medical-psychological consequences of exposure to fire factors among the fire fighters-liquidators at the Company "Irkutskcable"]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational medicine and industrial ecology]. 2008. N 1. Pp. 29–35. (In Russ.)

5. Evdokimov V.I., Sannikov M.V., Kharchenko N.N. Algoritm poiska publikatsii v Rossiiskom indekse nauchnogo tsitirovaniya o zabolevaemosti sotrudnikov MChS Rossii i drugikh professional'nykh grupp [An algorithm for searching publications in Russian Science Citation Index on morbidity in Russia Emercom specialists and other occupation groups]. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh* [Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2013. N 3. Pp. 74–86. DOI: 10.25016/2541-7487-2013-0-3-74-86. (In Russ.)

6. Karamova L.M., Basharova G.R. Klinicheski bezopasnyi uroven' dioksinov [Clinically safe level of dioxines]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational medicine and industrial ecology]. 2012. N 2. Pp. 45–48. (In Russ.)

7. Kuznetsova N.B., Kuznetsov P.E. Veroyatnyi mekhanizm induktsii tsitokhroma r-450(448) polikhlorirovannymi dibenzo-p-dioksinami [The probable mechanism of induction of cytochrome r-450 (448) by polychlorinated dibenzo-p-dioxins]. *Auditorium*. 2018. N 1. Pp. 1–7. (In Russ.)

8. Limborskaya S.A., Verbenko D.A., Khrunin A.V., Slominskii P.A. Etnicheskaya genomika narodonaseleniya Vostochno-evropeiskogo regiona [Ethnic Genomics of the Population of the East European Region]. Molekulyarnyi polimorfizm cheloveka: individual'noe raznoobrazie biomakromolekul [Molecular Human Polymorphism: Individual Diversity of Biomacromolecules]. Ed. S.D. Varfolomeev. Moskva. 2007. Pp. 707–749. (In Russ.)

9. Limborskaya S.A., Khusnutdinova E.K., Balanovskaya E.V. Etnogenomika i genogeografiya narodov Vostochnoi Evropy [Ethnogenomics and genogeography of the peoples of Eastern Europe]. Moskva. 2002. 261 p. (In Russ.)

10. Lotfullina E.R., Gumerova G.I. Gibridnye metody opredeleniya dioksinovю Khimiya i inzhenernaya ekologiya [Hybrid methods for the determination of dioxins]: Scientific. Conf. Proceedings. Kazan'. 2017. Pp. 292–296. (In Russ.)

11. Markizova N.F., Preobrazhenskaya T.N., Basharin V.A., Grebenyuk A.N. Toksichnye komponenty pozharov [Toxic components of fires]. Sankt-Peterburg. 2008. 208 p. (In Russ.)

12. Mogilenkova L.A., Rembovskiy V.R. Rol' geneticheskogo polimorfizma i razlichiya v detoksikatsii khimicheskikh veshchestv v organizme cheloveka [Role of genetic polymorphism and differences in the detoxification of chemical substances in the human body]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene & Sanitation]. 2016. Vol. 95, N 3. Pp. 255–262. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-255-262. (In Russ.)

13. Pyrerko L.V. Vozdeistvie dioksinov na zdorov'e cheloveka [The effect of dioxins on human health]. *Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire* [Recent research in the modern world] : Scientific. Conf. Proceedings. Ed. A.I. Vostretsov. Neftekamsk. 2018. Pp. 22–25. (In Russ.)

14. Rumak V.S., Umnova N.V., Sofronov G.A. Molekulyarnye i kletochnye aspekty toksichnosti dioksinov [Molecular and Cellular Aspects of Dioxin Toxicity]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2014. Vol. 69, N 3-4. Pp. 77–84. DOI: 10.15690/vramn.v69.i3-4.1000. (In Russ.)

15. Strel'tsova I.V., Skutova A.V. Meditsinskie aspekty professional'noi deyatel'nosti pozharnykh [Medical aspects of the professional activities of firefighters]. *Nauchnyi zhurnal* [Scientific magazine]. 2017. N 5. Pp. 105–106. (In Russ.)

16. Khisamova Z.Zh. Dioksiny i dioksinopodobnye soedineniya [Dioxins and dioxin-like compounds]. Nauka i innovatsii v APK XXI veka [Science and Innovation in the AIC of the 21st Century] : Scientific. Conf. Proceedings. Kazan'. 2018. Pp. 454–456. (In Russ.)

17. Khrunin A.V., Khokhrin D.V., Limborska S.A. Glutathione-S-transferase gene polymorphism in Russian populations of European part of Russia. *Russian Journal of Genetics*. 2008. Vol. 44, N 10. Pp. 1241–1245.

18. Tchernyak Yu.I., Grassman D.A. Vozdeistvie dioksinov na pozharnykh [Influence of dioxines on firemen]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational medicine and industrial ecology]. 2007. N 6. Pp. 18–21. (In Russ.)

19. Chernyak Yu.I., Grassman D.A., Kolesnikov S.I. Vliyanie stoikikh organicheskikh zagryaznitelei na biotransformatsiyu ksenobiotikov [The effect of persistent organic pollutants on the biotransformation of xenobiotics]. Novosibirsk. 2007. 124 p. (In Russ.)

20. Chernyak Yu.I., Portyanaya N.I., Merinova A.P. [et al.]. Opredelenie enzimaticheskoi aktivnosti tsitokhroma r450 (cyp)1a2 u «shelekhovskikh» pozharnykh [Determination of the enzymatic activity of cytochrome p450 (cyp) 1a2 in "shelekhovskie" firefighters]. *Toksikologicheskii vestnik* [Toxicological review]. 2002. N 2. Pp. 5–10. (In Russ.)

21. Chernyak Y.I., Shelepchikov A.A., Grassman J.A. Modifikatsiya dioksin-signal'nogo puti u vysokoeksponirovannykh pozharnykh [Modification of the dioxin signaling pathway in highly exposed firefighters]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences]. 2007. N 2. Pp. 65–71. (In Russ.)

22. Shelepchikov A.A., Chernyak Yu.I., Brodskii E.S., Feshin D.B., Grassman D.A. Polikhlorirovannye dibenzo-p-dioksiny, dibenzofurany i bifenily v syvorotke krovi pozharnykh irkutskogo regiona [Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and biphenyls in blood serum of firefighters of Irkutsk oblas]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal* [Siberian Medical Journal]. 2012. Vol. 110, N 3. Pp. 53–59. (In Russ.)

23. 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. *Human & Experimental Toxicology*. 2020. Vol. 39, N 5. Pp. 748–761. DOI: 10.1177/0960327119899996.

24. Gilliland F.D., Li Y.-F., 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. Vol. 363, N 9403. Pp. 119–125. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15262-2.

25. Hung R.J., Boffetta P., Brockmöller J. [et al.]. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis. *Carcinogenesis*. 2003. Vol. 24, N 5. Pp. 875–882. DOI: 10.1093/carcin/bgg026.

26. Johanson H., Hyland V., Wicking C. [et al.]. DNA elution from buccal cells stored on Whatman FTA Classic Cards using a modified methanol fixation method. *Botechniques*. 2009. Vol. 46, N 4. Pp. 309–311. DOI: 10.2144/000113077.

27. 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*. 2003. Vol. 81, N 8. Pp. 488–494. DOI: 10.1007/s00109-003-0448-5.

28. Palmer C.N., Doney A.S., Lee S.P. [et al.]. Glutathione S-transferase M1 and P1 genotype, passive smoking, and peak expiratory flow in asthma. *Pediatrics*. 2006. Vol. 118, N 2. Pp. 710–716. DOI: 10.1542/peds.2005-3030.

29. Pavanello S., Clonfero E. Biological indicators of genotoxic risk and metabolic polymorphisms. *Mutat. Res*. 2000. Vol. 463, N 3. Pp. 285–308. DOI: 10.1016/s1383-5742(00)00051-x.

30. Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E. [et al.]. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA*. 2001. Vol. 286, N 18. Pp. 2270–2279. DOI: 10.1001/jama.286.18.2270.

31. Rotunno M., Yu K., Lubin J.H. [et al.]. Phase I metabolic genes and risk of lung cancer: multiple polymorphisms and mRNA expression. *PLoS One*. 2009. Vol. 4, N 5. Pp. e5652. DOI: 10.1371/journal.pone.0005652.

32. Sarmanov J., Benesov K., Gut I. [et al.]. Genetic polymorphisms of biotransformation enzymes in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Hum. Mol. Genet*. 2001. Vol. 10, N 12. Pp. 1265–1273. DOI: 10.1093/hmg/10.12.1265.

33. Shin A., Kang D., Choi J.Y. [et al.]. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms and breast cancer risk in Korean women. *Exp. Mol. Med*. 2007. Vol. 39, N 3. Pp. 361–366. DOI: 10.1038/emm.2007.40.

34. Siraj A.K., 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. Vol. 5. Pp. 9–61. DOI: 10.1186/1471-2350-9-61.

35. Wang X., Zuckerman B., Pearson C. [et al.]. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA*. 2002. Vol. 287, N 2. Pp. 195–202. DOI: 10.1001/jama.287.2.195.

36. Wright C.M., Larsen J.E., Colosimo M.L. [et al.]. Genetic association study of CYP1A1 polymorphisms identifies risk haplotypes in nonsmall cell lung cancer. *Eur. Respir J*. 2010. Vol. 35, N 1. Pp. 152–159. DOI: 10.1183/09031936.00120808.

Received 19.04.2020

For citing. Kriyt V.E., Sannikov M.V., Sladkova Yu.N., Pyatibrat A.O. Bliyanie polimorfizmov genov detoksikatsii ksenobiotikov i stazha raboty na uroven' kumulyatsii dioksinov v organizme sotrudnikov MChS Rossii. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiyakh*. 2020. N 2. Pp. 55–68. (**In Russ.**)

Kriyt V.E., Sannikov M.V., Sladkova Yu.N., Pyatibrat A.O. Influence of xenobiotic detoxication gene polymorphisms and experience on the level of accumulation of dioxins in Emercom of Russia employees. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2020. N 2. Pp. 55–68. DOI 10.25016/2541-7487-2020-0-2-55-68