

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ
И ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ»

На правах рукописи

КРИЙТ

Владимир Евгеньевич

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ УСТОЙЧИВОСТИ
ОРГАНИЗМА К ПРОФЕССИОНАЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННОМУ
ВОЗДЕЙСТВИЮ ТОКСИЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГОРЕНИЯ

3.3.4. Токсикология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Научный консультант
Рейнюк Владимир Леонидович
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	23
ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ ТОКСИЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГОРЕНИЯ НА РЕГУЛЯЦИЮ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	23
1.1 Анализ обобщенных данных о пожарах в мире (по результатам докладов СТИФ).....	23
1.2 Вредные химические факторы пожаров и их влияние на здоровье человека.....	34
1.2.1 Токсичные продукты горения и их воздействие на человека.....	38
1.2.2 Понятие токсикорезистентности организма человека.....	45
1.2.3 Токсикологическая характеристика стойких органических загрязнителей и их воздействие на человека.....	49
1.3 Сочетанное воздействие токсичных продуктов горения и вредных физических факторов на организм пожарных во время выполнения профессиональных задач.....	57
1.3.1 Сочетанное воздействие высоких температур и токсичных продуктов горения на пожарных при выполнении профессиональных задач.....	57
1.3.2 Сочетанное воздействие шума, вибрации и токсичных продуктов горения на пожарных при выполнении профессиональных задач.....	60
1.4 Изучение полиморфизмов генов.....	62
1.4.1 Полиморфизмы генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков.....	65
1.4.2. Особенности полиморфизмов генов регуляторов метаболизма.....	71
1.4.3 Особенности полиморфизмов генов регуляторов моноаминовой системы головного мозга.....	75
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	82

2.1 Методы исследования атмосферного воздуха на различных этапах ликвидации пожаров.....	83
2.2 Организация и общий порядок проведения исследования.....	84
2.3 Краткая характеристика исследуемых полиморфизмов.....	88
2.4 Методы исследования генотоксического эффекта токсичных продуктов горения.....	91
2.5 Методы оценки функционального состояния организма.....	93
2.6 Организация, методы и общий порядок проведения экспериментального исследования с животными.....	96
2.7 Статистическая обработка данных.....	102
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ ФЕРМЕНТЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ, НА УРОВЕНЬ КУМУЛЯЦИИ ДИОКСИНОВ И СТЕПЕНЬ КАРИОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В КЛЕТКАХ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ЧЕЛОВЕКА.....	
3.1 Результаты оценки химико-токсикологических показателей атмосферного воздуха при различных локализациях пожаров.....	104
3.2 Анализ содержания диоксинов в липидах крови пожарных в зависимости от стажа и полиморфизмов генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков.....	107
3.3 Карииопатологические проявления генотоксических эффектов диоксинов в зависимости от стажа и полиморфизмов генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков у пожарных.....	117
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА У ПОЖАРНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ СТАЖЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ РЕГУЛЯТОРОВ МЕТАБОЛИЗМА.....	
4.1 Оценка концентрации монооксида углерода в приземном воздухе во время пожара.....	128

4.2	Динамика концентрации карбоксигемоглобина в крови пожарных после выполнения профессиональных задач по пожаротушению.....	129
4.3	Изменение регуляции функциональных систем организма у пожарных в зависимости от полиморфных вариантов генов регуляторов метаболизма.....	133
ГЛАВА 5. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА К ВЛИЯНИЮ ТОКСИЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГОРЕНИЯ И ДРУГИХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ ПОЖАРОВ.....		
		152
ГЛАВА 6. СОЧЕТАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ТОКСИЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГОРЕНИЯ И ВРЕДНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ОРГАНИЗМ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ).....		
		174
6.1	Оценка сочетанного воздействия высокой температуры и монооксида углерода на регуляцию физиологических систем организма.....	174
6.1.1	Изменение гомеостаза у крыс после сочетанного воздействия высокой температуры и монооксида углерода.....	174
6.1.2	Изменение поведенческой активности и физической работоспособности крыс после сочетанного воздействия высокой температуры и монооксида углерода.....	188
6.2	Оценка сочетанного воздействия монооксида углерода, шума и вибрации на нейрогуморальную регуляцию.....	194
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	206
	ВЫВОДЫ.....	213
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	216
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	217
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	220

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Статистические данные о динамике числа пожаров, динамике числа жертв пожаров, а также численности противопожарных служб в городах за 2001-2018 гг.....	256
--	-----

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Данные центра пожарной статистики Международной ассоциации пожарно-спасательных служб International Association of Fire and Rescue Services CTIF свидетельствуют, что на основании анализа сведений, представленных рядом стран, ежегодно регистрируется в среднем 3,7 млн пожаров, при этом показатели гибели людей составляют 41,7 тыс. человек в год. Только за рассмотренные 25 лет в этих странах жертвами 97 млн пожаров стали более 1 млн человек (Brushlinsky N. et al., 2021).

Крайне опасным фактором при пожарах, не встречающимся при других чрезвычайных ситуациях, является воздействие на организм токсичных продуктов горения (Тиунов Л.А., Кустов В.В., 1980; Маркизова Н.Ф., и др., 2008; Гладких В.Д., 2020; Софронов Г.А., Александров М.В., 2021). В настоящее время при строительстве используется 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 и содержания кислорода (Хисамова З.Ж., 2018; Потапов П.К. и др., 2020; Башарин В.А. и др., 2022).

Компонентный состав дыма пожаров представлен широким спектром вредных веществ, из которых на практике многие не обнаруживаются. При оценке многокомпонентных смесей, образующихся при горении полимерных материалов, основной задачей является установление наиболее опасных (ведущих) компонентов, преобладающих в количественном отношении и характеризующихся высокой биологической активностью. К числу таких соединений, содержащихся в составе продуктов горения полимерных материалов, относятся монооксид углерода (углерода оксид, СО, угарный газ), циановодород, хлороводород, оксиды азота и др. Ведущая роль в токсическом действии продуктов горения полимерных материалов принадлежит монооксиду углерода (Тиунов Л.А., Кустов В.В., 1980; Иличкин В.С., 1993), который является

неотъемлемой частью любого горения (Портнягина Е.В., 2003), образуется практически во всех случаях горения углеродсодержащих материалов, особенно в условиях недостатка кислорода (Жиркова Е.А. и др., 2019). Ряд исследований свидетельствует, что опасность влияния монооксида углерода на организм пожарных явно недооценивается. По мнению ряда авторов, длительное воздействие монооксида углерода даже в малых концентрациях приводит к серьезным нарушениям регуляции функциональных систем организма, формированию ряда заболеваний, приводящих к существенному снижению качества жизни (Сарманаев С.Х. и др., 2015).

При отравлении монооксидом углерода органом-мишенью, страдающим в первую очередь, является нервная система. Гемическая гипоксия, формирующаяся при остром и хроническом отравлении монооксидом углерода, вызывает изменения регуляции ферментных систем, что приводит к нарушениям деятельности сердечно-сосудистой системы, изменению артериального давления, формированию артериальной гипертензии (Бортулев С.А. и др., 2013), способствует рассогласованию межсистемной регуляции, в том числе со стороны эндокринной системы, например, в функциях щитовидной железы и надпочечников (Шилов В.Н., 2006; Гладких В.Д., 2021).

Наиболее остро стоит вопрос оценки хронических интоксикаций диоксиноподобными веществами, обладающими кумулятивным эффектом (Черняк Ю.И. и др., 2007; Румак В. С. и др., 2015; Chernyak Y.I. et al., 2016; Софронов Г.А. и др., 2016). Понятие «диоксины» – включает в себя обширный класс полихлорированных, полибромированных ароматических соединений, дибензодиоксинов, дибензофуранов, полихлорированных бифенилов. Наиболее токсичным и опасным среди более 200 изомеров диоксинов является 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксин (2,3,7,8-ТХДД). Суммарная оценка токсичности в различных диоксинах осуществляется путем эквивалентного перерасчета на наиболее токсичный 2,3,7,8-ТХДД. Несмотря на то, что диоксины оказывают негативное влияние на метаболические процессы организма в любых концентрациях, работ, посвященных оценке влияния диоксинов и

диоксинодоподобных соединений на организм пожарных, в литературе практически не встречается (Черняк Ю.И. и др., 2013; Софронов Г.А. и др., 2019; Chernyak Y.I., Grassman J.A., 2020).

Аэрозоли и токсичные продукты горения, пониженная концентрация кислорода, а также вредные физические факторы, к которым относятся, в первую очередь, повышенная температура окружающей среды, мощные тепловые потоки и высокий уровень шума являются основными поражающими факторами на пожаре и обладают сочетанным действием (Завирский А.В. и др., 2019; Башарин В.А. и др., 2022).

Пожаротушение и ликвидация аварий пожарными осуществляется в сложнейших условиях и сопровождается реальной угрозой для их здоровья и жизни (Дьякович М.П., Шевченко О.И., 2008; Мартинович Н.В. и др., 2014). Данные, представленные Международной ассоциацией пожарных (IFFA), свидетельствуют о высокой степени опасности и вредного воздействия комплекса токсических вредных факторов на организм пожарных при выполнении ими задач по предназначению (Стрельцова И.В., Скутова А.В., 2017). Высокая степень ответственности за принимаемые решения, от которых зависит безопасность других лиц, а также угроза собственной жизни и здоровью, определяют повышенный уровень нервно-психического напряжения, что может приводить к различным психогенно обусловленным заболеваниям (Матюшин А.В. и др., 2009; Шныпарков А.В. и др., 2017; Ширшов Д.Н. и др., 2019; Мешков Н.А. и др., 2020). Тем не менее одним из основных физических факторов, оказывающих значительное влияние на состояние гомеостаза организма пожарных, является действие высоких температур. Из-за понижения концентрации кислорода влияние высоких температур усугубляется гипоксической гипоксией, что приводит к повышенной утомляемости (Лахман О.Л. и др., 2006). При длительном гипертермическом воздействии происходит срыв регуляции термодинамических систем организма (Марковская В.А., 2011).

В работах ряда авторов раскрыты механизмы совокупного влияния на организм человека токсикантов и тепловых поражений, при этом первая реакция

биологического отклика отводится нервной системе. Основные звенья патогенеза при хронической интоксикации, сопровождающейся перегреванием, определяются сложными вегетативно-эндокринными изменениями и проявляются в нарушениях водно-электролитного баланса и метаболизма с образованием эндогенных токсичных продуктов (Николаев В.Ю. и др., 2014; Рева И.А., 2015; Рева И.А., Соснин М.И., 2016; Нестеров Ю.В., Чумакова А.С., 2020).

Актуальность всестороннего анализа реакции центральной нервной системы на влияние токсичных продуктов горения определяется широким освоением и внедрением новых робототехнических технологий, что требует от личного состава Федеральной противопожарной службы государственной противопожарной службы (ФПС ГПС), аварийно-спасательных и спасательных формирований сохранения высоких кондиций нейродинамических и когнитивных функций (Травникова Е.Е., 2016; Тимчук И.А., Соколов К.Е., 2019). В тоже время используемые методики профессионально-психологического сопровождения и отбора не гарантируют высокую точность прогнозирования, так как не учитывают особенности наследственных признаков кандидата (Гусева И.В., 2016; Дранников А.А. и др., 2020).

Избежать ошибочных решений в вопросах прогнозирования успешности адаптации к экстремальным видам профессиональной деятельности можно с помощью современных молекулярно-генетических методов, основанных на использовании генетических маркеров, отражающих наследственные признаки индивида (Diamond A., 2011).

Опираясь на данные генетического анализа представляется возможным давать прогностическую оценку лицам, обладающим необходимыми кондициями нейродинамических и когнитивных функций, для эффективного управления робототехническими комплексами в экстремальных условиях пожаротушения (Куликова Т.И., 2017; Северов Н.В. и др., 2017). Отработка универсальной генетической тест-системы позволит направленно исследовать характеристики, являющиеся ключевыми для этих видов деятельности (Klein T.A. et al., 2007).

Степень разработанности темы. В литературе встречается немало работ, посвященных влиянию токсичных продуктов горения на организм человека (Тиунов Л.А., Кустов В.В., 1980; Volokitina A.V., Sofronova T.M., 2019; Гладких В.Д. и др., 2020). Рядом авторов проведена оценка состава токсичных продуктов горения на пожарах, основное внимание в этих работах уделяется концентрациям вредных химических соединений (Маркизова Н.Ф. и др., 2008; Карькин И.Н. и др., 2019; Фирсов А.Г. и др., 2019; Алибоев М.А., Жумабоев Ш., 2020). Тем не менее, в данных работах не проводится сравнительная характеристика зависимости уровня содержания токсикантов от характера и места пожара.

Большое количество работ, раскрывающих влияние токсичных продуктов горения на организм человека, посвящены профессиональной деятельности пожарных как категории лиц, наиболее часто сталкивающихся с этими продуктами в процессе выполнения профессиональных задач по пожаротушению. Воздействие вредных факторов на пожарных при выполнении профессиональных задач проанализировано в работах ряда специалистов военной медицины и МЧС России (Санников М.В., Алексанин С.С., 2009; Быкова В.Ю. и др., 2016; Стрельцова И.В., Скутова А.В., 2017; Алексанин С.С. и др., 2018; Маштаков В.А. и др., 2020; Мешков Н.А. и др., 2020), при этом в представленных работах не проводилась оценка влияния токсичных продуктов горения на различные системы организма, в том числе в зависимости от полиморфизмов генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков. Ряд авторов в работах, посвященных пожарам в помещениях, поднимает вопрос о токсическом воздействии на организм человека соединений, выделяемых современными строительными и отделочными материалами при их деструкции, проводит детальный анализ состава этих материалов, но не в полной мере раскрывает влияние на организм человека продуктов горения (Сметанникова А.П., 2016; Шебеко А.Ю. и др., 2020).

Публикации, раскрывающие влияние стойких органических загрязнителей на организм человека, в подавляющем большинстве посвящены экологическим проблемам и популяционным исследованиям (Румак В.С., Умнова Н.В., 2018; Кирильчук И.О., Ишков М.М., 2019; Софронов Г.А., Рембовский В.Р., Радиков

А.С., и др., 2019; Максиняева М.Р., Орешкина А.В., 2020), в них не рассматриваются особенности биологического отклика организма при длительном профессиональном воздействии и зависимость накопления диоксинов в организме от наследственных особенностей. Влияние диоксинов на организм пожарных в отдаленном периоде острого отравления рассматривается в работах, посвященных аварии на кабельном заводе в Иркутске (Черняк Ю.И. и др., 2007; Черняк Ю.И. и др., 2013). Авторы рассматривают отдаленные последствия отравления диоксинами и зависимость этих последствий от различных полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков, но проводимый анализ касается одного происшествя и не носит системный характер.

Анализ работ, посвященных влиянию ряда наследственных факторов на уровень адаптации и профессионального долголетия у лиц, связанных с выполнением профессиональных задач в экстремальных условиях (Глотов О.С. и др., 2008; Баранов В.С., 2009; Ахметов И.И., 2010; Пятибрат А.О., Шабанов П.Д., 2016), показал отсутствие публикаций, раскрывающих данную проблему у пожарных, в том числе о влиянии наследственных особенностей регуляции моноаминовых систем головного мозга на адаптационный потенциал и устойчивость высоких кондиций нейродинамических функций центральной нервной системы у пожарных.

Недостаточная теоретическая проработка методов оценки влияния вредных профессиональных факторов на организм пожарных, разрозненность информации о времени начала формирования патологических процессов в организме значительно затрудняют возможности ранней диагностики заболеваний у данного контингента. Таким образом, существующая проблема отсутствия объективных данных о воздействии вредных профессиональных факторов на организм специалистов, выполняющих профессиональные задачи по пожаротушению, предопределила важность, актуальность и выбор темы данного исследования.

Цель и задачи исследования. Цель исследования: определить молекулярно-генетические критерии устойчивости организма к профессионально

обусловленному воздействию вредных факторов пожаров и научно обосновать их значимость.

Для достижения указанной цели предстояло решить следующие основные задачи:

1. Определить особенности распределения и концентрации токсичных продуктов горения в воздушной среде при пожарах различной локализации.

2. Проанализировать зависимость содержания диоксинов в липидах периферической крови от полиморфизмов генов первой и второй фазы детоксикации ксенобиотиков у лиц, профессионально контактирующих с токсичными продуктами горения.

3. Оценить кариопатологические проявления генотоксических эффектов диоксинов у пожарных в зависимости от стажа профессиональной деятельности и различных полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков.

4. Выявить особенности резистентности организма пожарных к монооксиду углерода в зависимости от полиморфизмов генов регуляторов метаболизма.

5. Определить полиморфные варианты генов регуляторов моноаминовой системы головного мозга, ассоциированных с высокими адаптационными возможностями к продолжительному воздействию токсичных продуктов горения на организм человека.

6. С помощью экспериментальной модели на лабораторных животных выявить особенности сочетанного влияния токсичных продуктов горения и высокой температуры окружающей среды на регуляцию функциональных систем организма, поведенческие реакции и физическую работоспособность.

7. Выявить особенности сочетанного влияния токсичных продуктов горения, вибрации и шума на изменение гуморальной регуляции и поведенческие реакции с помощью экспериментальной модели на лабораторных животных.

Научная новизна работы. Впервые определены молекулярно-генетические критерии устойчивости организма к профессионально обусловленному воздействию токсичных продуктов горения. Проведен анализ особенностей

распределения и концентрации токсичных продуктов горения в атмосферном воздухе при разных локализациях пожаров. Проанализирована степень накопления диоксинов в организме пожарных в зависимости от полиморфизмов генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков и длительности контакта. Впервые проведен анализ степени напряжения физиологических систем кровообращения и дыхания, умственной и физической работоспособности в зависимости от полиморфизмов генов регуляторов метаболизма и стажа работы пожарных.

Впервые представлена сравнительная характеристика нейрофизиологической устойчивости и умственной работоспособности в зависимости от полиморфных вариантов генов регуляторов моноаминовой системы головного мозга пожарных и лиц группы контроля.

Научно обоснована эффективность генотипирования пожарных для принятия службами медицинского сопровождения своевременных решений по профилактике и предупреждению заболеваний, направленных на сохранение здоровья и профессионального долголетия.

В эксперименте на животных проведен комплексный анализ изменений водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, биохимических, клинических показателей крови и показателей системы иммунитета, а также поведенческих реакций и физической работоспособности при сочетанном однократном и многократном воздействии монооксида углерода и высокой температуры воздуха. Проведен анализ изменений гормонов стресса (адреналина, норадреналина и кортизола), а также поведенческих реакций после однократного и многократного сочетанного воздействия монооксида углерода и виброакустического фактора в модели на лабораторных животных.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы определяется тем, что полученные материалы уточняют и дополняют сведения о механизмах влияния токсичных продуктов горения на организм человека. Существенно расширены представления о молекулярно-генетических механизмах регуляции процессов детоксикации вредных продуктов

горения. На основании анализа особенностей изменения регуляции функциональных систем организма доказана взаимосвязь полиморфных вариантов генов регуляторов метаболизма с высоким уровнем устойчивости организма к воздействию токсичных продуктов горения. Выявлены полиморфизмы генов регуляторов моноаминовых систем головного мозга, ассоциированные с высокими адаптационными возможностями нервной регуляции к хроническому воздействию токсичных продуктов горения. Расширены представления о механизмах сочетанного действия токсикантов и гипертермии на регуляцию функциональных систем организма. С помощью модели на лабораторных животных выявлены особенности изменений гуморальной регуляции и нарушений нервных процессов центральной нервной системы при сочетанном воздействии монооксида углерода, шума и вибрации.

Практическая значимость исследования определяется научным обоснованием эффективности методов молекулярно-генетической оценки резистентности организма к воздействию токсичных продуктов горения, что позволит своевременно проводить мероприятия, способствующие предупреждению формирования патологических процессов. Определенные маркеры высокого риска развития профессиональных заболеваний позволят своевременно проводить профилактические мероприятия, что будет способствовать сохранению здоровья и профессионального долголетия пожарных. Результаты исследования могут быть использованы для принятия управленческих решений по разработке и внедрению диагностических методик при проведении диспансеризации, по обеспечению санаторно-курортной реабилитации.

Методология и методы исследования. Методология включала в себя: постановку научной проблемы, определение этапов научно-исследовательской работы; поиск, накопление и анализ научной информации; методики и планирование экспериментов; обработку результатов экспериментов; анализ полученных результатов и их теоретическую и практическую значимость. В рамках проведенного исследования применялись клиничко-биохимические,

токсикологические, физико-химические, цитогенетические методы, а также методы молекулярной биологии, ретроспективного, логического, структурно, сравнительного анализа, обработка материала проводилась с помощью методов статистического анализа.

Для оценки влияния вредных химических факторов на организм пожарных было обследовано 350 человек, из них 234 человека, участвующих непосредственно в пожаротушении, и 116 человек – сотрудники, осуществляющие надзорные мероприятия, в том числе следственные и иные действия на местах пожара. В контрольной группе были обследованы 82 человека не участвовавших в пожаротушении. Кумулятивный эффект диоксинов оценивали в зависимости от стажа работы и полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз биотрансформации (CYP1A1, EPHX1, GSTM1, GSTT1, GSTP1). Оценка генотоксических эффектов диоксинов осуществляли с помощью цитогенетических методов оценки кариопатологии в клетках буккального эпителия. На каждого обследуемого готовили 2 мазка буккального эпителия и анализировали две тысячи (2000) неповрежденных клеток. Оценка риска возникновения цитогенетических аномалий в эпителиоцитах определяли с помощью расчетных методик, предложенных Сычевой Л.П., и выражали их в виде индекса накопления цитогенетических нарушений. Для изучения функционального состояния организма и функциональных резервов, включая оценку систем кровообращения и дыхания, нейродинамических функций, психических познавательных процессов и актуального психического состояния пожарных обследовали 252 сотрудника ФПС МЧС России, занимающихся непосредственно пожаротушением. Во всех группах наблюдения отсутствовали лица, перенесшие острые отравления токсичными продуктами горения. О токсическом действии монооксида углерода на организм пожарных судили по концентрации карбоксигемоглобина (%). Также токсическое действие оценивали по косвенным признакам, таким как снижение уровня подвижности нервных процессов. Контрольную группу составили 86 спасателей, не участвующих в пожаротушении. Генотипирование проводили по 4

кандидатным генам регуляторам метаболизма (ACTN3, TFAM, PPARA, PPARGC1A). Для оценки влияния вредных факторов пожаров на нейрофизиологическую устойчивость было обследовано 453 человека, из них 234 человека - оперативно-тактические сотрудники ФПС МЧС России, занимающиеся непосредственно пожаротушением, и 219 человек - контрольная группа, включающая сотрудников ФПС МЧС России, не участвующих в пожаротушении. Генотипирование проводили по 5 кандидатным генам регуляторам моноаминовой системы головного мозга (COMT, 5HTT, 5HT2A, DRD1, DRD2).

Для оценки сочетанного влияния высокой температуры воздуха и хронической интоксикации монооксидом углерода на изменение гомеостаза, поведенческую активность и физическую работоспособность была разработана модель и выполнено исследование на экспериментальных животных (372 беспородные белые крысы-самцы). Для оценки сочетанного влияния виброакустического воздействия и хронической интоксикации монооксидом углерода на поведенческую активность животных, являющихся простейшей биомоделью человека, а также изменения уровней трех основных гормонов стресса (адреналин, норадреналин и кортизол) было выполнено исследование на 258 беспородных белых крысах-самцах. Все процедуры с животными выполнялись с соблюдением принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and scientific purposes. Strasbourg, 18.III.1986. – European Treaty Series. – № 123) и Директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей, ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур»; Rus-LASA, 2012, «Лабораторные животные» (Москва, 2003), а также с одобрения Локального этического комитета ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» (Протокол № 2018/2.1 от 21.12.2018 г.).

Положения, выносимые на защиту:

1. Полиморфные варианты генов детоксикации ксенобиотиков, ассоциированные с высокой активностью ферментов 1-й и 2-й фаз биотрансформации, определяют более низкую концентрацию диоксинов и степень накопления цитогенетических нарушений в организме человека и могут служить маркерами для выявления лиц с высокой устойчивостью к токсическому воздействию продуктов горения.

2. Полиморфные варианты генов регуляторов метаболизма, ассоциированные с аэробным метаболизмом, определяют высокий уровень устойчивости к токсическому действию монооксида углерода.

3. Полиморфные варианты генов регуляторов моноаминовых систем головного мозга, ассоциированные с нейрофизиологической устойчивостью к повторному действию монооксида углерода, могут служить в качестве дополнительного критерия отбора лиц, осуществляющих операторскую деятельность робототехническими комплексами при ликвидации пожаров.

4. Влияние физических факторов при пожаре усугубляет действие токсичных продуктов горения и вызывает более стойкие нарушения регуляции физиологических систем организма.

Личный вклад автора заключается в определении цели, задач, программы и методов исследования, в разработке и адаптации ряда методов исследования, проведении основной части исследований, а также в интерпретации полученных результатов. Вклад соавторов ограничивался помощью в постановке и освоении новых методов исследования, технической поддержке при работе с аппаратурой. Теоретическое обобщение полученных результатов и написание статей были выполнены диссертантом лично или совместно с соавторами публикаций. Личный вклад автора в полученные в диссертации результаты составляет не менее 90%. Научные положения, выносимые на защиту, подтверждены экспериментальными и лабораторными данными, полученными и обработанными лично соискателем с применением современных молекулярно-генетических, физиологических, биохимических и инструментальных методов исследования.

Степень достоверности и апробации результатов. Степень достоверности результатов проведенных исследований обеспечена большим объемом данных, полученных с использованием адекватных методов, и применением корректной статистической обработки. Основные теоретические положения и практические результаты работы докладывались на следующих научно-практических конференциях: Всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения» (Пермь, 2020 г.), XII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены» (Ростов-на-Дону, 2020 г.), XV Ежегодной всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, 2020 г.), XI межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием «Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях» (Саратов, 2021 г.), X международной научной конференции «Многопрофильная клиника XXI века. Инновации и передовой опыт» под ред. чл.-кор. РАН проф. Алексанина С.С. (Санкт-Петербург, 2021 г.), XVI Ежегодной всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, 2021 г.), Международной научной конференции «Экологические парадигмы устойчивого развития: политическое, экономическое и технологическое измерение биосферных проблем» (E3S Web of Conferences 311, 04008 (2021) EPSD 2021), XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения – 2022» (Пермь, 2022 г.), XII Всероссийская научно-практическая интернет-конференция, посвященная 100-летию образования Санитарно-

эпидемиологической службы Российской Федерации «Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях» (Саратов, 2022 г.).

В диссертации изложены материалы исследований, полученные в ходе проведения научных исследований на основании договора от 25.03.2020 г. о научно-практическом сотрудничестве между ФГБУ «Всероссийский центр экстремальной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий и ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, основании договора № 14-2021 от 10.12.2021 о научно-практическом сотрудничестве между учреждением образования «Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова» Белорусского государственного университета и ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора, на основании договора № НИР/1 от 01.06.2020 г. о научно-практическом сотрудничестве между ООО «ПЕНОПЛЕКС СПб» и ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора.

В материалах диссертационного исследования представлены результаты, полученные в рамках выполнения отраслевой программы Роспотребнадзора на 2016-2020 гг. «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России», Приказа Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 31.12.2019 г. № 1073 «Об утверждении разработки методических документов на 2020 год» по научно-исследовательской работе (НИР) «Научное обоснование мероприятий по минимизации риска влияния шума на население в целях гигиенического нормирования», а также в рамках выполнения НИР, поддержанной грантом Правительства Санкт-Петербурга в сфере научной и научно-технической деятельности в 2021 году «Молекулярно-генетические критерии высокой нейрофизиологической устойчивости пожарных к неблагоприятным профессиональным факторам».

Материалы, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке по стандартным программам для персональных ЭВМ («Excel», «Statistica-10»). Отдельные группы предварительно сравнивали с помощью непараметрического теста Краскела – Уоллиса, а затем значимость различий уточняли с помощью теста Манна-Уитни. Выбор методов статистического анализа проводился с учетом конкретных решаемых задач. У всех обследуемых было получено информированное согласие в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, провозглашенными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено Комитетом по вопросам этики ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» (Протокол № 2018/2.1 от 21.12.2018 г.).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены:

– в образовательный процесс кафедры терапии и интегративной медицины института ДПО «Экстремальная медицина» ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России при подготовке аспирантов, ординаторов и повышении квалификации медицинского персонала МЧС России, в рамках Приказов МЧС России об организации обучения по программам высшего и дополнительного профессионального образования (акт внедрения материалов диссертационной работы от 19.07.2022 г.);

– в научно-исследовательскую работу МЧС России, в рамках выполнения ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова государственного задания в ходе НИР «Совершенствование профилактической работы по снижению заболеваемости болезнью органов дыхания у сотрудников МЧС России, осуществляющих свою профессиональную деятельность в изолирующих средствах индивидуальной защиты органов дыхания» (шифр «Дыхание») (номер государственной регистрации 121062300159-0) по Плану научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ МЧС России на 2021 год, утвержденного Приказом МЧС России от 29.01.2021 г. № 37 (п. 3 раздела VIII) (акт внедрения материалов диссертационной работы от 19.07.2022 г.);

– в образовательный процесс кафедры экстремальной медицины, травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения материалов диссертационной работы от 02.06.2022 г.);

– в научно-методическую работу Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (акт внедрения материалов диссертационной работы от 25.03.2022 г. № 1-22);

– в клиническую работу Поликлиники № 1 Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть МВД России по Санкт-Петербургу и Ленинградской области» (акт внедрения материалов диссертационной работы от 18.05.2022 г.).

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 25 научных работ, из них 13 научных статей (13 статей в журналах, рекомендованных ВАК, из них 11 - в журналах, входящих в библиографическую базу данных Scopus) и 8 публикаций в сборниках материалов научно-практических конференций.

Структура диссертации. Диссертация изложена на 262 страницах и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературных источников и приложения. Работа иллюстрирована 61 таблицей и 3 рисунками. Список литературы состоит из 270 источников, из них 62 - иностранных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. В работе приведены новые экспериментальные данные, раскрывающие молекулярные механизмы резистентности организма человека к влиянию токсичных продуктов горения. Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 3.3.4. Токсикология (раздел теоретической токсикологии, решающий проблемы выявления основных законов взаимодействия организма и химических

соединений, обладающих токсичностью, их биотрансформации и избирательной токсичности).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ ТОКСИЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГОРЕНИЯ НА РЕГУЛЯЦИЮ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Анализ обобщенных данных о пожарах в мире (по результатам докладов СТИФ)

Определение пожара представлено как бесконтрольный процесс горения, приводящий к материальному ущербу и создающий опасность для жизни и здоровья людей и животных. Пожар - это химическая реакция горючих веществ, поддерживаемая кислородной средой или другими окислителями. Возникновение пожара происходит за счет первоначального источника тепловой энергии, необходимой для инициации реакции горения. По физическому критерию сгорание твёрдых и жидких веществ происходит посредством их предварительного перехода в газообразную форму с образованием пламени (Лупанов С.А. и др., 2010).

В настоящее время причины возникновения пожаров разделены на две основные группы. К первой группе относятся нарушения противопожарных регламентов или неосмотрительные действия с огнём. Ко второй группе относят несоблюдение проектных норм пожаробезопасности во время строительства различных объектов. Часто причинами пожаров являются взрывы в помещениях или аварии на различных средствах производства за счет утечек и аварийных выбросов горючих элементов в рабочей зоне производственных зданий (Карькин И.Н. и др., 2019).

Данные, представленные в отчете № 25 за 2020 год Центром пожарной статистики Международной ассоциации пожарно-спасательных служб (КТИФ), позволяют проанализировать динамику пожаров с 1993 по 2018 годы. Отчет КТИФ содержит статистику пожаров и особенностей их ликвидации,

включающих динамику вызовов, пожаров, жертв, а также показатели гибели пожарных более чем в 50 странах и 40 городах мира.

В таблице 1 представлены ежегодно обновляемые обобщенные статистические данные из 57 стран мира, в которых проживают более 3,8 млрд человек.

Таблица 1 - Обобщенные данные пожаров в странах мира за 1993-2018 гг.

Год	Число стран	Суммарное население, млрд. чел.	Число пожаров, млн.	Число погибших, тыс.	Среднее число пожаров на 1000 чел.	Среднее число погибших	
						на 100000 чел.	на 100 пожаров
1993	39	2,4	3,9	30,2	1,6	1,3	0,8
1994	27	1,1	4,0	29,5	3,6	2,7	0,7
1995	42	1,2	4,5	32,5	3,8	2,7	0,7
1996	43	0,9	4,0	29,1	4,4	3,2	0,7
1997	48	2,8	3,7	57,7	1,3	2,1	1,6
1998	47	3,0	3,6	51,7	1,2	1,7	1,4
1999	52	3,1	3,9	51,8	1,3	1,7	1,3
2000	57	3,3	4,5	56,2	1,4	1,7	1,2
2001	46	3,5	3,8	61,9	1,1	1,8	1,6
2002	41	3,5	4,3	62,3	1,2	1,8	1,4
2003	39	3,5	4,5	61,1	1,3	1,7	1,4
2004	44	3,5	4,1	60,1	1,2	1,7	1,5
2005	45	3,5	4,3	57,4	1,2	1,6	1,3
2006	37	3,6	4,1	52,2	1,1	1,5	1,3
2007	40	3,8	4,0	52,5	1,1	1,4	1,3
2008	31	3,5	3,6	48,3	1,0	1,4	1,3
2009	31	3,4	3,3	44,7	1,0	1,3	1,4
2010	33	2,2	3,2	46,1	1,5	2,1	1,4
2011	34	2,3	3,3	48,2	1,4	2,1	1,5
2012	35	1,1	3,1	23,7	2,8	2,2	0,8
2013	31	1,1	2,5	21,7	2,3	2,0	0,9
2014	32	1,1	2,7	20,7	2,5	1,9	0,8
2015	31	1,0	3,5	18,4	3,5	1,8	0,5
2016	39	1,1	3,0	18,0	2,7	1,6	0,6
2017	34	1,1	3,2	16,9	2,9	1,5	0,5
2018	46	2,7	4,5	30,8	1,7	1,1	0,7
Средние	39	2,4	3,7	41,7	1,5	1,7	1,1
Всего			97,1	1083,7			

В странах, представивших свои отчеты для КТИФ, в среднем ежегодно регистрировалось 3,7 млн. пожаров, средние показатели гибели людей составили 41,7 тыс. человек в год. Всего за рассмотренные 25 лет в этих странах жертвами 97 млн. пожаров стали более 1 млн. человек.

В таблицах 2 и 3 представлены данные о гибели и травмировании пожарных в 30 странах мира. В 2018 году в этих странах погибли 91 пожарный и 59909 пожарных были травмированы. Самая высокая смертность пожарных отмечается в США, за 5 лет (с 2014 по 2018 годы) погибло 390 пожарных, в среднем по 65 человек в год. В России, которая по смертности пожарных находится на втором месте, за 4 года погибло 58 человек, что в среднем составило 14,5 человека в год. Большие безвозвратные потери пожарных наблюдаются в Японии и Республике Корея.

Таблица 2 - Динамика гибели пожарных в странах мира за 2014-2018 гг.

№ п/п	Страна	Население, млн. чел.	Число погибших, чел.					Среднее в год, чел.
			2014	2015	2016	2017	2018	
1	США	327,1	64	68	69	60	64	65,0
2	Россия	146,8	19	12	19	н/д	8	14,5
3	Япония	128,1	9	н/д	н/д	н/д	н/д	9,0
4	Республика Корея	51,6	н/д	н/д	н/д	н/д	7	7,0
5	Украина	42,2	1	5	1	2	0	1,8
6	Польша	38,4	0	0	н/д	2	н/д	0,7
7	Румыния	20,1	н/д	1	1	0	н/д	0,7
8	Казахстан	18,6	н/д	н/д	н/д	2	4	3,0
9	Чешская Республика	10,6	0	0	0	2	0	0,4
10	Иордания	10,3	н/д	0	0	1	н/д	0,3
11	Швеция	10,2	н/д	1	н/д	0	2	1,0
12	Венгрия	9,7	0	0	0	0	0	0,0
13	Беларусь	9,4	0	0	2	2	2	1,2
14	Австрия	8,87	1	н/д	н/д	н/д	н/д	1,0
15	Швейцария	8,5	0	1	н/д	0	0	0,3
16	Израиль	8,3	н/д	н/д	0	н/д	н/д	0,0
17	Сербия	7,1	1	н/д	н/д	н/д	н/д	1,0
18	Болгария	7,1	0	0	0	1	1	0,4
19	Дания	5,8	0	0	0	0	1	0,2
20	Финляндия	5,5	н/д	0	0	0	0	0,0
21	Норвегия	5,1	0	н/д	н/д	н/д	н/д	0,0
22	Хорватия	4,1	0	0	0	0	0	0,0
23	Словения	2,9	0	0	н/д	н/д	1	0,3
24	Литва	2,8	1	0	0	0	н/д	0,3
25	Латвия	1,9	0	0	0	0	н/д	0,0
26	Эстония	1,3	0	0	0	0	0	0,0
Всего		921,5	97	88	92	72	91	88,0

н/д – нет данных

Таблица 3 - Динамика травмирования пожарных в странах мира за 2014 -2018 гг.

№ п/п	Страна	Население, млн чел.	Число травмированных пожарных					Среднее в год
			2014	2015	2016	2017	2018	
1	США	327,1	63 350	68 085	62 085	58 835	58 250	62 121
2	Россия	146,8	320	230	42	н/д	67	165
3	Япония	128,1	384	н/д	н/д	н/д	н/д	384
4	Республика Корея	51,6	н/д	н/д	н/д	н/д	728	728
5	Украина	42,2	10	34	21	15	29	22
6	Польша	38,4	н/д	н/д	н/д	204	н/д	204
7	Румыния	20,1	н/д	16	25	1	н/д	14
8	Казахстан	18,6	н/д	н/д	н/д	н/д	11	11
9	Греция	10,8	н/д	н/д	н/д	н/д	16	16
10	Чешская Республика	10,6	428	242	182	182	253	257
11	Иордания	10,3	н/д	82	76	52	н/д	70
12	Швеция	10,2	н/д	н/д	н/д	н/д	113	113
13	Венгрия	9,7	53	52	72	72	84	67
14	Беларусь	9,4	11	3	14	6	5	8
15	Австрия	8,87	949	н/д	н/д	н/д	н/д	949
16	Швейцария	8,5	155	133	н/д	188	146	156
17	Израиль	8,3	н/д	н/д	120	н/д	н/д	120
18	Сербия	7,1	34	н/д	н/д	н/д	н/д	34
19	Болгария	7,1	25	19	22	23	14	21
20	Финляндия	5,5	н/д	66	81	43	84	69
21	Хорватия	4,1	8	11	24	101	22	33
22	Словения	2,9	17	5	н/д	н/д	6	9
23	Литва	2,8	22	14	21	23	н/д	20
24	Латвия	1,9	43	57	57	49	н/д	52
25	Эстония	1,3	38	51	52	57	54	50
Всего		893,9	65 847	69 100	62 894	59 851	59 909	63 520

По количеству травм пожарных США значительно опережают другие страны, в среднем в год получают травмы более 60000 пожарных. Например, в России в среднем за год травмируются 165 пожарных.

Динамика количества пожаров, а также пострадавших на пожаре в странах мира представлена в Приложении А (табл. 1-4).

По количеству невосполнимых потерь на пожарах среди 56 стран мира лидирует Индия, среднее количество жертв пожаров составило 16714 чел. На втором месте - Россия (8804 погибших), на третьем - США (3400 погибших). В тоже время, при соотношении количества погибших к количеству пожаров и населения стран Россия по количеству смертей на душу населения в 6 раз опережает США и в 5 раз Индию. Такая же динамика сохраняется и по

количеству погибших на 100 пожаров, в России - 6,18 человек, в Индии - 1,04 человек, а в США - 0,26 человек. Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что больше всего жертв пожаров на 100 тыс. человек приходится на Беларусь, Россию и Литву. В среднем на 3,17 млрд населения погибали более 38 тыс. человек в год.

Обобщённые показатели числа пожаров в различных странах за период с 2014 по 2018 годы свидетельствуют о незначительных изменениях в динамике пожаров, увеличение количества пожаров в 2018 году связано с представлением сведений Индией, что привело к увеличению количества на 1600000. Как видно из таблицы, за год происходило более 3,5 млн пожаров, в среднем 1 пожар на 1000 человек в год. При этом распределение числа пожаров на 1000 человек существенно отличалось в различных странах. Например, число пожаров на 1000 человек в США в 4 раза выше, чем в России, а общее количество пожаров за год в США в 10 раз выше, чем в России.

Динамика количества пожаров в различных крупных городах мира. В самых крупных городах России Москве и Санкт-Петербурге, в среднем за период с 2014 по 2018 годы зарегистрировано 0,5 и 0,6 пожаров на 1000 человек населения. В то время как абсолютными рекордсменами оказались Палермо, Неаполь и Турин в Италии. В Нью-Йорке, сопоставимом по населению с Москвой, наблюдалось в среднем в 10 раз больше пожаров на 1000 населения.

Представленные КТИФ данные о количестве противопожарных служб в 68 городах мира свидетельствуют о работающих в них более 245 млн человек, из них 158 тыс. - профессиональные пожарные. В Москве на 12,5 миллиона населения приходится более 11 тысяч пожарных. Для сравнения, в Токио с населением около 14 млн человек более 40 тыс. пожарных, а в Дели, где население 18 млн человек, всего 3616 профессиональных пожарных. В то же время в Нью-Йорке на 8,5 млн человек населения приходится 11 тыс. профессиональных пожарных.

Таким образом, наибольшее количество жертв среди пожарных отмечается в США, России, Японии и Республике Корея. Всего в мире, в среднем, за год погибают около 90 пожарных, а получают травмы - более 60000.

Проведен анализ обобщенных данных о пожарах и реализации мер по противопожарной безопасности в России за последние 15 лет, начиная с 2005 года.

В 2005 году в Российской Федерации было построено 83 территориальных и 2033 местных гарнизонов противопожарной службы, в их составе, учитывая специальную пожарную охрану, было зарегистрировано 3624 подразделений ФПС, у которых в наличии находилось более 20 тыс. ед. техники. В 2005 ежедневные дежурства в подразделениях ГПС обеспечивали более 55 тыс. личного состава, из них 42 тыс. личного состава федеральной противопожарной службы и 13 тыс. личного состава противопожарной службы субъектов Российской Федерации, в подразделениях, в полной готовности ежедневно находились 6800 ед. основной и 2500 ед. специальной пожарной техники. Гарнизоны были обеспечены 5 тыс. подразделениями пожарной охраны, в наличии у данных подразделений находилось более 22000 ед. пожарной (основной и специальной) и около 7600 ед. вспомогательной техники. В 2005 году борьбу с огнем противопожарные подразделения обеспечивали более 226 тысяч раз, что позволило спасти свыше 100 тысяч человек и оказать помощь более 1,5 млн граждан.

В 2006 г. на территории России было зарегистрировано 220570 пожаров, во время которых погибло 17238 человек, в том числе 698 детей (табл. 4).

Таблица 4 - Динамика количества пожаров, материального ущерба, гибели и травмирования людей за 15 лет в России

Год	Количество пожаров, тыс.	Безвозвратные потери, чел.	Санитарные потери, чел.	Материальный ущерб, тыс. руб.
1	2	3	4	5
2005	229,8	18412	13183	6,774,423
2006	220,5	17238	13554	8,475,058
2007	212,6	16066	13688	8,696,231
2008	202,0	15301	12887	12,228599
2009	187,6	13946	13269	11,939,490
2010	179,5	13061	13117	14,565,008
2011	168,5	12019	12,457	17,280,086
2012	162,9	11652	11,962	14,397,379
2013	153,5	10601	11,101	13,732,395
2014	150,8	10138	11,089	18,723,313

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5
2015	145,6	9377	10,977	22,870,367
2016	139,1	8711	9,909	14,323,829
2017	132,4	7782	9355	13,767,378
2018	131,5	7890	9642	15,517,156
2019	471,3	8567	9477	18,170,434
2020	439,1	8262	8439	-

Пожарные за период 2007 года более 210 тысяч раз привлекались к пожаротушению. Наибольшее количество пожаров было зарегистрировано в жилом секторе и составило 71% от общего числа пожаров. За 2007 год силами и средствами МЧС России были сохранены жизни и здоровье почти 100 тысяч человек, пострадавших на пожаре. В 2007 году отмечалось снижение количества пожаров на 3,7%, а число погибших - на 7% в сравнении с 2006 годом. Этот год знаменателен утверждением федеральной целевой программы «Пожарная безопасность Российской Федерации на период до 2012 года», объем финансирования этой программы составил более 200 млрд рублей.

Продолжение тенденции к снижению количества пожаров обозначилось и в 2008 году, так количество пожаров и погибших при них людей снизилось более чем на 6%. При ликвидации пожаров сотрудниками ГПС предотвращена утрата материальных ценностей на сумму более 38 млрд рублей, что на 13% выше, чем за аналогичный период прошлого года. В 2009 г. на территории Российской Федерации на 100 тыс. населения было зарегистрировано 132 пожара. При этом средний ущерб, приходящийся на один пожар, составил более 57 тыс. руб. В расчете на 100 тыс. населения безвозвратные потери на пожарах составили 9,80 человек, а санитарных потерь, т.е. травмированных и получивших ожоги, достигало 9,29 чел. Тем не менее, по году, в сравнении с 2008 г., в 2009 г. количество пожаров сократилось на 7,2%, а число безвозвратных потерь на 8,9%. Уровень снижения прямого материального ущерба составил 10%. За пять лет с 2005 по 2009 годы в целом по стране отмечалась положительная динамика, характеризовавшаяся снижением количества пожаров и их последствий,

количество пожаров уменьшилось на 18,3%, количество погибших при них людей - на 24,3%, травмированных - на 1,2%.

В 2010 г. по Российской Федерации на 100 тыс. населения произошло 126,2 пожаров, каждый из которых принес средний ущерб на 78,72 тыс. руб. В 2010 году на каждые 100 тыс. населения безвозвратные потери во время пожара составили 9,15 человек, а санитарные потери с травмами и ожогами составили 9,21 человек. Тем не менее, в 2010 году по сравнению с 2009 г. количество пожаров уменьшилось на 4,5%, а погибших - на 6,9%, в том числе 552 ребенка, что на 7,7% меньше, чем в 2009 г. Травмы при пожарах получили 13067 человек, что на 1,5% меньше чем в 2009 году. Размер прямого материального ущерба составил 14097,9 млн. руб., что на 25% больше, чем в предыдущем году.

По оперативной обстановке в Российской Федерации, 2011 г. характеризовался на каждые 100 тыс. человек 118,53 пожарами, средний ущерб от которых составил 100,37 тыс. руб. Безвозвратные потери составили 8,43 человек на 100 тыс. населения, а санитарные - 8,76 человек на 100 тыс. населения. Прямой материальный ущерб от пожаров составил 16882,3 млн руб. По сравнению с 2010 г. количество пожаров уменьшилось на 6,3%, погибших при пожарах - на 8,5%, в том числе детей на - 11,2%, людей, получивших травмы при пожарах - на 5,3% (Андросова И.Г. и др., 2016).

Целевая программа «Пожарная безопасность Российской Федерации на период до 2012» была реализована в 2012 году сдачей в эксплуатацию 82 пожарных депо, из которых 11 относились к федеральной противопожарной службе, 52 - к субъектам федерации, а 19 - к другим видам противопожарной службы. Проведенный комплекс мероприятий по обеспечению пожарной безопасности позволил увеличить процент прикрытия населенных пунктов с 74% до 84,8%, населения - с 96% до 98,3%.

На каждые 100 тыс. человек населения в 2012 году было зарегистрировано 113,62 пожаров, средний ущерб которых составил 85,97 тыс. руб. на каждый пожар. Безвозвратные потери от пожаров в 2012 году составили 8,09 человек, а санитарные - 8,51 человек на 100 тыс. населения.

В 2013 году на каждые 100 тыс. человек населения было зарегистрировано 106,94 пожаров, средний ущерб которых составил 86,32 тыс. руб. на каждый пожар. Безвозвратные потери от пожаров в 2013 году составили 7,37 человек, а санитарные - 7,74 человек на 100 тыс. населения.

Прямой материальный ущерб, причиненный пожарами, составил 13202,8 млн руб. При это он снизился по сравнению с 2012 годом на 5,49% и с 2009 г. по 2013 г. количество пожаров уменьшилось на 18,5%, количество погибших на пожарах людей - на 24,4%, травмированных - на 16,5%. В 2013 г. по сравнению с 2012 г. количество пожаров уменьшилось на 6,1%, безвозвратных потерь - на 9,34%, санитарных - на 7,41%.

За 2013 год спасено 91599 чел., пострадавших во время пожаров, и сохранено материальных ценностей на сумму более 43,2 млрд руб.

В 2014 г. в Российской Федерации происходили 104,71 пожаров на 100 тыс. населения, средний ущерб которых составил 106,52 тыс. руб. На каждые 100 тыс. населения в 2014 году на пожарах погибло 7,01 человека, а травмировано 7,62 человека. В 2014 г. по сравнению с 2013 г. количество пожаров уменьшилось на 2%, погибших на пожарах людей - на 5,1%, людей, получивших травмы на пожарах - на 1,6%. Прямой материальный ущерб вырос на 7,7% и составил 16024,9 млн руб. К 2014 году в течение пяти лет обстановка с пожарами и их последствиями имеет устойчивую положительную динамику снижения. С 2010 по 2014 г. количество пожаров уменьшилось на 16,2%, количество погибших при них людей - на 23,0%, травмированных - на 16,5%.

В 2015 году было зарегистрировано 99,6 пожаров на 100 тыс. населения, составивших средний ущерб 129,14 тыс. руб. на каждый. Безвозвратные потери на пожарах составили 6,41 человек, а санитарные - 7,47 человек на каждые 100 тыс. По сравнению с 2014 г. в 2015 г. количество пожаров уменьшилось на 4,6%, безвозвратных потерь на пожарах людей - на 8,4%, людей, получивших ожоги и травмы на пожарах - на 1,5%. В тоже время отмечался рост материального ущерба на 2,7%, что составило 19,2 млрд руб. Последние 5 лет с 2011 по 2015 г. характеризовались положительной динамикой уменьшения количества пожаров,

которое снизилось на 13,6%, а количество погибших при них людей - на 22,0%, травмированных - на 12,7%.

В 2016 году на 100 тыс. населения произошло 95,35 пожара, ущерб от них составил 96,21 тыс. руб. на один пожар. При этом на 100 тыс. населения на пожарах погибло 5,98 человек, а травмировано 6,77 человек. При этом количество пожаров уменьшилось на 14,3%, количество погибших при них людей - на 24,8%, травмированных - на 19,0% (Полехин П.В. и др., 2019).

Анализ оперативной обстановки за 2017 г. на территории Российской Федерации свидетельствует о зарегистрированных 133077 пожарах, на которых погибло 7824 человек и получили травмы 9361 человек, в том числе на объектах федеральных органов - 233 пожара, на которых погибло 8 человек и получили травмы 6 человек. На 100 тыс. населения зарегистрировано 90,81 пожаров со средним ущербом на каждый 106,83 тыс. руб. Погибло на 100 тыс. населения 5,34 человека, получили травмы - 6,39. Относительно 2016 года в 2017 наблюдалось снижение количества пожаров на 4,7%, безвозвратных потерь на пожарах - на 10,7%, санитарных - на 5,5%. Последние 6 лет характеризовались снижением количества пожаров на 18,3%, количество погибших при них людей - на 32,9%, травмированных - на 23,4%.

На городскую местность пришлось 59,0% от общего количества пожаров, 64,8% материального ущерба, 48,6% от общего числа погибших при пожарах и 67,7% травмированных людей. На сельскую местность пришлось 41,0% от общего количества пожаров, 35,2% материального ущерба, 51,4% от общего числа погибших при пожарах и 32,3% травмированных людей.

В 2018 году в России зафиксировано 144199 случаев общего количества пожаров, что определяет 7-е место среди других стран мира. На каждую тысячу человек в России произошел 1 пожар и 5,2 выезда на возгорание, что значительно уступает таким странам, сопоставимым по территории и населению, как США и Франция, где, соответственно, 4 пожара и 112,3 выездов на тысячу населения в США и 4,6 пожара и 74,2 выезда во Франции (Полехин П.В. и др., 2019).

В результате пожаров на 100 тысяч жителей в России в 2018 г. погибло 5,4 человека, что после Белоруссии и Литвы составляло третье место. В 2018 году по количеству травмированных Россия занимала средние позиции, что составляло 6,6 человек на 100 тысяч населения. В тоже время на территории России пожары возникали чаще всего в зданиях, что составило 110235 случаев, на транспорте - 16488 случаев. По показателю пожаров в зданиях в 2018 году Россия опережала только США, где было зафиксировано 499 тысяч случаев. Пожары на транспорте в 2018 году в США составляли 212500 случаев, а во Франции - 55421, что, соответственно, в 12 и 3,5 раз больше, чем в России. На каждые 100 пожаров приходилось по 6,2 человека безвозвратных потерь. Среди всех государств, включенных в отчет КТИФ, это самые высокие показатели (Ярош А.С. и др., 2019).

В 2019 г. в России произошло 471357 пожаров, безвозвратные потери на которых составили 8567 чел., а санитарные - 9477 чел. Сумма прямого материального ущерба от пожаров составила 18170,4 млн руб. Службами ФПС ГПС МЧС России было спасено на пожарах 226319 человек.

В 2019 году пожарная обстановка в России характеризовалась 321,03 пожарами на 100 тыс. населения, прямой материальный ущерб на один пожар которых составил 38,53 тыс. руб. При этом на 100 тыс. населения погибло 5,83 человека, получили травмы 6,45 человека. Большая часть погибших в 2019 году - это мужчины.

Несмотря на увеличение числа пожаров, количество уничтоженных строений в 2019 году выросло всего на 31,6% к 2018 и на 35% к 2017. Огонь уничтожил почти 46,2 тыс. объектов, из них в городах - 15,5 тыс. Число сгоревшей техники практически не изменилось - по 6,6 тыс. единиц.

В 2020 году отмечено снижение количества пожаров к прошлому году почти на 7%, гибели на них - на 3,5%, травмирования - почти на 11%. За этот период зарегистрировано 439100 пожаров, на которых погибло 8262 человека и получили травмы - 8439 чел. (Алибоев М.А., Жумабоев Ш., 2020).

1.2 Вредные химические факторы пожаров и их влияние на здоровье человека

В состав дыма от пожаров входит целый ряд токсичных газов, наиболее опасные из которых монооксид углерода (CO) и цианистый водород (HCN). Зарубежные коллеги не исключают тот факт, что при тушении пожаров производственных или других объектов на специальной боевой одежде и другом обмундировании пожарного оседает огромное количество канцерогенов и различных типов токсичных веществ, которые могут нести вред и даже быть причиной серьезных заболеваний, включая раковые (Домрачев А.А. и др., 2018).

Даже эти факторы смертельно опасны, они могут вызвать остановку сердца во время выполнения профессиональных задач или повлиять на формирование онкологической патологии в отдаленном периоде.

Как утверждается в исследованиях (об этом будет чуть ниже), если соблюдать определенные меры безопасности, то этого можно избежать или свести все риски к минимуму (Никифоров А.Л. и др., 2017).

Установлены четыре группы наиболее вредных профессиональных факторов пожарных, связанных с пожаротушением.

1. Физические факторы. К физическим опасным для здоровья факторам пожаротушения относят, в первую очередь, риск травмирования разрушающимися конструкциями и движущимися частями машин, а также влияние низких и высоких температур, вибрации, шума и воздействия яркого света при пожаре.

2. Химические факторы. Химические факторы определяются влиянием на организм пожарных выделяемых при пожаре токсичных продуктов горения, а также во время обслуживания машин и механизмов пожаротушения в гаражах и боксах.

3. Биологические факторы. Биологические факторы представлены наличием в окружающей среде патогенных микроорганизмов, например, при выполнении

профессиональных задач по пожаротушению на свалках, в подвалах, на различных фермах и т.д.

4. Психофизиологические факторы. Психофизиологические факторы определяются влиянием перенапряжения при выполнении сверхнормативных профессиональных задач. Также психофизиологическое воздействие обусловлено риском угрозы жизни, негативными эмоциональными факторами при виде обгоревших трупов, раненых, обожженных, при контакте с пострадавшими на пожаре (Дранников А.А. и др., 2020).

Наиболее опасным физическим фактором является высокая температура (особенно высокая температура воздуха наблюдается в закрытых помещениях). Влияние высокой температуры приводит к тепловому удару, может вызвать ожоги кожи и внутренних органов. При длительном воздействии высокой температуры нарушается регуляция водно-электролитного обмена и кислотно-основного равновесия, что может приводить к развитию опасной для жизни ситуации и формированию патологии (Васькина Е.А. и др., 2019).

При повышении температуры воздуха более 200°C возможны ожоги открытых участков тела и повреждение дыхательной системы. Усиливают термическое воздействие повышенная влажность и, особенно, образование пара. При пожарах поражение системы дыхания происходит в результате совокупности различных факторов: термического, механического и химического. При ожогах дыхательных путей наиболее опасным является поражение реснитчатого эпителия бронхов, которое приводит к нарушению дренажной функции, что увеличивает вероятность присоединения вторичной инфекции, резко ухудшая прогноз (Нестеров Ю.В., Чумакова А.С., 2020).

Также на формирование патологии системы дыхания большое влияние оказывают продукты горения, поражающие слизистые оболочки респираторного дерева и альвеолярного эпителия.

Респираторная патология, формирующаяся под влиянием факторов пожаров, достаточно разнообразна и проявляется комбинациями различных нозологических форм. К ним относят - трахеобронхит, обструктивный бронхит,

эмфизему, ателектазы, пневмонии, эти формы часто осложняются респираторным дистресс синдромом взрослых (Ширшов Д.Н. и др., 2019).

Значительным поражающим эффектом обладает гипоксическая гипоксия, формирующаяся за счет понижения концентрации кислорода при высокой температуре, особенно часто это проявляется при пожарах в замкнутых помещениях, когда значительно снижается концентрация кислорода в воздухе из-за его потребления при горении. Снижение концентрации кислорода при пожарах в закрытых объемах может происходить достаточно быстро. Например, за 3 минуты в закрытой комнате уменьшение кислорода происходит до 15%, что вполне может вызвать выраженную гипоксическую симптоматику, а при концентрации кислорода 10% происходит потеря сознания (Смиловенко О.О., Курлович И.Г., 2017).

Учитывая широкое применение полимерных органических соединений и других полимерных продуктов в декоре и отделках жилых и производственных помещений при их возгорании во время пожара существенно увеличивается угроза отравления. За счет непредсказуемости отдаленных последствий для пожарных наибольшую опасность во время выполнения профессиональных задач представляют токсичные продукты горения. С каждым днем увеличивается ассортимент продукции, включающий химические соединения, оказывающие токсическое и канцерогенное влияние на организм человека (Фуфаева И.Г., Гудилина В.А., 2019).

Биологическую опасность представляет ликвидация пожаров в больницах, наибольшую - в инфекционных. Вредные биологические факторы оказывают наиболее существенное влияние на организм при ликвидации пожаров на предприятиях и складских помещениях, связанных с производством различных биопродуктов, в том числе рекомбинантных белковых препаратов, производимых с помощью ферментации прокариотических продуцентов. В этих случаях риск не ограничивается только заражением инфекционным заболеванием, но и возникает высокая опасность сенсibilизации организма биологическими продуктами, относящимися к патогенным микроорганизмам (Матюшин А.В. и др., 2009).

Негативное психофизиологическое воздействие на нервную систему оказывается в первую очередь за счет высокого уровня физических нагрузок, превышающих физиологические возможности организма при выполнении профессиональных задач во время ликвидации пожара, которые включают в себя управление механизмами, приспособлениями для пожаротушения, эвакуацию пострадавших и спасение материальных ценностей. Эти нагрузки усугубляются необходимостью использования специального снаряжения, включая средства индивидуальной защиты (СИЗ), дополнительный вес которых негативно сказывается на производительности труда (Колычева И.В. и др., 2005; Алексанин, С.С., Астафьев, 2010; Быкова В.Ю. и др., 2015).

Взаимодействие с пострадавшими, проявляющееся в сострадании человеческому горю от невосполнимой утраты близкого человека, видом обгоревших трупов, оказанием помощи раненым и обожженным, приводят к существенному увеличению нервно-эмоциональной нагрузки (Куликова Т.И., 2017). Учитывая высокий риск витальной угрозы и другие негативные психологические факторы, значительно повышается риск декомпенсации, приводящей к нарушениям регуляции функциональных систем организма, формированию стойких расстройств регуляции физиологических систем организма и патологии (Рукавишников В.С., Колычева И.В., 2007; Мешков Н.А. и др., 2020).

Все сотрудники ГПС, участвующие в пожаротушении, подвергаются опасностям независимо от выполняемых функций. Профессиональная деятельность пожарных отличается рядом особенностей, характеризующих специфическую тяжесть труда (Алексанин С.С. и др., 2008; Карнюшкин А., Татаринцов В., 2017). Пожаротушение происходит в нестандартной и непредсказуемой обстановке, подвергая личный состав всем опасным факторам пожара.

В структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности среди сотрудников ГПС ФПС МЧС России на долю болезней органов дыхания приходится более 40% случаев со средним сроком утраты трудоспособности 30

суток. В связи с этим заслуживают внимания особенности формирования этой патологии у пожарных. Показатель частоты нетрудоспособности при болезнях органов дыхания у сотрудников ГПС варьируется от 37,4% до 42,9%, а показатель дней нетрудоспособности - около 300 на 100 работающих. Сравнение среднероссийских показателей за последние годы в среднем с аналогичными показателями в системе ГПС позволяет отметить большую частоту заболеваемости болезнями органов дыхания пожарных (38,2% на 100 работающих) против 36,0% в среднем по России (Алексанин С.С. и др., 2008; Гусева И.В., 2016). Учитывая, что средний возраст трудоспособного населения России значительно больше (свыше 36 лет), чем средний возраст пожарных (31 год), можно считать, что заболеваемость сотрудников ГПС существенно выше среднероссийского уровня. Меньшее число дней нетрудоспособности в системе ГПС также можно объяснить более молодым составом пожарных, для которых характерно преобладание острых заболеваний, имеющих меньшую продолжительность по сравнению с хроническими формами (Маштаков В.А. и др., 2020; Паниотова Д.Ю., Красавин Н.Э., 2020). В последние годы наблюдается увеличение темпа роста дней нетрудоспособности по сравнению с показателем частоты утраты трудоспособности, что обусловлено ростом тяжести заболеваний. Подтверждением этого является рост средней длительности одного случая болезни (Колычева И.В., Рукавишников В.С., 2005; Санников М.В., Алексанин С.С., 2009; Ширшов Д.Н. и др., 2019).

1.2.1 Токсичные продукты горения и их воздействие на человека

Профессиональная деятельность сотрудников ФПС ГПС МЧС России характеризуется экстремальными условиями труда, как правило, не свойственными другим профессиям и сопряжена с воздействием более 20 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 (Черкесов В.В., Ермак В.А., 2020).

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 № 123-ФЗ «Технический регламент о требованиях пожарной безопасности» относятся пламя и искры, тепловой поток, повышенная температура окружающей среды, повышенная концентрация токсичных продуктов горения и термического разложения, пониженная концентрация кислорода, а также снижение видимости в дыму (Колычева И.В., 2005; Стрельцова И.В., Скутова А.В., 2017; Тимчук И.А., Соколов К.Е., 2019). Наибольшую опасность представляют токсичные продукты горения. 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. (Рукавишников В.С. и др., 2005; Черняк Ю.И., Грассман Д.А., 2007; Адамян В.Л., Мальков И.В., 2017).

Тем не менее, из-за отсутствия службы профессиональной патологии в системе ГПС МЧС России и ведомственных списков профессиональных заболеваний профессиональные заболевания у пожарных практически не регистрируются. В тоже время острые интоксикации довольно часто определяются при обращениях данного контингента в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) (Volokitina A.V., Sofronova T.M., 2019).

При ликвидации пожара самую большую опасность представляет зона интенсивного задымления, состав которой определяется летучими химическими соединениями: азотом, оксидом углерода и диоксидом углерода, парами воды и другими токсичными веществами. Особенной токсичностью обладают продукты горения различных полимеров. Пожарные, выполняющие задачи по предназначению, подвергаются токсическому воздействию веществ 2, 3, и 4 классов опасности (за исключением цианистого водорода – 1 класс опасности). Учитывая длительное воздействие этих токсикантов, у пожарных может

развиваться хроническое отравление, вызывающее формирование различных нозологических форм (Порошин А.А., 2009; Шафран Л.М., Нехорошкова Ю.В., 2015).

Наибольшей опасностью для пожарных во время выполнения профессиональных задач представляет монооксид углерода. Существенное повышение токсичности монооксида углерода наблюдается в условиях недостатка кислорода (при снижении концентрации кислорода до 10%). При совместном воздействии монооксида углерода и недостатка кислорода их биологические эффекты суммируются (Тиунов Л.А., Кустов В.В., 1980).

Карбоксигемоглобин, образующийся при соединении оксида углерода с гемоглобином крови, стойкое соединение. Сродство СО к гемоглобину более чем в 200 раз выше, чем к кислороду. Период половинной диссоциации карбоксигемоглобина составляет 3-4 часа (Николаева Л.В., Кривенко Н.Н., 2016).

Так как поражающее действие оксида углерода на нервную систему не может быть объяснено только развитием гемической гипоксии, на протяжении длительного времени формирование хронического отравления угарным газом подвергалась сомнению в мировом научном сообществе, но в настоящее время данная нозологическая форма не вызывает сомнений. Как показывают данные литературы, в отдалённом периоде после воздействия оксида углерода нарушения со стороны нервной системы развиваются вторично и имеют комбинированный характер (Мартинovich Н.В., Татаркин И.Н., Антонов А.В., 2014; Бокатуев П.С., 2019).

Также, учитывая большое количество смертельных исходов от интоксикации СО, составляющих около 20-25%, пожарные должны уметь оказывать помощь таким пострадавшим (Кухар И.В. и др., 2019).

При комплексном влиянии различных факторов горения при пожаре (высокой температуры, недостатка кислорода, токсичных продуктов горения) происходит не только суммирование воздействия, но и многократное усиление токсического эффекта. Анализ данных мировой статистики свидетельствует о 60-70% летальных исходов при пожаре за счет вдыхания токсичных газов, среди

которых первое место по летальности занимают летучие продукты горения. При этом дым является сложным газопароаэрозольным комплексом, неоднородным и очень изменчивым по происхождению и составу, что делает чрезвычайно сложным прогнозирование патологии при его действии (Мартинovich Н.В. и др., 2014; Николаева Л.В., Кривенко Н.Н., 2016).

Состав дымов представлен двумя компонентами: газообразной средой и включенными в нее частицами различного размера. При этом одна и та же концентрация химических веществ и соединений в зависимости от размера взвешенных в дыму частиц имеет различную токсичность, устойчивость и резорбтивные свойства. Частицы аэрозолей, попадая в дыхательные пути, обладают резорбтивным действием. Также усиление токсического эффекта происходит из-за вступления продуктов горения в химические реакции между собой. Например, в результате реакции фосфорного ангидрида с водяным паром получается фосфорная кислота. Реакция диоксида азота с ненасыщенными углеводородами приводит к образованию газов раздражающего действия (Смакова И.Э. и др., 2003; Горюнов А.Ю. и др., 2019).

Даже самое начало пожара обусловлено образованием большого количества газов, быстрое распространение которых представляет большую опасность, так как даже кратковременный контакт с ними может приводить к потере сознания и смерти. Наибольшую опасность представляют монооксид углерода и диоксид азота, так как при пожаре эти газы выделяются в огромных количествах (Шебеко А.Ю. и др., 2020).

Таким образом, при выполнении профессиональных задач по пожаротушению на специалистов ГПС воздействует комплекс вредных факторов, которые приводят к сочетанным и комбинированным поражениям. В основном сумма факторов определяется высокой температурой, недостатком кислорода, механическими факторами, приводящими к травмам, и токсикантами. При этом суммирование этих факторов приводит к повышению токсичности продуктов горения (Полоников А.В. и др., 2008).

Ядовитые химические соединения в составе токсичных продуктов горения в подавляющем большинстве представлены общеподобными веществами и пульмонотоксикантами (Гладких В.Д. и др., 2020).

Диоксид углерода (углекислый газ, CO_2) - газ без цвета, тяжелее воздуха, имеет кисловатый вкус и запах. Особенность его вредного действия в условиях пожара состоит в том, что он вызывает учащение дыхания и усиление легочной вентиляции, тем самым способствуя большему поступлению в организм токсичных веществ, содержащихся в продуктах горения (Илички В.С., 1993).

Цианистый водород (HCN) - бесцветный легко воспламеняемый газ с запахом миндаля. Чрезвычайно ядовитое высокотоксичное вещество. Высокие концентрации ядовитого вещества могут приводить к молниеносному отравлению. Источниками цианистого водорода являются азотсодержащие материалы, представленные шерстью, полиакрилонитрилом, пенополиуретаном и другими соединениями. Например, в случае горения полиакрилонитрила при высокой температуре (более 800°C) в помещении площадью менее 50 м^2 летальная концентрация цианистого водорода определяется уже через 5 минут (Шафран Л.М. и др., 2009).

Вещества пульмонотоксического действия в составе продуктов горения на пожарах представлены хлористым и фтористым водородом, изоцианатами, оксидами азота, фосгеном, аммиаком, акролеином, ароматическими углеводородами, ацетатом и др. (Кушнир Л.А. и др., 2009).

Хлороводород (HCl) - газ без цвета, имеющий резкий запах, во влажной среде переходит в туман, состоящий из частичек соляной кислоты. Его образование происходит за счет горения хлорсодержащих полимеров. Наиболее часто его источником при горении становится поливинилхлорид (ПВХ). Газообразная форма хлористого водорода более опасна при поражении респираторной системы (Татаркин И.Н., Мартинович Н.В., 2014).

Фтористый водород (гидрофторид, HF) - бесцветная легколетучая жидкость с резким запахом, образует мелкие капельки раствора во влажной среде. Основным источником на пожаре являются электрические изоляторы, состоящие

из фторсодержащих полимеров. Среди пульмонотоксикантов высокотоксичных фторидов в продуктах горения выделяют COF_2 (карбонилфторид), CF_2 (перфторизобутилен) и многие другие. Помимо пульмонотоксического действия многие фториды обладают резорбтивным нейротоксическим и гепатотоксическим действием (Нехорошкова Ю.В., Гризанова А.А., 2008).

Оксиды азота (N_xO_y) - растворимые в воде газы, без цвета и запаха, сладковатые на вкус, источником во время пожара является сгорание азотсодержащих полимерных материалов, представленных нитроцеллюлозой, пенополиуретанами, полиамидами и другими соединениями. Пульмонотоксиканты, обладающие раздражающим действием, могут вызывать альвеолит, бронхопневмонию и респираторный дистресс-синдром взрослых. Совокупное действие на организм оксидов углерода и азота при горении могут привести к летальному исходу (Худолей В.В., 1999; Гаврюченков Д.В., Карпенко И.В., 2016).

Серы диоксид (SO_2) и сероводород (H_2S) - газ без цвета, имеет резкий удушливый запах, а сероводород неприятный запах гниющего белка. Источниками серосодержащих токсикантов на пожаре являются шерсть, войлок, полисульфоны, резина и другие содержащие серу вещества (Райе Р.Х., Гуляева Л.Ф., 2003; Бокатуев П.С., 2019).

Среди токсичных продуктов горения при пожарах большое значение имеют кетоны и альдегиды, обладающие раздражающим, пульмонотоксическим, общеядовитым и нейротоксическим действием. Часто выявляется бензол и его соединения в составе летучих ароматических и алифатических углеводородов соединений, представляющих существенную опасность, и могут приводить к острым ингаляционным отравлениям (Третьякова О.В., 2009; Горбачев А.Ю., Игуменьцева В.В., 2020).

Уксусная кислота (CH_3COOH) - одноосновная карбоновая кислота, жидкость без цвета, имеющая резкий характерный запах и кислый вкус. Пары уксусной кислоты часто определяются в составе токсичных продуктов горения. Источниками уксусной кислоты являются древесина, поливинилхлориды и другие

полимеры. В высоких концентрациях вызывает удушье, является токсикантом раздражающего действия (Куценко, С.А., 2002; Боландина Е.С., 2015).

Также при пожаре могут встречаться неизвестные высокотоксичные вещества с коротким сроком жизни, плохо поддающиеся идентификации. Среди них иногда определяются нейротоксиканты, вызывающие психомоторное возбуждение, судорожный синдром, сопор, кому и летальный исход (Сметанникова А.П., 2016).

В группу галогенированных полициклических ароматических углеводородов входят диоксины, бензофураны, бифенилы. Диоксины, попадающие в воздух при горении, являются высокотоксичными соединениями. Полихлорированные органические соединения (ПХО) представлены большой группой химических веществ, среди которых особое место занимают поливинилхлориды (ПВХ), используемые во всех отраслях промышленности, радиоэлектронике, медицине и быту. При сгорании продукции из ПВХ образуются диоксины (Деревщикова Д.М., Зайцев А.М., 2019). Особую опасность представляет способность диоксинов к биоаккумуляции в жиросодержащих тканях головного мозга. Диоксины вызывают общую интоксикацию с поражением почек, печени, лимфоидной ткани, поражения кожи, выпадение волос (Наташкина Е.Г., Кузнецов К.К., 2020). Характерна прогрессирующая потеря массы тела, инволюция вилочковой железы, тератогенный эффект на эмбрионы (Нехорошкова Ю.В., 2018). Отмечается увеличение частоты возникновения опухолей с различной локализацией. Летальные и сублетальные дозы вызывают прогрессирующую депрессию со снижением двигательной активности и диарею (Эргашева Н.О., 2019). Смерть наступает через несколько дней (Куценко, С.А., 2002).

Ещё одними токсическими веществами являются предельные бромистые углеводороды, смешанные галогенпроизводные предельных углеводородов, входящие в состав смеси пеногасителей, пластмасс, красителей (Цыган В.Н. и др., 2011; Горбачев А.Ю., Игуменьцева В.В., 2020). Возможность отравления

особенно велика при контакте этих соединений с нагретой поверхностью, что и происходит на пожаре.

Даже наиболее тяжёлые отравления бромопроизводными предельными углеводородами начинаются после некоторого скрытого периода (от нескольких часов до нескольких дней) (Плешков Е.Н., 2015). Иногда отравление сказывается не быстро и люди продолжают работать, признаки заболевания в это время отсутствуют или выражаются в вялости, головокружении, общей слабости, сонливости, преходящем двоении, головной боли, тошноте, рвоте, расстройстве равновесия (Худолей В.В., 1999). Затем могут развиваться подёргивания, эпилептиформные судороги, слабость в руках и ногах, потеря сознания. Появляются патологические рефлексы, нистагм, нарушения речи и слуха, а также чувствительности (парестезии и онемение). Повышается артериальное кровяное давление, нередко развивается отёк лёгких, анурия, часто заканчивающиеся летально.

Смешанные галогенпроизводные также используются как средства огнетушения. В производственных условиях известны как острые, так и хронические отравления. Выявляются жалобы на головную боль, головокружение, боли в области сердца, утомляемость, нарушения сна, иногда на чувство онемения в руках. Объективно установлены вегетативно-сосудистые расстройства, неврастенический синдром, снижение или отсутствие рефлексов с верхних конечностей. Поражение сердечной мышцы вначале выявлено в 16% случаев, а через год - в 23% (Куценко, С.А., 2002).

1.2.2 Понятие токсикорезистентности организма человека

Дословный перевод слова «Резистентность» с латинского языка (*resistenti*) определяется как устойчивость (сопротивляемость). В медицине и биологии этим термином обозначается невосприимчивость организма к влиянию различных внешних факторов, как физических, химических, биологических, так и психологических. Понятие «резистентность» определяет устойчивость организма

к широкому спектру воздействий. Например, к воздействию ядов, высокой и низкой температуры, болезнетворных микроорганизмов, негативной информации (Еникеев Д.А. и др., 2015). Выделяют специфическую (приобретенную) и неспецифическую (врожденную) резистентность. Под неспецифической резистентностью понимают наследственную устойчивость организма к различным факторам внешней среды. Наиболее часто этот термин употребляется в отношении иммунитета, а точнее понятие «неспецифическая резистентность» относится к врождённому неспецифическому иммунитету, обусловленному фагоцитозом без учета специфики агента, лизоцимом, регуляторными и сигнальными молекулами, а также барьерными функциями (Старикова Т.А., 2003). Особенность неспецифического иммунного ответа определяется неспособностью запоминания антигенов и ускорением реагирования при их повторном внедрении, но этот недостаток компенсируется высокой стабильностью и широтой реагирования. Для резистентности характерна изменчивость при воздействии определенных факторов, одни из них могут увеличивать резистентность, другие, наоборот, снижать (Еникеев Д.А. и др., 2015). Например, переохлаждение снижает барьерные функции и, соответственно, резистентность организма к инфекции, а многократное воздействие токсикантов, наоборот, увеличивает к ним устойчивость (Иванов А.О. и др., 2020). Понятие резистентности организма нельзя раскрыть без анализа понятия реактивность (от лат. *reactio* — противодействие). Под реактивностью понимают свойства организма к ответу на внешние раздражители окружающей среды и изменения гомеостаза, заключающееся в комплексе филогенетически выработанных защитно-приспособительных реакций. Существует тесная взаимосвязь резистентности и реактивности, при этом реактивность - более широкое понятие, и включает в себя резистентность (Леонова Е.В., 2002). Реактивность организма включает такое понятие, как групповая реактивность, под которым понимается реактивность определенных групп людей, объединенных каким-либо признаком, определяющим особенность реагирования всех представителей данной группы на воздействие факторов внешней среды (например, особенности возраста, пола,

конституции, наследственности, принадлежность к определенной расе и др.). Индивидуальная реактивность определяется преимущественно приобретенными свойствами, зависящими от многих факторов, включающих характер питания, климатические условия проживания, состояния нервной и гуморальной регуляции. Индивидуальная реактивность может изменяться под влиянием искусственных факторов, тренировок, вакцинации, закаливания и др. Возрастная реактивность зависит от реализации различных генетически детерминированных программ адаптации в процессе онтогенеза. Современные физиологи различают четыре стадии: пониженная, характерная для раннего детского возраста, увеличивающаяся, которая проявляется в пубертатном периоде полового созревания, высокая, которая определяется во взрослом периоде, и снижение реактивности в пожилом и старческом возрасте (Козловский В.Л., Попов М.Ю., 202). В зависимости от интенсивности проявлений реактивность классифицируют как нормэргию, гипозэргию, т.е. ослабленную, гиперэргию, наоборот, повышенную, и анергию, определяющую полное отсутствие реактивности, характерную для ряда тяжелых патологий (Куралева О.О., Давыдова А.Д., 2020).

Под термином «токсикорезистентность» понимается сопротивляемость организма воздействию токсикантов, т.е. химическим веществам, оказывающим негативное воздействие на организм (Симонов Е.А., 2008).

Формирование интоксикации и уровень влияния токсиканта на организм зависят от ряда особенностей, как яда, так и функционального состояния физиологических систем организма. Например, существенное влияние на резорбтивные свойства токсиканта оказывает физическая нагрузка. При этом устойчивость организма к токсическому действию химических веществ часто бывает обусловлена физическими кондициями, достигаемыми в процессе тренировок. Большую роль в резистентности организма к токсикантам играют пол и возраст. Менее устойчивы к действию токсикантов женщины, у которых снижена резистентность к влиянию свинца, ртути бензола и других химических веществ (Афанасьева Е.Ю. и др., 2008). Меньшей токсикорезистентностью к влиянию большинства антропогенных загрязнителей и токсичных металлов

обладает развивающийся организм подростков. Некоторые токсичные вещества могут вызывать вторичные поражения, проявляющиеся энтеритами, колитами, стоматитами (при отравлениях мышьяком, ртутью, свинцом и т. д.).

Ряд токсикантов (диоксины, полихлорированные бифенилы и другие полициклические ароматические углеводороды) обладают кумулятивными способностями, вызывая длительно текущие патологические процессы (Мовчан В.Н., 2004). В некоторых случаях повторные воздействия токсикантов в субтоксических дозах могут вызывать помимо кумуляции эффекты сенсibilизации и митридатизма. При сенсibilизации отмечается усиление эффекта при повторном воздействии одного токсиканта (Скальный А. В., 2004).

При повторном воздействии токсиканта в сублетальных дозах может формироваться реакция противоположная сенсibilизации – митридатизм или устойчивость (толерантность). Слово «митридатизм» произошло от имени царя Митридата, который опасаясь быть отравленным, принимал небольшие количества яда для повышения резистентности организма (Горелова Л.Е., 2002).

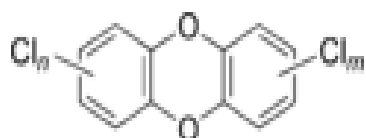
Существуют несколько теорий, объясняющих формирование устойчивости при повторном воздействии яда. Первая теория – метаболическая, основывается на способности токсиканта встраиваться в тканевой метаболизм, их постоянное присутствие при длительном воздействии позволяет им утрачивать признаки ксенобиотиков, что приводит к утрате защитных функций организма. Вторая теория основывается на представлении о формировании специфических ферментов, инактивирующих токсиканты, и называется ферментативной. Согласно этой теории, происходит самостимуляция ферментов, что приводит к ослаблению эффекта дозы и способствует скорейшему выведению биологически индифферентных метаболитов. Третья иммунологическая теория опирается на свойства гуморального иммунитета организма, его способности вырабатывать специфические иммуноглобулины. Даже низкомолекулярные вещества, соединяясь с альбуминами крови, способны вызывать гуморальный иммунный ответ. На основании этой теории предполагается формирование сенсibilизации или устойчивости в зависимости от концентрации иммуноглобулинов (Смирнова

В.М. и др., 2019). В целом развитие толерантности к длительному воздействию токсиканта происходит при концентрации дозы, достаточной для вызова ответной реакции, но не чрезмерной, способной оказать повреждающее действие на организм.

Таким образом, резистентность организма человека к воздействию токсичных веществ, определяется состоянием гуморального иммунитета и ферментативных систем, которые в свою очередь зависят от наследственных признаков, то есть генотипа. Воздействие некоторых токсикантов вызывает ингибирование ряда ферментов, в том числе и обеспечивающих митотическое деление клеток, чем обусловлены проявления генотоксических эффектов. Генетически детерминированная высокая активность ферментов детоксикации ксенобиотиков способствует увеличению устойчивости к воздействию токсикантов.

1.2.3 Токсикологическая характеристика стойких органических загрязнителей и их воздействие на человека

Термин «диоксины» это собирательное название, определяющее схожие по своим свойствам десятки токсичных конгенов полихлорированных дибензо-диоксинов (ПХДД) и полихлорированных дибензофуранов (ПХДФ). Свое название диоксины получили благодаря наиболее изученному тетрахлордибензо-пара-диоксину (2,3,7,8-ТХДД). Диоксины содержат от 4 до 8 атомов хлора (рис.1), схожи по своим физико-химическим свойствам и патогенетическим механизмам.



Полихлорированные
дибензо-пара-диоксины



Полихлорированные
дибензофураны



Полихлорированные
бифенилы

Рисунок 1 - Структурные формулы диоксиноподобных соединений.

Диоксины образуются за счет сгорания органических соединений хлора - поливинилхлорида, полихлорированных бифенилов (ПХБ), хлорфенолов и т.д. Несмотря на то, что основным источником образования диоксинов считается сжигание мусора, в том числе и в мусоросжигательных комплексах, огромный вклад в образование стойких органических загрязнителей вносят пожары, в том числе и на промышленных объектах (Гумерова Г.И. и др., 2017; UNEP, 2005).

Способность диоксинов аккумулироваться в жировой ткани позволяет выявить их наличие в очень отдаленном периоде после отравления. Эта же способность при длительной экспозиции на уровне фоновых значений позволяет диоксинам накапливаться в организме со скоростью прироста около 2% в год (Карамова Л.М., Башарова Г.Р., 2012).

Самый токсичный конгенер диоксинов - тетрахлордibenзо-пара-диоксин (2,3,7,8-ТХДД), его химическая формула $C_{12}H_4C_{14}O_2$, увеличение числа атомов хлора в его молекуле приводит к снижению водорастворимости и увеличению липофильности. Растворимость диоксинов в природе существенно увеличивается за счет образования комплексов с другими полимерными соединениями (Софронов Г.А. и др., 2012). Высокое сродство диоксинов к таким поверхностям, как почвы, бентос, зольные отложения определяет их адгезивные свойства, способствующие транспорту в почве, воде и аэрозольных частиц в атмосфере аэрозолей и молекулярных комплексов (Софронов Г.А. и др., 2012).

Главный путь поступления диоксинов в организм человека - это пищевая цепочка, он составляет более 90%. В тоже время представители ряда профессий подвергаются накоплению диоксинов в организме ингаляционным и контактным путями (Маслова О.В., 2015; Софронов Г.А. и др., 2019). Ряд исследований в различных странах свидетельствует о наличии регионов, где отмечается высокое содержание диоксинов в липидах крови населения, некоторые исследования раскрывают инциденты, произошедшие при выполнении профессиональных задач по пожаротушению на промышленных объектах (Шелепчиков А.А. и др., 2012).

В зависимости от пути поступления летальная доза 2,3,7,8-ТХДД для кур составляет 0,06 мг/кг, для морских свинок составляет 0,001 мг/кг и для мышей 0,2

мг/кг. Минимальная доза, раздражающая кожу, составляет 0,5 мкг/кг. Острое отравление диоксинами у животных проявляется признаками общетоксического действия, сопровождается потерей аппетита, общей слабостью, астенией, депрессией и снижением массы тела. В зависимости от степени поражения летальный исход может наступать от нескольких дней до 2-3 недель. Если повреждающая доза меньше летальной, могут проявляться характерные для диоксинового отравления признаки и расстройства в виде хлоракне, рецидивирующего воспаления сальных желез кожи и порфирии. Тяжелые отравления сопровождаются признаками болезни Перна (Chernyaka Y.I. et al., 2016).

Накопление диоксинов в организме связано с длительным периодом полувыведения, среднее время которого составляет семь с половиной лет и может достигать значений более 30 лет. Значение расчетной средней смертельной дозы диоксина при однократном поступлении в организм человека составляет 50 мкг/кг массы тела. Значение минимальной действующей дозы - около 0,1 мкг/кг (Третьякова Е.А., Свидерский О.А., 2018). По санитарным нормативам РФ допустимое суточное потребление диоксина с пищевыми продуктами составляет 10 пг/кг/сутки. Предельно допустимая концентрация поступления диоксинов, по определению ВОЗ, составляют 1-4 пг/кг веса/сутки, в США - 0,7 пг/кг/сутки (WHO, 1998; USEPA, 2012).

Ключевое звено патогенеза при отравлении диоксинами связано с проникновением в клетку и связыванием со специфическим белком Ah-рецептором. Полученный комплекс диоксин-Ah-рецептор в ядре клетки активирует экспрессию генов P₄₅₀-зависимых микросомных монооксигеназ. Этот механизм способствует вовлечению в патологический процесс всех органов и систем, основные клинические проявления определяются симптоматикой поражений покровных тканей, ЖКТ и нервной системы (Черняк Ю.И. и др., 2007). В начале 2000-х годов сформировалось новое понятие «диоксиновая болезнь». Клиническим маркером отравления диоксинами считается хлоракне, тем не менее

даже при высоких дозах и длительной экспозиции этот симптом не всегда проявляется (Chernyaka Y.I., Grassmanb J.A., 2020).

Уровень токсичности всех конгенов диоксинов группы ПХДД/Ф оценивается с помощью системы коэффициентов токсичности, которая позволяет значения всех показателей привести к единому токсическому эквиваленту (TEQ – диоксиновый эквивалент). Изменения различных систем токсичности происходили начиная с 1982 года (TEF) по 2005 год (WHO, 1998; USEPA, 2012).

Профессиональная деятельность пожарных связана с воздействием как вредных факторов пожара, так и комплекса физических, химических, биологических и психофизиологических вредных и вредных производственных факторов. Трудовая деятельность пожарных осуществляется в экстремальных условиях и сопровождается реальной угрозой для их здоровья и жизни (Софронов Г.А. и др., 2016). При пожарах величины параметров вредных факторов многократно превышают нормативные уровни и их снижение практически невозможно (Gao L-Y. et al., 2020).

Ведущее значение среди них имеет химический фактор, что связано с непрогнозируемым токсическим эффектом от воздействия сложного комплекса химических соединений, образующихся при горении синтетических полимерных материалов, качественные и количественные характеристики которых в момент пожара трудно определимы. По отдельным данным в продуктах горения содержится до 100 видов химических соединений, многие из которых обладают эффектом суммации (Максиняева М.Р., Орешкина А.В., 2020). Наибольшую опасность представляют низкотемпературные пожары, при которых в воздух поступает наиболее широкий спектр загрязняющих веществ, в том числе диоксины и диоксиноподобные соединения, которые благодаря своей химической устойчивости и выраженному кумулятивному эффекту долгое время сохраняются в организме человека и вызывают отсроченные эффекты (Сатюкова Л.П. и др., 2015).

К диоксинам относят две большие группы полихлорированных дибензодиоксинов (ПХДД) и полихлорированных дибензофуранов (ПХДФ) с

различным числом и расположением атомов хлора. ПХДД и ПХДФ обычно встречаются в смесях и представляют собой группу из 210 трициклических, хлорсодержащих ароматических химических веществ (75 конгенов ПХДД и 135 конгенов ПХДФ). Мониторингу подлежат только 17 из них, которые отличает 2,3,7,8-положение атомов хлора и очень высокая токсичность (Лотфуллина Э.Р., Гумерова Г.И., 2017). Самым опасным, наиболее известным и изученным, по отношению к которому и применяется термин «диоксин», является 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксин (2,3,7,8-ТХДД). Обладающий наибольшей биологической активностью ТХДД входит в 1-ю группу по классификации Международного агентства по изучению рака (МАИР), включающую 63 наименования канцерогенных агентов химического и иного происхождения, и имеет безусловные доказательства опасности. В ГОСТ Р 57453-2017¹ представлено эквивалентное соотнесение результатов классификации опасности согласно МАИР (1 группа) и ГОСТ 32419-2013² (класс 1А). В понятие «диоксины» также входят некоторые диоксиноподобные полихлорированные бифенилы (ПХБ) с похожими токсическими свойствами. В соответствии с Приказом Госкомэкологии России³ из четырех выделенных групп ПХБ, первая включает непосредственно токсичные ПХБ (стереоаналоги 2,3,7,8-ТХДД). Сложные смеси диоксинов часто оценивают единым оценочным показателем, называемым токсическим эквивалентом (ТЭ). Конгенам приписывается токсический эквивалентный фактор (ТЭФ) на основе относительной токсичной активности каждого конгенера в сопоставлении с наиболее токсичным 2,3,7,8-ТХДД. Для определения ТЭ в смеси аналитически определяется величина массовой концентрации по каждому конгену, умножается на приписанный ТЭФ, и результаты суммируются (Румак В.С. и др., 2014).

Диоксины могут образовываться при процессах горения в диапазоне температур 200°C-900°C (с наиболее активным образованием в диапазоне 200°C-

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

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

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

450°C и с максимальными значениями при 300°C), особенно если сгорают хлорированные ароматические соединения, а также являются побочными продуктами совершенно разных производств из различных отраслей промышленности. В отличие от других профессий пожарные подвергаются воздействию диоксинов в составе сложного комплекса токсичных веществ (Черняк Ю.И., Грассман Д.А., 2007; Какарека С.В., Кухарчик Т.И., 2012). Профессиональная деятельность является одним из множества факторов, от которых зависит содержание диоксинов в крови человека (Круглов Э.А., Амирова З.К., 2009). В более 90% случаев влияние диоксинов на людей происходит через пищевые продукты, поступление с питьевой водой считается незначительным. Это связано с устойчивостью диоксинов к разложению, способностью к аккумуляции в жиросодержащих тканях живых организмов и перемещению по пищевой цепи. Доля ингаляционного воздействия составляет менее 5% от ежедневного поступления диоксинов с пищей. В соответствии с Рекомендациями по качеству воздуха в Европе⁴ при условии, что уровень диоксинов в воздухе составляет 0,1 пг/м³, а вдыхаемый объем воздуха – 20 м³/день для взрослых, потребление при вдыхании составляет около 0,03 пг/кг массы тела человека в день. При этом отмечается, что в некоторых случаях, в том числе при профессиональном воздействии, потребление при вдыхании может значительно увеличиваться. Допустимое суточное потребление (TDI) для ТХДД (TCDD) было установлено в 1990 году ВОЗ в 10 пг/кг массы тела человека. В 1998 году риск диоксинов для здоровья был пересмотрен и для диоксинов и диоксиноподобных соединений был установлен TDI, выраженный в диапазоне 1-4 пг/кг массы тела человека (Румак В.С., Умнова Н.В., 2018).

В России согласно распоряжению МЗ СССР⁵ допустимая суточная доза (ДСД) диоксинов - 10 пг/кг массы тела человека. Помимо норм допустимого поступления диоксинов в организм человека существуют гигиенические

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

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

нормативы их содержания в различных объектах среды обитания и пищевых продуктах (табл. 5).

Несмотря на то, что присутствие диоксинов, токсичных в любых концентрациях и имеющих высокие кумулятивные свойства, в настоящее время считается недопустимым в продуктах питания, атмосферном воздухе и в питьевой воде, достичь их полного отсутствия практически невозможно (Круглов Э.А., Амирова З.К., 2009; Тихонов Е.В., Меняев К.В., 2018).

Поэтому на сегодняшний день стоит вопрос о необходимости жесткого регламентирования диоксинов и гармонизации отечественного и международного нормирования. Для сравнения, предельно допустимая концентрация (ПДК) диоксинов (по 2,3,7,8-ТХДД) в питьевой воде в России - 1 пг/л, в США - MCL (обязательный норматив, максимально допустимый уровень загрязнения питьевой воды, которая поставляется любому пользователю общественной водопроводной сети) - 0,00000003 мг/л (0,3 пг/л), а Public Health Goal (не обязательным норматив, но которого желательно придерживаться) - 0 (zero).⁶

Таблица 5 - Гигиенические нормативы диоксинов в объектах окружающей среды и допустимые уровни их содержания в основных пищевых продуктах

Объект нормирования	Нормативное значение	Нормативный документ	Примечание
1	2	3	4
Воздух рабочей зоны	-	-	Европейская норма 0,1 нг/м ³ / European norm 0.1 ng/m ³
Атмосферный воздух населенных мест	ПДК, пг/м ³ 0,5	СанПиН 1.2.3685-21 ⁷ (ранее действовали: ГН 2.1.6.014-94 ⁸ ГН 2.1.6.3492-17 ⁹)	Норматив установлен для диоксинов и фуранов (в пересчете на 2,3,7,8-ТХДД)
Выбросы в атмосферу	-	-	Европейская норма 0,1 нг ТЭ/Нм ³ при 11% O ₂ 0.1 ng TEQ

⁶ National Primary Drinking Water Regulations (NPDWR)/Национальные первичные нормативы питьевой воды

⁷ СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания»

⁸ ГН 2.1.6.014-94 «Предельно допустимая концентрация (ПДК) полихлорированных дибензодиоксинов и полихлорированных дибензофуранов в атмосферном воздухе населенных мест»

⁹ ГН 2.1.6.3492-17 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений»

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4
Вода водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования	ПДК, пг/л 1	СанПиН 1.2.3685-21 (ранее действовал ГН 2.1.5.2280-07 ¹⁰)	Норматив установлен для 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-п-диоксина
Почва: - населенных мест	ОДК, нг/кг 50,0 5,0 1000,0	СанПиН 1.2.3685-21 (ранее действовал ГН 2.1.7.3298-15 ¹¹)	Норматив установлен для полихлорированных дibenзо-п-диоксинов и дibenзофуранов (в пересчете на 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-пара-диоксин и его аналоги)
Пищевые продукты			
1. Мясо и мясопродукты, консервы, жир-сырец: - Говядина, баранина - Свинина - Мясо птицы- Субпродукты	Допустимые уровни, мг/кг 0,000003 0,000001 0,000002 0,000006	СанПиН 2.3.2.2401-08 ¹² ТР ТС 021/2011 ¹³ ТР ТС 034/2013 ¹⁴ ТР ЕАЭС 040/2016 ¹⁵ ТР ТС 033/2013 ¹⁶	В ряде продуктов питания содержание диоксинов не допускается (в продуктах для питания беременных и кормящих женщин, в отдельных продуктах детского питания, в БАД к пище)
2. Молоко и молочные продукты, масло коровье, яйца и жидкие яичные продукты	0,000003		
3. Рыба, рыбные продукты, мясо морских млекопитающих	0,000004		
4. Рыбный жир, смешанный животный жир, жировые продукты на основе сочетания животных и растительных жиров	0,000002		
5. Масло растительное	0,00000075		

¹⁰ГН 2.1.5.2280-07 Дополнения и изменения № 1 к ГН 2.2.5.1315-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования»

¹¹ ГН 2.1.7.3298-15 «Ориентировочные допустимые концентрации (ОДК) полихлорированных дibenзо-п-диоксинов и дibenзофуранов (в пересчете на 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-пара-диоксин и его аналоги) в почве населенных мест, сельскохозяйственных угодий и промышленной площадки»

¹² СанПиН 2.3.2.2401-08 Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Дополнения и изменения N 10 к СанПиН 2.3.2.1078-01

¹³ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции»

¹⁴ТР ТС 034/2013 «О безопасности мяса и мясной продукции»

¹⁵ ТР ЕАЭС 040/2016 «О безопасности рыбы и рыбной продукции»

¹⁶ ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции»

Диоксины медленно выводятся из организма, оказывают общетоксическое действие, обладают цитотоксическим эффектом, нарушают деятельность эндокринной системы, провоцируют болезни кожи, крови и кроветворной системы, увеличивают биологический возраст, повышают восприимчивость к инфекциям, вызывают отдаленные эффекты, связанные с иммунодепрессивными, мутагенными, тератогенными, эмбриотоксическими и канцерогенными свойствами. Отмечено хроническое действие малых доз, определяемое сверхкумулятивным эффектом (Черняк Ю.И. и др., 2007; Пырерко Л.В., 2018). Выявление первичных молекулярных, биохимических, функциональных эффектов у здоровых людей по результатам анализа различных концентраций диоксинов в крови человека и показателей здоровья наблюдается при 30 пг/г липидов крови (Николаева А.Д., 2017; Хисамова З.Ж., 2019). Поэтому проблема оценки длительных хронических интоксикаций организма пожарных диоксинами является крайне актуальной.

1.3 Сочетанное воздействие токсичных продуктов горения и вредных физических факторов на организм пожарных во время выполнения профессиональных задач

1.3.1 Сочетанное воздействие высоких температур и токсичных продуктов горения на пожарных при выполнении профессиональных задач

Сложные условия пожаротушения определяют угрозу жизни пожарных. В России при выполнении профессиональных задач в среднем погибает ежегодно 40 пожарных. Данные, представленные Международной ассоциацией пожарных, свидетельствуют, что по степени опасности профессия пожарного занимает одно из ведущих мест в мире (Колычева И.В. и др., 2005; Быкова В.Ю. и др., 2015; Алексанин С.С. и др., 2018).

Тепловой баланс гомойотермных организмов определяется количественным соотношением теплопродукции и теплоотдачи. В

нормальных условиях организмом теплоотдача осуществляется по трем основным путям с помощью конвекции, излучения и испарения (Штрыкова Е.В. и др., 2016). При повышенной температуре окружающей среды терморегуляция осуществляется за счет испарения, остальными путями можно пренебречь. В условиях высокой температуры профессиональная деятельность пожарных сопровождается интенсивным потоотделением, приводящим к гиповолемии и снижению концентрации минеральных солей, что приводит к формированию стойких изменений сердечной деятельности, увеличение частоты дыхания, а также оказывает влияние на изменение нейродинамических свойств центральной нервной системы, при этом происходит ослабление внимания, ухудшение координации движений, замедление реакции и т.д. (Павлова Т.В., Марковская В.А., 2017). Длительное тепловое воздействие приводит к включению биохимических механизмов адаптации, при декомпенсации которых наступает тепловое поражение организма (Hall C.S., 1934; Мочалова И.С., 2016; Никифоров А.Л. и др., 2017; Сорокин Д.В. и др., 2017).

Ключевым звеном патогенеза является образование в плазме крови продуктов тепловой денатурации белков, нарастание гипохлоремии и недоокисленных субстратов тканевого дыхания. Под влиянием афферентации с терморцепторов и повышения концентрации токсических продуктов неполного метаболизма происходит угнетение нервной системы во всех отделах и превалирование тормозных процессов, что в свою очередь приводит к нарушению функции дыхания и кровообращения (Мочалова И.С., 2016; Сорокин Д.В. и др., 2017; Никифоров А.Л. и др., 2017). При хроническом тепловом воздействии наблюдается повышение функций коры надпочечников, что является приспособительной реакцией, позволяющей сохранять постоянство общего количества воды за счет увеличения реабсорбции почками натрия (Николаев В.Ю., Киселев В.И., Шахматов И.И., Вдовин В.М., 2014). Тем не менее, при длительной гипертермии формируется отрицательный водный баланс, связанный с потерей большого количества

солей (Долотина Н.В. и др., 2014; Савенкова О.О. и др., 2016; Дигурова И.И., 2017). Длительная гипертермия сопровождается снижением биосинтеза белка, увеличением его катаболизма, что приводит к ферментативной недостаточности, замыкая порочный круг патогенеза (Генералова К.Р., Лапина Н.В., 2015; Нестеров Ю.В., 2018; Рева И.А., 2019). Однако, данные о содержании белка у пожарных непосредственно после пожаротушения свидетельствуют о гиперпротеинемии, которая кратковременна и необходима для поддержания эффективной онкотической всасывающей силы крови. Отмечается снижение сахара ниже референтных значений. Длительная работа, связанная с пожаротушением, сопровождается признаками хронических перегреваний, которые формируются за счет напряжения функциональных систем организма направленного на поддержание гомеостаза (Марковская В.А., 2011; Мочалова И.С., 2016).

Существенное значение имеет проблема сочетанного действия вредных веществ и высоких температур. В монографии (Кустов В.В. и др., 1975) отмечена следующая особенность сочетанного действия повышенной температуры воздуха и яда, которая состоит в том, что высокая температура окружающей среды, повышает чувствительность животных к токсическому действию практически всех исследованных промышленных ядов: в том случае, когда реакции терморегулирования оказываются достаточными, чтобы предохранить организм от перегревания, токсическое действие токсических ядов или не изменяется, или оказывается даже ослабленным (указанная особенность отчетливо проявляется при воздействии монооксида углерода на адаптированных к высокой температуре животных); в тех случаях, когда терморегуляция оказывается недостаточной для предохранения организма от перегревания, токсическое действие промышленных ядов, как правило, усиливается. Отмечено усиление токсичности окиси углерода при температуре воздуха, вызывающей гипертермию (Тиунов Л.А., Кустов В.В., 1980).

Так как на сегодняшний день у пожарных официально признанной профпатологии не существует, сведений, касающихся физиологической оценки условий труда пожарных, в литературе почти не встречается, что определяет актуальность представленного исследования.

1.3.2 Сочетанное воздействие шума, вибрации и токсичных продуктов горения на пожарных при выполнении профессиональных задач

Международной ассоциацией пожарных работа по ликвидации пожаров определяется как особо опасный вид деятельности. При выполнении профессиональных задач по пожаротушению специалисты подвергаются целому ряду негативных физических и химических факторов. Одним из мощных отрицательных факторов являются шум и вибрация, их влияние на организм усугубляется сочетанным воздействием (Adeninskaya E.E., Gorblyansky Yu.Yu., 2014; Бердышев О.В., Шевченко А.Е., 2014; Павлова Т.В. и др., 2016; Марковская В.А., 2017; Васильев А.В., 2012). С физической позиции шум определяется беспорядочным сочетанием звуков различной амплитуды и частоты, а с физиологической – нежелательным, негативно действующим на здоровье звуком (Леванчук А.В., Курепин Д.Е., 2014; Казанцева Е.А., Старчикова М.В., 2018; Трифонов А.П., Рослякова Л.И., 2018).

Особое значение шум приобретает в работе пожарного, так как даже по пути на место ликвидации пожара шумовые эффекты от пожарной сирены и двигателя штатного автомобиля ЗИЛ-130 превышают нормативные значения. Во время пожара шум от насоса и работы автомобиля дымоудаления превышает нормативные значения на 20 дБ, а непосредственные участники пожаротушения «ствольщики» подвергаются шуму, при работе у самой кромки огня, превышающим нормативные значения на 25 и более дБ.

Длительное воздействие шума, превышающего 80 дБ, негативно влияет на физическое и психическое здоровье человека и является причиной

формирования определенных заболеваний нервной системы. Определено негативное воздействие шума на вегетативную нервную систему, проявляющееся нарушением микроциркуляции кожных покровов и слизистых оболочек (Rubtsova L.Yu. et al., 2019). Реакция на повышение шума выше 85 дБ проявляется в артериальной гипертензии. При хроническом негативном влиянии шума происходит нарушение нейродинамических свойств центральной нервной системы, что проявляется замедлением зрительно-моторных реакций и снижением умственной работоспособности. Под влиянием шума происходит активация симпатoadреналовой системы, повышается выработка стероидных гормонов. При шуме, превышающем 100 дБ, возникает риск снижения и потери слуха (Абдулкина Н.Г. и др., 2019; Воробьева В.В. и др., 2020). Длительное воздействие высокого уровня шума может приводить к шумовой болезни, проявления которой заключаются в снижении слуха, расстройствах систем кровообращения и дыхания, нарушении функций пищеварительной системы. Ранние симптомы шумовой болезни проявляются субъективным шумом в ушах, головокружением, головной болью, повышенной раздражительностью, снижением когнитивных функций (Невельский А.Н., Ляшенко В.Н., 2016; Васильева И.Н. и др., 2017; Ляшенко В.Н., 2018).

Шум относится и к наиболее часто встречающимся стресс-факторам, характеризующим экстремальные условия деятельности пожарных. Шум приводит к возникновению страха, тревоги, беспокойства, снижению внимания и увеличению времени реакции на различные сигналы, что в свою очередь способствует снижению боевой деятельности. При этом в механизме развития стресса эндокринному ответу, характеризующемуся повышением в крови стресс-индуцирующих гормонов, к которым относятся кортизол и адреналин, принадлежит главная роль (Самохвалов И.В. и др., 2013).

Вибрация, также как и шум, оказывают существенное влияние на человека. Главными параметрами оценки вибрационного воздействия, определяющими риск формирования вибрационной патологии, являются

мощность, частота и амплитуда колебаний (Панков В.А. и др., 2013; Ляшенко В.Н., 2016; Авалиани Т.В. и др., 2018). Патологическая вибрация в работе пожарного возникает при движении транспортных средств, работе насосов, гидрантов, дымоуловителей. Помимо формирования профессиональных заболеваний, которые проявляются изменениями в суставах конечностей, поражениями нервно-мышечного и костно-суставного аппарата, развиваются нарушения регуляции нервной и эндокринных систем (Саматова И.М. и др., 2014; Эргашева Н.О., 2019; Якимова Н.Л. и др., 2019). Вибрация вызывает сложный комплекс регуляторных расстройств с формированием различных нарушений, которые могут проявляться различными неврозами с нервно-эмоциональными нарушениями тревожного характера.

Сочетанное действие на организм химических и физических факторов окружающей среды в большинстве случаев сопровождается проявлением синергетических эффектов, которые превышают суммарное воздействие этих факторов. Отмечено, что шум усиливает биологическое действие монооксида углерода, а шум и вибрация – усиливают токсический эффект ксенобиотиков и ускоряют проявление их токсического действия (Заболотских В.В. и др., 2016).

1.4 Изучение полиморфизмов генов

Геном млекопитающих сформирован 4-мя типами нуклеотидов, соединённых в определенной последовательности и состоящих из молекул дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК), А (аденина), С (цитозина), G (гуанина) и Т (тимидина). Ученые Джеймс Уотсон и Френсис Крик 21 февраля 1953 года предложили структурную модель ДНК - двойную спираль, согласно которой цепи ДНК комплиментарно соединены определенным образом. За эту работу ученые были награждены Нобелевской премией по физиологии и медицине в 1962 году (Watson J.D., 1953). С помощью этой структурной особенности ДНК может реплицироваться во время

митотического деления клеток. В клетках организма человека содержится по 23 пары хромосом, состоящих из молекул ДНК, упакованных в сложные структуры.

Генетический код реализован с помощью кодона, представленного последовательностью различных комбинаций из трех нуклеотидов. При 20-ти аминокислотах имеется 64 варианта кодонов, поэтому необходим эффект вырожденности кода, суть которого заключается в том, что несколько кодонов могут соответствовать одной аминокислоте, но одному кодону соответствует только одна аминокислота. Структура гена представлена последовательностью кодонов, организованных в кодирующие (экзоны) и некодирующие (интроны) регионы. В настоящее время в геноме выделено более 20 тысяч генов (Beata D.P. et al., 2003).

Реализация генетической информации осуществляется транскрибированием одной из двух цепей ДНК с помощью РНК-полимеразы в одноцепочечную рибонуклеиновую кислоту (РНК). По окончании транскрипции РНК подвергается процессингу, представленного сплайсингом - вырезанием интронов из РНК и сшиванием экзонов, а оставшаяся после сплайсинга РНК называется матричная РНК (мРНК) и служит матрицей для трансляции белковых молекул. Трансляция или биосинтез белка осуществляется рибосомами из свободных аминокислот с помощью матричной (информационной) РНК (Wright С.М. et al., 2010).

Участки в геноме человека, частота вариабельности которых превышает 1 %, называют ДНК-полиморфизмы. Ряд полиморфизмов определяет свойства экспрессии и активности ферментов в зависимости от их расположения в кодирующих и регуляторных областях ДНК, что дает возможность их использования в ассоциативных исследованиях. Изменение последовательности нуклеотидов происходит за счет мутаций, определяемых как вариации генов. Существует несколько типов полиморфизмов (Rotunno M. et al., 2009):

1. одиночная нуклеотидная замена SNPs (single nucleotide polymorphisms);
2. инсерция и делеция (I/D);
3. повтор и вариация количества копий CNVs (copy number variants).

Более частая форма полиморфизма однонуклеотидная замена SNP, при этом один нуклеотид заменяется на другой. Инсерция или делеция обусловлена добавлением или удалением последовательности ДНК из гена, при этом их длины могут варьироваться достаточно широко. CNV полиморфизмы представлены различным количеством повторяющихся фрагментов последовательностей ДНК. Количество повторов этих фрагментов варьируется в очень широких пределах (Rosendaal F.R. et al., 2009). Среди них встречаются как микросателлиты, представленные двух- или трехнуклеотидными повторами, так и повторы, включающие сто и более нуклеотидных последовательностей, они называются VNTR (вариабельное количество тандемных повторов) (Phillips K.A. et al., 2001). Генетическое разнообразие реализуется также большими делециями и дупликациями с размерами, превышающими 1 килобазу (единица измерения длины нуклеотидной последовательности, равная 1000 нуклеотидам) (Thornton-Wells T.A. et al., 2004).

Фенотипические проявления определяются природой и расположением полиморфизма. Полиморфизмы кодирующих областей, вызывающие аминокислотную замену или стоп-кодон, фенотипически проявляются наиболее существенно (Klein T.A. et al., 2007). При инсерциях и делециях происходит изменение считывающей рамки, поэтому эти полиморфизмы тоже оказывают значимое влияние на фенотипические проявления (Carlson, C.S. et al., 2004). Значительные фенотипические функциональные проявления могут обеспечиваться полиморфизмами, располагающимися в некодирующих и нетранслируемых областях ДНК, это определяется созданием или нарушением сайтов связывания для факторов транскрипции или микроРНК, что влияет на скорость транскрипции гена (Mullaney J.M. et

al., 2010). Часто встречаются полиморфизмы, которые не реализуют фенотипических изменений, их называют «молчащие полиморфизмы».

подавляющее число вариаций реализуемой информации генами приходится на однонуклеотидными замены (Pavanello S., Clonfero E., 2000; Bahring S. et al., 2003). В настоящее время определены более 300 полиморфных вариантов генов, ассоциированных с регуляторными особенностями, характеризующими адаптивные реакции организма при экстремальных физических и нервно-эмоциональных нагрузках (Пятибрат А.О., 2015).

1.4.1 Полиморфизмы генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков

Последние десятилетия изучения генетической регуляции дали возможность более глубокой оценки взаимодействия генов на различных уровнях фенотипической реализации наследственных предрасположенностей. Результаты ряда исследований свидетельствуют об изменениях устойчивости организма к влиянию окружающей среды в зависимости от различных полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков (Arnold C. et al., 2010).

Изменение активности ферментов детоксикации определяет индивидуальные особенности устойчивости организма к токсическому воздействию. В процессе биотрансформации, состоящей из трех фаз, участвуют большое количество различных ферментов детоксикации (рис. 2). Первая фаза детоксикации представлена активацией окислительно-восстановительного или гидролитического превращения молекулы ксенобиотика с помощью обогащения полярными функциональными группами, повышая ее растворимость и реактивность, при этом промежуточный метаболит может быть более токсичным. Ферменты первой фазы биотрансформации ксенобиотиков представлены монооксигеназами,

связанными с цитохромом P₄₅₀, алкогольдегидрогеназами, альдегиддегидрогеназами, пероксидазами, эпоксидгидролазами, эстеразами, амидазами, флавиносодержащими монооксигеназами. Первая фаза детоксикации усиливает полярность токсиканта повышая его водорастворимость и снижая растворимость в липидах, способствует конъюгации с ацетатом, сульфатом, глюкуроновой кислотой, глутатионом. Эта фаза может способствовать активации токсического процесса, так как промежуточный реактивный метаболит бывает активнее изначального ксенобиотика. Главная особенность ферментов первой фазы детоксикации заключается в высокой мощности на путях поступления ксенобиотика в организм (Симон, В.А., 2002; Могиленкова Л.А., Рембовский В.Р., 2016).

Вторая фаза представлена непосредственно детоксикацией, включающей конъюгацию с эндогенными молекулами с образованием полярных соединений, выводимых специальными механизмами экскреции. Ферменты второй фазы детоксикации представлены: ариламином ацетилтрансферазы, метилтрансферазой, сульфотрансферазой, УДФ-глюкуронозилтрансферазой, глутатион-S-трансферазой и многими другими. У ферментов второй фазы отсутствует субстратная специфичность, они могут участвовать в трансформации химических соединений в широких пределах. Третья фаза детоксикации представлена системой активного выведения конъюгированных метаболитов продуктов детоксикации. Обеспечение выведения через кожу, легкие, желудочно-кишечный тракт осуществляется с помощью механизма, связанного с трансмембранными Р-гликопротеинами.

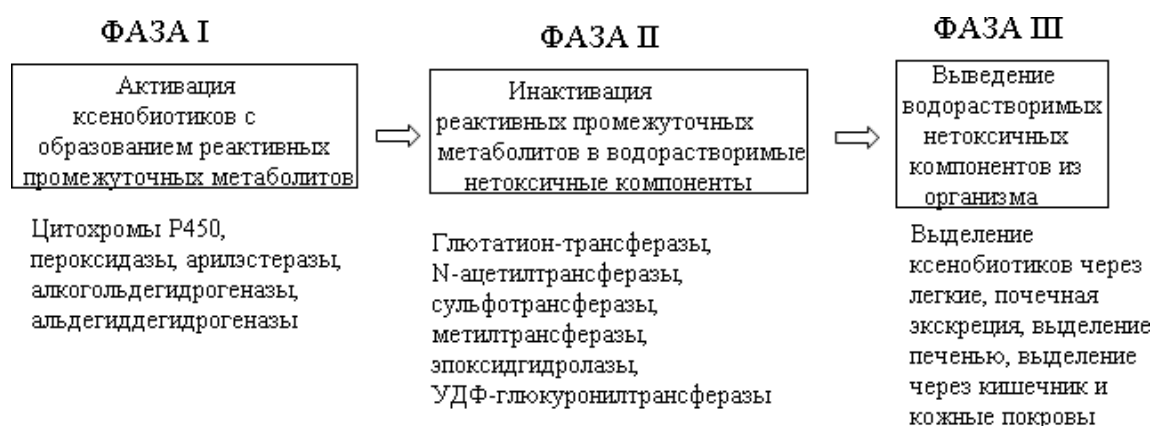


Рисунок 2 – Основные фазы биотрансформации ксенобиотиков (Баранов В.С. и др., 2009)

Ферменты семейства цитохрома P₄₅₀ (P₄₅₀ 1A1, P₄₅₀ 1A2, P₄₅₀ 1B1) играют важную роль в нейтрализации ксенобиотиков. Функциональное значение цитохрома P₄₅₀ 1A1 определяется монооксигеназной активацией полициклических ароматических углеводов и ароматических гетероциклических аминов с образованием реактивных токсических метаболитов – эпоксидов, фенолов, гидроксировании микотоксинов, флавоноидов, кофеина, теофиллина. По литературным данным этот фермент ассоциирован с онкологическими заболеваниями легких, ротовой полости, молочной железы, почечно-клеточной карциномой, острым лейкозом, В-клеточным хроническим лимфолейкозом (Chang T.K.H. et al., 2003; Кузнецова Н.Б., Кузнецов П.Е., 2018).

Функциональное участие цитохрома P₄₅₀ 1A2 в метаболической активации обеспечивается N-гидроксированием ароматических и гетероциклических аминов. С помощью CYP1A2 также инактивируются полициклические ароматические углеводороды, нитрозамины и афлатоксин В1, которые являются канцерогенными цитотоксикантами. Фермент арил-углеводородкарбоксилаза, участвующий в метаболизме эстрогенов, кодируется геном *CYP1A1*. Этот фермент участвует в метаболизме никотина, фенаcetина, кофеина, теофиллина, пропранолола, а также отвечает за

гидроксилирование микотоксинов и флавоноидов. Этот фермент ассоциирован с рядом онкологических заболеваний и эндометриозом (Anzenbacher P., Anzenbacherov E., 2001).

Функциональное значение цитохрома P₄₅₀ 1B1 связано с участием в метаболизме холестерина, стероидов и липидов. Этот фермент ассоциирован с онкозаболеваниями, нарушениями гуморальной регуляции, глаукомой.

Фермент митохондриальная эпоксидгидролаза (mEPHX1) участвует в промежуточном этапе детоксикации, его функции определяются присоединением воды к эпоксидам и их превращением в трансгидродиолы, обеспечивая конъюгирование с глюкуроновой кислотой и глутатионом.

Ферментативная активность митохондриальной эпоксидгидролазы определяются однонуклеотидными заменами гена EPHX1 мутацией T337C (Tyr113His), представленной «медленным» аллелем S, мутацией A415G (His139Arg), представленной «быстрым» аллелем F. По некоторыми данным, эти полиморфизмы не оказывают прямого влияния на экспрессию гена EPHX1, оказывают влияние на посттрансляционную модификацию белка. Ряд исследователей сообщает об ассоциации медленного аллеля гена EPHX1 с респираторными заболеваниями, нарушениями репродуктивной системы и онкологическими заболеваниями (Masetti S. et al., 2003; Григорьева С.А. и др., 2007).

Ключевым ферментом детоксикации во второй фазе детоксикации является глутатион-S-трансфераза. Реакция, катализируемая этим ферментом, основана на присоединении глутатиона к электрофильному центру различных ксенобиотиков. Глутатион-S-трансфераза осуществляет взаимодействие глутамата с электрофильными атомами азота, углерода, серы и кислорода (Sarmanova J. et al., 2001; Hung R.J. et al., 2003).

При участии GSTs осуществляется синтез простагландинов и лейкотриенов, реакция восстановления перекисей и изомеризации разных ненасыщенных продуктов. Индивидуальная реакция организма на воздействие различных факторов внешней среды осуществляется за счет

полиморфизмов генов GST. Различают ряд основных генных семейств глутатион-S-трансфераз, представленных T1, M1, P.

Генные семейства глутатион-трансфераз мю-класса и тета-класса, представленные генами GSTM1 и GSTT1 соответственно, имеют «нулевые» генотипы, характеризующиеся двумя аллелями с протяженными делециями, не образующие полноценных ферментов. Литературные данные свидетельствуют об ассоциации «нулевых» вариантов глутатион-S-трансфераз с эндометриозом (Polonikov A.V. et al., 2009).

Гены класса Мю располагаются в локусе 1p13.3. Представлены пятью генами GSTM1, GSTM2, GSTM3, GSTM4, GSTM5 и двумя псевдогенами (GSTM1P, GSTMP3P). Экспрессируются в печени, клетках крови, мышцах, яичках, мозговом слое, легких, сердце. Наибольший интерес представляет ген GSTM1. Его аллели GSTM1 A и GSTM1 B являются функционально активными, в то время как у аллеля GSTM1 0 белковый продукт вообще не синтезируется (Siraj A.K. et al., 2008).

Класс Тета представлен двумя генами GSTT1 и GSTT2, расположенными в 22 хромосоме (22q11.23), которые находятся преимущественно в эритроцитах и печени. Ген GSTT1 имеет два аллеля, функционально активный и нулевой.

Ген GSTP1 относится к пи – классу. У плацентарной глутатион-S-трансферазы, которая кодируется GSTP1, выявлена взаимосвязь с эмбриональным развитием. Локализация GSTP1 определяется в локусе 11q13, этот ген имеется в наличии почти во всех органах и тканях, отсутствует только в эритроцитах. Одной из функций фермента GSTP1 является ингибирование протеинкиназ, участвующих в апоптозе и пролиферации различных клеток (Gilliland F.D. et al., 2004; Tsuchiya, Y., 2004).

Аллельные варианты в гене GSTP1, кодирующие ферменты с более низкой каталитической активностью, представлены полиморфными вариантами однонуклеотидных замен в 5-м экзоне в 105-й позиции, A>G,

и 6-м экзоне в 114-м положении, С>Т, считается, что эти полиморфизмы связаны с рядом онкологических заболеваний (Кулинский, В.И., 1999; Palmer C.N. et al., 2006).

Несколько меньший интерес представляют гены GST классов А, Дзета и Омега.

Класс Альфа GSTA находится в локусе 6p12. Представлен пятью генами GSTA1, GSTA2, GSTA3, GSTA4, GSTA5 и семью псевдогенами. Для этих генов характерно участие в процессах перекисного окисления липидов (ПОЛ), что позволяет отнести их к важному компоненту антиоксидантной защиты организма и обмена стероидов (Polonikov A.V. et al., 2008; Wright C.M. et al., 2010).

Класс Омега представлен двумя генами GSTO1 и GSTO2, находящимися в локусе 10q25, экспрессирующимися в многих органах, участвующими в оксидантном стрессе.

Гены класса Дзета GSTZ1 находятся в локусе 14q24.3 на 14 хромосоме. Экспрессируются в печени, в скелетных мышцах и тканях мозга (Хрунин А.В. и др., 2008).

Фермент ариламин-N-ацетилтрансфераза-2, фермент, кодируемый геном NAT2, выполняет ключевую роль в ацетилировании ароматических и гетероциклических аминов. Полиморфные варианты гена NAT2 обусловлены однонуклеотидными мутациями, изменяющими каталитические свойства и стабильность фермента. Выявлены более 13 полиморфных вариантов гена NAT2 (Hayes J.D. et al., 2005).

Третья фаза детоксикации обеспечивается ферментом гликопротеин P1, выводящим ксенобиотики. Этот фермент обеспечивает выведение ряда лекарственных средств сердечных гликозидов, блокаторов медленных кальциевых каналов, статинов, макролидов, цитостатиков, противовирусных препаратов, являющихся его субстратами. Ряд литературных источников свидетельствует, что гликопротеин P1 ассоциирован с эффективностью и безопасностью лекарственной терапии (Shin A. et al., 2007).

Таким образом, на основании анализа современной отечественной и зарубежной литературы можно сделать заключение о возрастающем интересе исследователей к изучению влияний химических токсикантов на организм специалистов, подвергающихся в силу своих профессиональных обязанностей хроническому отравлению, которое, оказывает влияние на формирование различных нозологических форм (Ding X., Kaminsky L.S., 2004). Токсикологическая генетика все больше становится актуальной в оценке адаптационных возможностей организма на влияние вредных профессиональных факторов. Особенной актуальностью отличается взаимодействие фенотипических проявлений наследственной предрасположенности и факторов окружающей среды, формирующих адаптационных потенциал и уровень биологического отклика на внешние воздействия. Поэтому генетическими маркерами, наиболее эффективными для анализа адаптационных возможностей организма, являются полиморфные варианты генов системы биотрансформации ксенобиотиков, так как экспрессия этих генов непосредственно связана с воздействием вредных химических факторов (Ahsan H., 2003).

1.4.2 Особенности полиморфизмов генов регуляторов метаболизма

Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, раскрывающий результаты изучения генов и их полиморфизмов, ассоциированных с аэробной производительностью, выносливостью и успешной адаптацией к профессиональной деятельности, связанной с экстремальными нагрузками.

Важную роль в выносливости мышечной нагрузки играет структурный белок мышечной ткани α -актинин-3, основной компонент Z-линий саркомеров, кодируемый одноименным геном (ACTN3). Полиморфизм этого гена ассоциирован с развитием быстрых мышечных волокон второго типа, оказывающих существенное влияние на проявление фенотипических

признаков, отвечающих за адаптацию к профессиональной деятельности в экстремальных условиях (Ахметов, И.И. и др., 2015).

Локализация гена ACTN3 определяется в длинном плече 11 хромосомы (11q13-q14), генетическая последовательность представлена 20 экзонами и 19 интронами. Данные, представленные И.И. Ахметовым, свидетельствуют об ассоциации генотипа R/R с увеличением скоростно-силовых способностей. Носители генотипа R/X демонстрируют скоростно-силовые способности и выносливость, а носители генотипа X/X – отличаются повышенной выносливостью в ущерб скоростно-силовым способностям. Функциональная особенность белка (α -актинин-3), кодируемого геном ACTN3, заключается в контроле скорости сокращения мышечных волокон. Полиморфные варианты гена ACTN3 представлены заменой аргинина (R) в положении 577 в стоп-кодон (X), что приводит к снижению синтеза белка (α -актинина-3) у лиц с гомозиготным аллелем X и в свою очередь ухудшению скоростно-силовых свойств организма (Ахметов, И.И., 2010).

Второй по значимости ген, определяющий выносливость и предрасположенность к выполнению профессиональных задач в экстремальных условиях, TFAM, кодирующий белок «транскрипционного фактора А» митохондрий, активирующего транскрипцию и обеспечивающего репликацию митохондриальной ДНК.

Локализация гена TFAM определяется в локусе 10q21.1 на 10 хромосоме. Рядом авторов определена ассоциация полиморфизма этого гена с уровнем физической работоспособности. Полиморфный вариант гена TFAM, связанный с заменой гуанина (G) на цитозин (C), соответственно приводящий к замене аминокислоты серин на треонин (Ser12Thr) в 12-ой позиции последовательности аминокислот данного белка, влияет на повышение активности митохондриального фактора транскрипции А и, в результате, на увеличение аэробной производительности организма в целом (Глотов О.С., 2008).

Важную роль в регуляции метаболизма играют гены, кодирующие рецепторы активации пролиферации пероксисом, относящиеся к семейству PPAR и PPGC1A. Белки транскрипционных факторов PPAR α , PPAR γ и PPAR δ кодируются соответствующими генами PPARA, PPARG и PPARD. Функция этих белков заключается в регуляции транскрибирования промоторов генов жирового и углеводного обменов (Баранов В.С., 2009).

Локализация гена PPARA определяется в локусе 22q13.31 на 22-ой хромосоме. Функциональное значение гена PPARA (peroxisome proliferator-activated receptor alpha) представлено регуляцией пролиферации рецепторов, участвующих в пероксисомном и митохондриальном окислении. Полиморфный вариант гена PPARA, связанный с заменой G - гуанина на C – цитозин, вызывает снижение экспрессии генов, осуществляющих контроль пероксисомального и митохондриального окисления, при этом снижается эффективность β -окисления жирных кислот и переключение тканевого метаболизма на путь гликолиза (Vimalaewaran K.S. et al., 2008).

Наибольшая экспрессия гена PPARA связана с тканями, где отмечается усиленный жировой обмен, которые представлены мышцами, печенью и сердцем. Белок PPAR α регулирует энергетический гомеостаз. Физические нагрузки приводят к повышению экспрессии гена PPARA, что влияет на увеличение утилизации жирных кислот, при этом улучшается аэробная производительность поперечнополосатой мускулатуры. При уменьшении экспрессии гена PPARA снижается эффективность β -окисления, что вызывает переключение метаболизма на путь гликолиза (Spirina L.V. et al., 2012).

Локализация гена PPARG определяется в локусе 3p25 на 3 хромосоме. Функциональное значение транскрипционного фактора, который кодируется геном PPARG, выражено в регуляции генов, контролирующих жировой обмен и инсулинрезистентность.

Наиболее важным в оценке особенностей регуляции метаболизма при экстремальных нагрузках является полиморфизм Pro12Ala гена PPARG, при

котором в 34 положении экзона В происходит замена нуклеотида С на G, приводящая к замене пролина на аланин в аминокислотной цепи 12 белка PPAR γ 2. Литературные данные свидетельствуют, что аллель Ala гена PPARG ассоциирован с предрасположенностью к более эффективной утилизации глюкозы при высоких физических нагрузках (Nicklas B.J., 2001; Stefan N., 2007).

Локализация гена PPAR δ определяется в локусе 6p21.1 на коротком плече 6-й хромосомы. Кодированный этим геном белок пролифератор пероксисом PPAR δ регулирует экспрессию генов, контролирующих окисление жирных кислот и обмен холестерина. Важную роль в регуляции метаболизма при экстремальных нагрузках играет полиморфизм в интроне при замене аланина (A) на гуанин (G), влияющий на активацию аэробных функций митохондрий. Носители генотипов G/G и A/G характеризуются снижением уровня адаптации к физическим нагрузкам, более медленным снижением жировой массы тела, уменьшением концентрации липидов крови и увеличением относительного объема мышц (Masud S., 2003).

Важную роль в изменении метаболизма клеток миокарда при высоких физических нагрузках играет ген, кодирующий белок гамма-коактиватор рецептора пролифератора пероксисом (Stefan N., 2007).

Локализация гена PPARGC1A определяется в 4p15.1 локусе на 4 хромосоме. Функция кодируемого белка PGC-1 α (коактиватор 1 альфа рецептора активатора пероксисом) заключается в повышении эффективности метаболизма с помощью активации соответствующих транскрипционных факторов. Функциональное значение PGC-1 α проявляется в коактивации ядерных рецепторов генов регуляторов метаболизма, среди которых PPAR α , PPAR γ , PPAR δ , Tfam и многие другие. Важную роль в регуляции метаболизма играет полиморфизм Gly482Ser, при котором нуклеотид G заменяется на A в положении 1444 8-го экзона, эта мутация приводит к замене глицина серином в 482 положении аминокислотной последовательности белка PGC-1 α . Известно, что аллель A вызывает

снижение экспрессии гена PPARGC1A, что приводит к уменьшению аэробной производительности. В тоже время аллель G ассоциирован с увеличением мышечной выносливости в ущерб скорости сокращения (Расин М.С., 2013; Пятибрат А.О., Мельнов С.Б., 2015).

Таким образом, поиск вариантов генов или их полиморфизмов позволяет выявить генетические особенности, способствующие увеличению эффективности приспособительных реакций организма при выполнении задач в экстремальных условиях. Определение генетических полиморфизмов, ассоциированных с лучшей аэробной производительностью, позволят эффективно прогнозировать напряжение функциональных систем организма и будут способствовать своевременному предупреждению срывов адаптации и формированию заболеваний, что в результате значительно увеличит уровень здоровья и профессионального долголетия у лиц, профессиональная деятельность которых связана с высокими физическими и нервно-эмоциональными нагрузками.

1.4.3 Особенности полиморфизмов генов регуляторов моноаминовой системы головного мозга

В настоящее время выполнение профессиональных задач с высоким риском для жизни и здоровья вызывает необходимость использования робототехнических комплексов специального назначения. На сегодняшний день в МЧС России для пожаротушения и спасательных операций широко используются наземные, подводные робототехнические средства (РТС), включающие как зарубежные РТС, так и образцы отечественного производства (Северов Н.В. и др., 2017). В соответствии с «Концепцией развития, оснащения и применения робототехнических средств в РСЧС» современное развитие спасательной робототехники направлено на снижение риска для жизни и здоровья личного состава ФПС ГПС без ущерба

эффективности проведения противопожарных, аварийно-спасательных и восстановительных работ.

Одной из важнейших современных задач профессионального отбора сотрудников в системе МЧС России является проблема оценки психофизиологических резервов (Домрачев А.А. и др., 2009; Черкесов В.В., Ермак В.А., 2020). Первой и наиболее заметной реакцией на любое экстремальное воздействие является нарушение регуляции центральной нервной системы (Смакова И.Э. и др., 2003; Фуфаева И.Г., Гудилина В.А., 2019). В связи с увеличением в последние годы внедрения робототехнических комплексов при ликвидации пожаров высокого уровня сложности наиболее важными признаками для отбора личного состава подразделений ФПС являются показатели, характеризующие деятельность мозга и позволяющие определять пригодность кандидатов для выполнения задач, связанных с применением сложных эргономических систем на фоне экстремальных воздействий вредных факторов пожаров (Кондаурова О.П., Горбунова Я.А., 2020; Паниотова Д.Ю., Красавин Н.Э., 2020).

К моноаминовым нейромедиаторам относят производные ароматических аминокислот, содержащие одну аминогруппу. Предшественники моноаминовых медиаторов представлены фенилаланином, тирозином и триптофаном. Синтез моноаминов осуществляется с помощью реакции декарбоксилирования ароматических аминокислот. Моноаминовые системы головного мозга, использующие для передачи нервного импульса моноаминовые нейротрансмиттеры, отвечают за регуляцию процессов высшей нервной деятельности, к которым относятся эмоции, когнитивные функции, память, внимание, возбуждение и др. Важная роль моноаминовых нейромедиаторов заключается в регуляции секреции нейротрофинов астроцитарными клетками, обеспечивающими целостность, дифференцировку и развитие нейронов (Румянцева В.Д. и др., 2019).

Местонахождение гена 5-НТТ определяется в локусе 17q11.2-12 на 17-ой хромосоме. Геном 5-НТТ (serotonin-transporter-linked polymorphic region)

кодируется белок-переносчик серотонина. Белок, имеющий короткий аллель (S), характеризуется меньшей степенью транскрипции и экспрессии на пресинаптической мембране, чем длинный аллель (L). По мнению ряда авторов, у носителей коротких аллелей при интенсивных физических нагрузках отмечаются более высокие показатели подвижности нервных процессов, но при этом для них характерна меньшая нейродинамическая устойчивость. Считается, что гомозиготный S/S генотип ассоциирован с развитием посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). В тоже время отмечается связь L/L генотипа с повышенной агрессией, тревожностью и формированием депрессивных расстройств у лиц, подвергавшихся психологической травме (Krushkal J. et al., 1998).

Синтез серотонина осуществляется с помощью декарбоксилирования незаменимой аминокислоты – триптофана (Trp). При переносе через гематоэнцефалический барьер в клетки мозга конкуренцию триптофану составляют аминокислоты с разветвленной цепью, этим обусловлено повышение концентрации серотонина в мозге при физических нагрузках, что приводит к ухудшению физической работоспособности.

Отвечающий за аппетит, терморегуляцию, сон и мышечное сокращение рецептор серотонина 5-hydroxytryptamine receptor 2A кодируется геном 5HT2A, располагающимся в локусе q14 на длинном плече 13 хромосомы. Выявлены три основных полиморфизма этого гена C102T, A1438G и his452tyr. Большее значение для анализа с ассоциативной связью с нейродинамическими функциями центральной нервной системы приобретает полиморфизм C102T за счет связи T аллеля гена 5HT2A с увеличением экспрессии гена, что приводит к снижению физической и психологической резистентности к физическим нагрузкам и повышению скорости формирования усталости. Некоторые авторы отмечают связь мутаций в гене 5HT2A с повышенной склонностью к депрессии (Karen M. Jiménez et al., 2018). По данным литературы, тренированные лица характеризуются более высокой плотностью рецепторов 5HT2A, выше, чем нетренированные.

Регламентированные тренировки приводят к увеличению экспрессии 5HT_{2A}, сопровождающейся повышением настроения и физической работоспособности. В тоже время экстремальные нагрузки приводят к снижению плотности этих рецепторов и, соответственно, к ухудшению настроения и возрастанию утомления. Таким образом, для носителей аллелей 5HT_{2A}, связанных с повышенной экспрессией, характерны меньшая степень утомления, высокая резистентность к физическим нагрузкам и большая выносливость (Tiihonen J. et al., 1999).

Относящиеся к классу трансмембранных метаботропных G-белок-связанных клеточных рецепторов, дофаминовые рецепторы играют важную роль в регуляции центральной нервной системы. В последние годы выявлено несколько типов дофаминовых рецепторов, представленных D₁- и D₂-рецепторами, а также D₃-, D₄- и D₅-рецепторами.

Локализация гена DRD₁ определяется в 5 хромосоме. Наибольший интерес представляет полиморфизм A248G. Отличие D₁-рецепторов от более изученных D₂-рецепторов заключается в способности посредством активации G-белков активировать фермент аденилатциклазу, участвующий в синтезе мессенджера – цАМФ. Установлено преобладание D₁-рецепторов в коре больших полушарий и стриатуме (Murdoch J.D. et al., 2013).

Полиморфизмы гена DRD₅ в настоящее время мало изучены, их значение в регуляции моноаминовой системы головного мозга может быть раскрыто только в будущем.

D₂-подобные рецепторы представлены рецепторами D₂, D₃ и D₄. Эти рецепторы связываются с G-белками, ингибируют аденилатциклазу (Паритов А.Ю., Нажмутдинова З.Х., 2020).

В регуляторной зоне гена DRD₂, кодирующего дофаминовый рецептор второго типа, располагающегося в локусе 11q23.2 на 11 хромосоме, находится ген ANKK1, регулирующий его экспрессию. Представленный ген регулирует экспрессию дофаминового рецептора D₂, а также с G-белками регулирует процессы синтеза и высвобождения дофамина во внеклеточное

пространство. При стимуляции D2-рецепторов определяется торможение нейротрансмитерной функции в симпатических ганглиях, уменьшение выброса дофамина и норадреналина из симпатических окончаний. Плотность дофаминовых рецепторов второго типа в синаптической щели определяется полиморфизмом гена DRD2 (TaqI A) с генетическим маркером C2137T, при замене цитозина (C) на тимин (T), что приводит к замене аминокислоты глутамин на лизин (Glu713Lys) в 713 позиции цепи аминокислот в белке ANKK1. По мнению ряда авторов, носители (A1) Lys – аллеля характеризуются сниженной плотностью дофаминовых рецепторов D2 в полосатом теле, а также снижением сродства рецепторов к дофамину. Данные литературы свидетельствуют о связи генотипа DRD2 Lys/Lys с высоким интеллектом, творческими наклонностями и поиском новизны (Шафран Л.М., Псядло Э.М., 2008; Diamond A., 2011).

Локализация гена DRD3, кодирующего рецептор D3, определяется в локусе q13.3 на 3-ей хромосоме. Сами рецепторы D3 относятся к семейству ауторецепторов и локализованы на пресинаптической мембране (Sigmund J.C. et al., 2008).

Наиболее изученным полиморфизмом является замена аденина А на гуанин G, что приводит к замене серина на глицин (Ser9Gly). Аллель Gly выявляется при более высоком сродстве дофамина к рецептору. Ряд авторов сообщает о связи поиска новизны и полиморфных вариантов гена (Yasunari K. et al., 1999; Смирнова Т.Ю. и др., 2011).

Рецептор дофамина D4 кодируется геном DRD4. Рецептор связан с G-белком и является членом семейства дофаминовых D2-подобных рецепторов.

Особенностью гена DRD4 является содержание полиморфного количества tandemных нуклеотидных повторов. В литературе встречаются сведения о связи определенных аллелей гена DRD4 с шизофренией, алкоголизмом и наркоманией. Также выделены мутации, ассоциированные с дисфункцией вегетативной регуляции и синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Также, некоторые полиморфные варианты DRD4

связаны с личностными особенностями, проявляющимися стремлением к новизне, склонностью к риску и страстью к путешествиям (Francesco P. et al., 2008; Блохин Е.А., Синцов В.А., 2020).

Локализация гена DAT (SLC6A3), кодирующего составной мембранный белок переносчик дофамина, определяется в локусе 5p15.3 на 15-ой хромосоме. Наибольший интерес представляет VNTR полиморфизм, влияющий на регуляцию синтеза белка-переносчика, при этом не влияющий на аминокислотную последовательность. Некоторые литературные источники представляют данные о связи VNTR полиморфизма с высоким риском повышенного возбуждения (Francesco P. et al., 2008; Травникова Е.Е., 2016).

Фермент катехол-о-метилтрансфераза, кодируемый геном COMT, является ключевым медиатором моноаминовой системы головного мозга. Локализация гена COMT (catechol-O-methyltransferase) определяется в локусе 22q11 на 22-ой хромосоме. Наибольший интерес для исследователей представляет полиморфизм, связанный с заменой в 158-ой позиции белковой последовательности аминокислот валина на метионин (Val158Met), приводящий к повышению концентрации катехоламинов. В литературных источниках представлены сведения о снижении активности фермента у носителей аллеля Met, приводящего к накоплению дофамина (Суходольская Е.М., 2016; Ronkainen P. et al., 2008).

Ряд авторов свидетельствуют о связи аллеля Val с увеличением психической устойчивости в стрессовых ситуациях. Также представлены сведения о большей когнитивной гибкости при экстремальных физических нагрузках у носителей генотипа Val/Val. В тоже время носители Met/Met, наоборот, обладают низкой устойчивостью к стрессу и высоким риском формирования посттравматического стрессового расстройства (Пятибрат А.О., Шабанов П.Д., 2015).

Ключевая роль COMT заключается в метаболизме дофамина в кортикальных комплексах головного мозга. Представленные результаты

фармакогенетического анализа свидетельствуют, что метилирование, осуществляемое COMT, более эффективно для метаболизма катехоламинов, чем дезаминирование моноаминооксидазами (Hosák L., 2007).

Существует мнение о связи полиморфизмов гена COMT с развитием алкоголизма. Это подтверждается тем, что носители аллеля Met характеризуются низким уровнем инактивации дофамина, приводящим к риску развития алкогольной зависимости (Кибитов А.О., 2013; Захарова, И.Н., 2019).

Таким образом, результаты обзора литературы свидетельствуют о значительном количестве (около 8 млн. в год) пожаров по всему миру, которые являются причиной гибели порядка 85-90 тыс. чел. в год. При пожарах, на организм человека воздействуют как вредные факторы пожара, так и комплекс физических, химических, биологических и психофизиологических факторов. Среди них, особую опасность представляют токсичные продукты горения, образующиеся при термической деструкции хлорсодержащих органических соединений в условиях недостатка кислорода - диоксины. Способность диоксинов аккумулироваться в жировой ткани позволяет выявить их наличие в очень отдаленном периоде после отравления. При анализе воздействия токсических продуктов горения на организм человека особое место занимают работы, посвященные наследственной токсикорезистентности, обуславливающей способность организма к детоксикации. Поэтому значительное количество работ посвящено ассоциации различных полиморфизмов генов с активностью ферментов системы детоксикации ксенобиотиков. При оценке влияния факторов пожара на организм человека необходимо учитывать и возможность их сочетанного воздействия. В представленном обзоре литературы раскрыты основные механизмы биологического отклика на однократное и многократное воздействие токсических продуктов горения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В соответствии с целями и задачами исследования методологические подходы для оценки влияния вредных профессиональных факторов, воздействующих на организм пожарных во время пожаротушения, в зависимости от полиморфизмов генов регуляторов метаболизма, детоксикации ксенобиотиков и моноаминовых систем головного мозга, были обоснованы принципами комплексности, объективности и динамичности по изучению фенотипической реализации полиморфных вариантов генов на разных уровнях.

Полученные в исследовании данные относились к следующим уровням: регуляции основных физиологических систем; функциональных резервов организма; метаболический уровень биохимических реакций; нейрофизиологический уровень.

Предпосылка для выбора методик изучения биологического отклика на вредные профессиональные воздействия в зависимости от наследственных предрасположенностей определялась концепцией генетической предрасположенности к профессиональной деятельности, предполагающей выполнение задач в экстремальных условиях, при метаболических процессах, протекающих по аэробному пути и обуславливающих высокий уровень функциональных резервов (Ахметов И.И., 2009; Пятибрат А.О., 2016).

Под понятием устойчивости организма пожарных к воздействию токсичных продуктов горения принята совокупность характеристик состояния системы детоксикации ксенобиотиков, физиологических функций и нейрофизиологических качеств, определяющих уровень накопления диоксинов, состояния физиологических систем организма и работоспособности человека. Различная реакция на одни и те же факторы экстремальных условий обусловлена определёнными генетическими детерминантами (Ахметов И.И., 2009; Черняк Ю.И. и др., 2013; Пятибрат А.О., Шабанов П.Д., 2016).

В связи с этим для выполнения поставленных задач были проведены исследования полиморфизмов генов, ассоциированных с высоким уровнем детоксикации ксенобиотиков, резистентности организма к гипоксии и устойчивости подвижности нервных процессов при физических нагрузках.

2.1 Методы исследования атмосферного воздуха на различных этапах ликвидации пожаров

Концентрации монооксида углерода (СО) в приземном воздухе при пожаротушении на высоте 1,5 метра определяли с помощью газоанализатора, оснащенного зондом угарного газа (тип FYA600CO). Учитывая, что скорость образования карбоксигемоглобина (СОHb) прямо пропорциональна концентрации монооксида углерода в воздухе, определяли содержание карбоксигемоглобина в крови пожарных. Содержание СОHb оценивали с помощью прибора «Micro CO» (Великобритания), позволяющего получать информацию о концентрации СО в выдыхаемом воздухе в ppm в % СОHb. Для объективности результатов, полученных данным методом, ограниченным коротким периодом полураспада СОHb, исследования проводились непосредственно после пожаротушения и через 3 и 8 часов после окончания работ по ликвидации пожара.

При отборе разовых проб воздуха использовали как экспресс-методы с применением переносных газоанализаторов ЭЛАН, ГАНК-4 (АР), так и классические методы с применением приборов Рихтера, сорбционных трубок и U-подобных трубок.

В лабораторных условиях анализ отобранных проб воздуха проводился с использованием газового хроматографа.

Концентрации полихлорированных дибензо-пара-диоксинов (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. Диоксины

экстрагировали органическим растворителем, очищали от сопутствующих соединений. Концентрацию диоксинов и полихлорированных бифенилов (ПХБ) осуществляли с помощью газовой хроматографии вместе с тандемной масс-спектрометрией (ГХ-МС) в соответствии с рекомендациями стандартов Евросоюза 589/2014 и 709/2014 (Карамова Л.М., Башарова Г.Р., 2012). ГХ-МС анализ проводился на магнитно-секторном масс-спектрометре высокого разрешения с двойной фокусировкой AutoSpec Premier фирмы Waters (США) с газовым хроматографом 7890 фирмы Agilent Technologies (США), обеспечивающим наилучшую селективность и максимальную чувствительность измерений (Григорьева С.А., Никитина В.А., Ревазова Ю.А., 2007; Дьякович М.П., Шевченко О.И., 2008).

2.2 Организация и общий порядок проведения исследования

Для оценки влияния вредных химических факторов на организм пожарных было обследовано 350 человек, из них 234 человека, участвующих непосредственно в пожаротушении (пожарные), и 116 человек - сотрудники, осуществляющие надзорные мероприятия, в том числе следственные и иные действия на местах пожара (инспекторы). В контрольной группе были обследованы 82 спасателя, участвующие в ликвидации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера, не входящие в состав противопожарной службы и, как следствие, не принимающие участие в ликвидации пожаров. Обследуемые специалисты были разделены в зависимости от стажа работы на три группы: 0-1 год, 2-5 лет, 6 и более лет (табл. 6).

Анализ проб на содержание диоксинов в воздушной среде и липидах крови проводился в лаборатории с помощью газохроматографического разделения и количественной масс-спектрометрии (ГХ-МС) путем подключения разделительной колонки хроматографа к ионному источнику масс-спектрометра.

Таблица 6 - Распределение обследованных специалистов в зависимости от стажа работы

Группа	Количество обследованных специалистов в зависимости от стажа работы, лет (%)						Количество обследованных
	0-1 лет	% от общего количества в группе	2-5 лет	% от общего количества в группе	6 и более	% от общего количества в группе	
Пожарные	76	32,5	96	41,0	62	26,5	234
Инспекторы	23	19,8	51	44,0	42	36,2	116
Контроль	27	32,9	34	41,5	21	25,6	82

Кумулятивный эффект диоксинов оценивали в зависимости от полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков I и II фаз биотрансформации с помощью определения полиморфизмов, представленных в таблице 7.

Таблица 7 - Аллельные варианты исследуемых генов детоксикации 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.

Основной метод исследования - полимеразная цепная реакция (ПЦР) (Черняк Ю.И., Грассман Д.А., 2007; Шелепчиков А.А. и др., 2012; Башарин В.А. и др., 2015). Оценку частоты аллелей проводили с помощью анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов (Кузнецова Н.Б., Кузнецов П.Е., 2018; Могиленкова Л.А., Рембовский В.Р., 2016; Черняк Ю.И. и др.,

2013; Черняк Ю.И. и др., 2002; Черняк Ю.И. и др., 2007). Для выявления рестрикционных полиморфизмов проводилась обработка продуктов ПЦР рестриктазами производства фирмы New England BioLabs (Великобритания) в соответствии с инструкцией. В качестве материала использовали каплю крови на фильтровальной бумаге, экстракцию проводили с использованием бумажных фильтров.

На втором этапе исследования для оценки нейродинамических свойств нервной системы у пожарных обследовали 234 сотрудника ФПС МЧС России, занимающихся непосредственно пожаротушением (пожарные). Во всех группах наблюдения отсутствовали лица, перенесшие острые отравления токсичными продуктами горения. О токсическом действии монооксида углерода на организм пожарных судили по концентрации карбоксигемоглобина (%). Также токсическое действие оценивали по косвенным признакам, таким как снижение уровня подвижности нервных процессов. Контрольную группу составили 86 спасателей, не участвующих в пожаротушении. Возраст обследованных лиц составил ($32,7 \pm 9,2$) лет. В зависимости от стажа работы по специальности сотрудники были разделены на 3 группы. У спасателей, представляющих группу контроля, в зависимости от профессионального стажа не выявлено достоверных различий оцениваемых показателей, в связи, с чем контрольную группу не делили на подгруппы по стажу (табл. 8).

Таблица 8 – Распределение обследованных лиц по стажу работы, n (%)

Стаж работы, лет	Группа	Количество обследованных, чел. (%)	
		Основная группа (пожарные)	Контрольная группа (спасатели)
до 1	1-я	75 (32%)	31 (36%)
2–5	2-я	91 (39%)	34 (40%)
6 и более	3-я	68 (29%)	21 (24%)

Генотипирование проводили по 4 кандидатным генам регуляторам метаболизма (ACTN3, TFAM, PPARA, PPARGC1A). Основной метод исследования – полимеразно-цепная реакция (ПЦР). Оценку частоты аллелей

проводили с помощью анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. ПЦР проводили в реальном времени с помощью амплификатора QIAstat-Dx (QIAGEN, Нидерланды). Для выявления рестрикционных полиморфизмов проводилась обработка продуктов ПЦР рестриктазами производства фирмы New England Biolabs (Великобритания) в соответствии с инструкцией (табл. 9).

Таблица 9 – Полиморфизмы генов регуляторов метаболизма

Ген	Полиморфный локус	Локализация на хромосоме	Rs номер	Рестриктаза
ACTN3	R577X	<i>11q13.2</i>	rs1815739	Dde I
TFAM	Ser12Thr	10q21.1	rs1937	Dde I
PPARA	2498 G>C	22q13	rs4253778	Taq I
PPARGC1A	Gly482Ser	4p15	rs8192678	Msp I

Оценивался полиморфизм генов ACTN3, PPARA, TFAM и PPARGC1A (Nicklas B.J., 2001; Masud S., 2003; Johanson H., 2009). Сравнительный анализ частот встречаемости аллелей для популяции проводили по данным И.И. Ахметова (Ахметов И.И., 2010).

Третий этап включал оценку влияния вредных факторов пожаров на нейрофизиологическую устойчивость, для чего было обследовано 453 человека, из них 234 человека - оперативно-тактические сотрудники ФПС МЧС России, занимающиеся непосредственно пожаротушением, и 219 человек - контрольная группа, включающая сотрудников ФПС МЧС России, не участвующих в пожаротушении, в том числе 116 сотрудников надзорного звена. Возраст обследуемых составил в основной группе $34,5 \pm 7,6$ года, в контрольной группе - $31,3 \pm 8,4$ года.

Основной метод исследования – полимеразно-цепная реакция (ПЦР) (Johanson H. et al., 2009). Оценку частоты аллелей проводили с помощью анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (Siraj A.K. et al., 2008). В качестве материала использовали каплю крови на фильтровальной бумаге, экстракцию проводили с использованием бумажных фильтров.

Структура праймеров, использованных в исследовании и рестриктазы, использованные для выявления рестрикционных полиморфизмов, представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Праймеры и рестриктазы, использованные для выявления полиморфизмов исследуемых кандидатных генов

Полиморфизм	Праймер	Рестрик таза	Температура инкубирования, °C
1	2	3	4
Val158Met (G472A) гена COMT	F: TCACCATCGAGATCAACCCC R: ACAACGGGTCAGGCATGCA	Nla III	62
L/S гена 5HTT	F: CAATGTCTGGCGCTTCCCCTACATAT R: GACATAATCTGTCTTCTGGCCTCTCAA	—	58
T102C гена 5HT2A	F: CAAGGTGAATGGTGAGCAGAAA R: TGGCAAGTGACATCAGGAAATAGT	Msp I	58
A-48G 5'- нетранслируемая область гена DRD1	F: GGCTTTCTGGTGCCCAAGACAGTG R: AGCACAGACCAGCGTGTTCCCA	DrdI	63
C2137 гена DRD2	F: CCGTCGACCCTTCCTGAGTGTCATCA R: CCGTCGACGGCTGGCCAAGTTGTCTA	Taq I	65

2.3 Краткая характеристика исследуемых полиморфизмов

Гены регуляторы метаболизма:

- ACTN3 кодирует структурный белок мышечной ткани α -актинин-3, основной компонент Z-линий саркомеров, участвующий в контроле скорости сокращения мышечных волокон (Ахметов И.И., 2010).

- TFAM кодирует белок «транскрипционного фактора А» митохондрий, активирующего транскрипцию и обеспечивающего репликацию митохондриальной ДНК (Nicklas B.J., 2001).

- PPARA кодирует рецепторы активации пролиферации пероксисом, отвечающие за регуляцию пролиферации рецепторов, участвующих в пероксисомном и митохондриальном окислении (Stefan N., 2007).

- *PPARGC1A* кодирует белок коактиватор 1 альфа рецептора активатора пероксисом, его значение заключается в повышении эффективности метаболизма с помощью активации соответствующих транскрипционных факторов (Vimalaewaran K.S., 2008; Камышников В.С., 2012).

Гены, кодирующие ферменты детоксикации ксенобиотиков:

- P450 *CYP1A1* (ген цитохрома) кодирует фермент, участвующий в I фазе процесса биотрансформации. Белок экспрессии гена *CYP1A1* участвует в метаболизме полициклических ароматических углеводородов (Sarmanova J. et al., 2001; Wright C.M. et al., 2020).

- *EPHX1* кодирует фермент системы биотрансформации ксенобиотиков. Полиморфизм T-337C ответственен 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, обладающих мощным повреждающим действием (Rotunno M. et al., 2009).

- глутатион-S-трансферазы *GST* – семейство ферментов, катализирующих конъюгацию различных ксенобиотиков, обеспечивая II фазу биотрансформации. При делеции (отсутствии) по обоим аллелям в гене *GSTM1*, кодирующем фермент μ -1 глутатион-S-трансферазы, полностью отсутствует синтез белкового продукта. Обычно делеция наблюдается в 40-45% случаев в европеоидных популяциях (Hung R.J. et al., 2003; Palmer C.N. et al., 2006).

- *GSTT1* (глутатион-S-трансфераза T1) – кодирует аминокислотную последовательность фермента theta-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 (отсутствия) гена *GSTT1* фермент theta-1

глутатион-S-трансфераза не образуется, в результате чего способность организма избавляться от некоторых вредных соединений значительно снижается.

- 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-терминальных киназ), предотвращая апоптоз (Masetti S. et al., 2003).

Гены регуляторы моноаминовой системы головного мозга:

- 5-HTTLPR или 5HTT (serotonin-transporter-linked polymorphic region) – является полиморфным участком в гене SLC6A4, кодирующего белок-переносчик серотонина (Wang Z., 2011).

- 5HT2A (5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A) кодирует один из рецепторов серотонина, который играет важную роль в контроле аппетита, терморегуляции и сна и принимает участие в деятельности сердечно-сосудистой системы и мышечном сокращении (Ronkainen P. et al., 2008).

- COMT (catechol-O-methyltransferase) кодирует катехол-о-метилтрансферазу – цитоплазматический фермент, являющийся ключевым модулятором моноаминовой системы головного мозга (Hosák L., 2007).

- DRD1 кодирует белок подтип D1 дофаминового рецептора, который стимулирует аденилатциклазу и киназы цАМФ (Karen M.J. et al., 2018).

- DRD2 располагается в регуляторной зоне гена, кодирует и регулирует экспрессию дофаминового рецептора второго типа (D2-рецептор), который принимает участие в регуляции процессов синтеза и высвобождения дофамина во внеклеточное пространство ANKK1 (dopamine D2 receptor TaqIA C > T polymorphism), определяет плотность рецепторов дофамина второго типа в синаптической щели (Krushkal J. et al., 1998).

2.4 Методы исследования генотоксического эффекта токсичных продуктов горения

Оценку цитогенетического статуса пожарных проводили с помощью расширенного микроядерного теста буккального эпителия.

У 234 пожарных и 86 спасателей и лиц других профессий после тщательного прополаскивания 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. 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 кариопатологии проводили микроскопированием готовых препаратов с помощью микроскопа Bresser Advance ICD (Германия), оснащенного видеокамерой с увеличением $\times 400-600$, определяли частоту встречаемости клеток с микроядрами, протрузиями, ядерными мостами, атипичных клеток, патологических митозов и других кариопатологических изменений.

Пролиферативные нарушения оценивали по частоте двух- 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 цитогенетических аномалий в эпителиоцитах определяли с помощью расчетных методик, предложенных Сычевой Л.П. (Сычева Л.П., 2012), и выражали их в виде индекса накопления цитогенетических нарушений (Iac – index of accumulation of cytogenetic damage), представленного произведением интегрального показателя

цитогенетических нарушений (I_c - cytogenetic index) и интегрального показателя пролиферации (I_p - index of proliferation), деленным на апоптотический индекс (I_{apop} - apoptotic index):

$$I_{ac} = (I_c \times I_p / I_{apop}) \times 100, \text{ где:}$$

I_c – сумма клеток с микроядрами и протрузиями;

I_p – сумма многоядерных клеток;

I_{apop} – апоптотический индекс, представленный суммой клеток с кариорексисом, кариопикнозом и кариолизисом.

Рассчитанный индекс накопления цитогенетических нарушений (I_{ac}) позволяет отнести обследованных к какой-либо из групп риска в зависимости от величины показателей. Считается, что при $I_{ac} < 2$ – низкий риск. Умеренный риск характеризуется значениями I_{ac} от 2 до 4. Для I_{ac} более 4 характерен высокий уровень риска накопления цитогенетических нарушений (Сычева Л.П., 2012).

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 1-й обобщенной группе пожарных – $(22,1 \pm 1,4)\%$ 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 – $(14,5 \pm 1,2)\%$ 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).

Пармеры кариопатологических изменений клеток буккального эпителия представлены на рисунке 3.

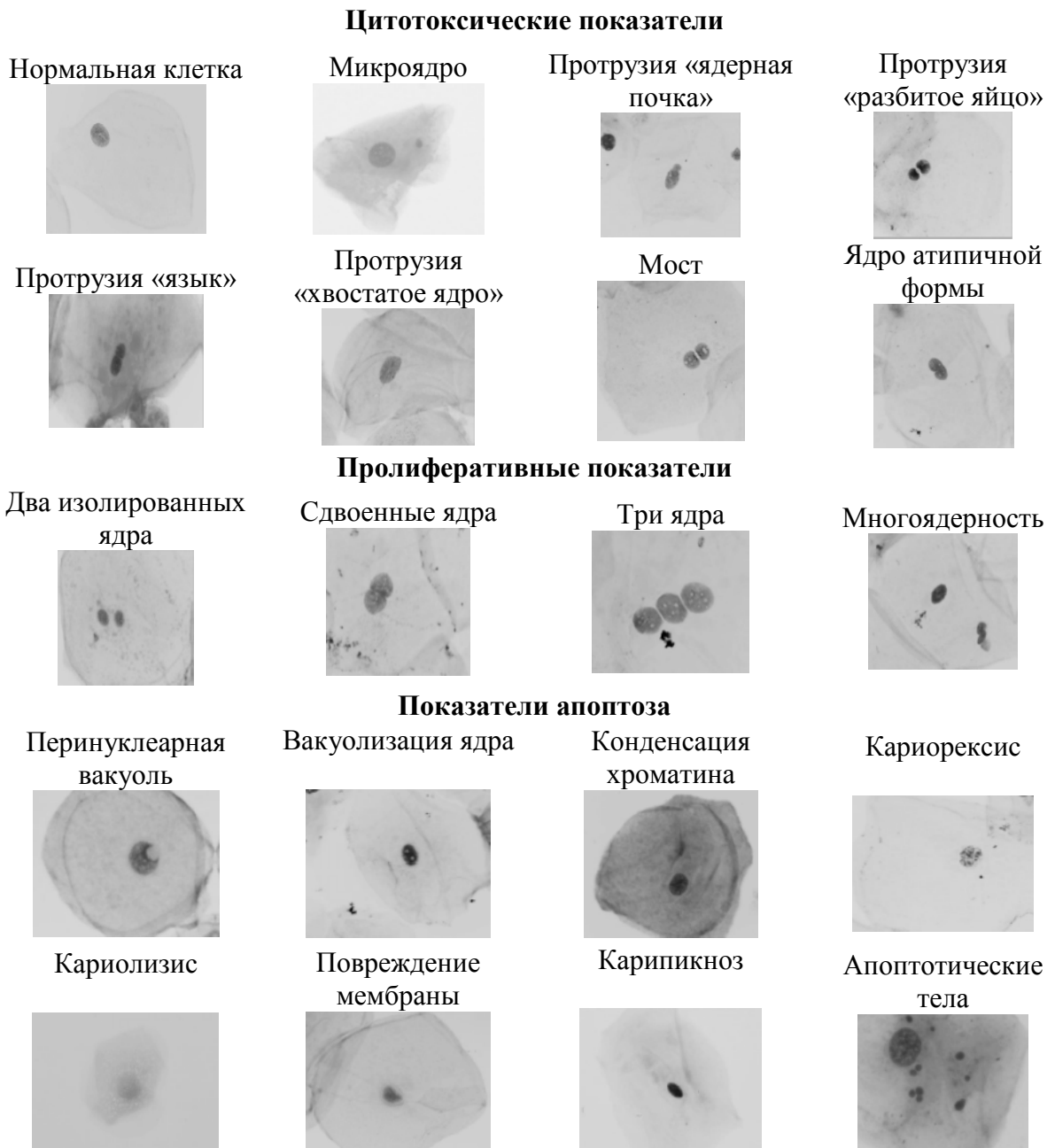


Рисунок 3 – Данные оценки частоты аномалий, наблюдаемых в эпителиоцитах ротовой полости.

2.5 Методы оценки функционального состояния организма

Далее оценивали функциональное состояние систем кровообращения и дыхания. Определяли уровень нейродинамических свойств нервной системы.

Для оценки функционального состояния систем кровообращения и дыхания определяли частоту пульса, артериальное давление по Короткову. На основе анализа результатов проб с задержкой дыхания (Генча и Штанге) рассчитывали индекс Богомазова по формуле: Индекс Богомазова = $T_{\text{Штанге}} + T_{\text{Генча}}/90 \times 100$, (где T – время). Уровень физической работоспособности определяли с помощью методики PWC_{170} (Вт) на кардиовелотренажере Cardioline XR 100.

Для оценки нейродинамических свойств нервной системы использовали общепринятые методики: реакцию на движущийся объект (РДО), корректурную пробу с кольцами Ландольта (КорПК), простую зрительно-моторную реакцию (ПЗМР) и красно-черную таблицу (КЧТ).

Изучение внимания проводилось с применением методик «Корректурная проба с кольцами Ландольта», «Тест Мюнстерберга» и «Таблицы Шульте» (по методу А.Ю. Козыревой). В корректурной пробе с кольцами Ландольта, к которой не наступает привыкания, и на результат которой не оказывает влияние упражняемость (Бруннер Е.Ю., 2015), оценивали скорость переработки зрительной информации (Q, бит/с), которая является показателем продуктивности и устойчивости внимания и рассчитывается по формуле: $Q = V - 2,807 \times (P + O) / t$, где t - время выполнения задания (с), P - количество пропущенных знаков, O - количество ошибочно или неправильно зачеркнутых знаков, V – объем зрительной информации (бит) за время t (с); потеря информации, приходящейся на один пропущенный знак, приравнивалась к 2,807 бита. С помощью методики Мюнстерберга оценивали избирательность внимания, с помощью методики «Таблицы Шульте» определяли устойчивость внимания и динамику работоспособности. Для интерпретации результатов методики «Таблицы Шульте» по методу А.Ю. Козыревой рассчитывали эффективность работы (ЭР) и психическую устойчивость (выносливость) (ПУ) по формулам: $ЭР = (T1 + T2 + T3 + T4 + T5) / 5$, где T_i - время работы с i-той таблицей, с; $ПУ = T4 / ЭР$ (Дьяконов И.Ф., 2008).

Методики «Реакция на движущийся объект» (РДО) и «Простая зрительно-моторная реакция» (ПЗМР), позволяющие оценить нейродинамические показатели сенсомоторного реагирования (Паниотова Д.Ю., Красавин Н.Э., 2020), проводили с помощью аппаратно-программного комплекса «НС-ПсихоТест» фирмы «Нейрософт». Методика РДО позволяет определить точность реагирования на раздражитель и судить об уравновешенности процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга, применяется для оценки способности ориентации в пространстве и во времени, а также предвидения хода событий (Фамильникова Н.В. и др., 2016; Халфина Р.Р. и др., 2014). Время сенсомоторных реакций отражает динамику скорости нервных процессов и их переключения, моторную координацию и активность нервной системы (Игнатова Ю.П. и др., 2019).

Оценку психических познавательных процессов проводили с помощью батареи тестов КР-3-85 (тесты структуры интеллекта), состоящей из 7 субтестов:

- в тестовом задании «Аналогии», сущность которого состоит в установлении логических отношений между понятиями по заданному образцу, исследуется функция вербального логического (понятийного) мышления;

- в тестовом задании «Числовые ряды», сущность которого состоит в установлении закономерностей, лежащих в основе построения числовых рядов, исследуется логичность мышления;

- в тестовом задании «Зрительная память» («Фигуры»), сущность которого состоит в запоминании геометрических фигур, а затем в воспроизведении показанных фигур на регистрационном листе по памяти, оценивается кратковременная зрительная память;

- в тестовом задании «Образное мышление» («Узоры»), который используется для исследования способности к образным представлениям, исследуется функция пространственно-образного мышления;

- в тестовом задании «Арифметический счет», сущность которого состоит в устном выполнении арифметических действий с целыми числами (в пределах 100), исследуются качества оперативной и кратковременной памяти, внимания, мышления (способности к преобразованию цифровой информации) и темповые характеристики психических процессов;

- в тестовом задании «Вербальная (словесная) память», сущность которого состоит в запоминании слов, оценивается кратковременная зрительная память;

- в тестовом задании «Установление закономерностей», сущность которого состоит в поиске слов с заданным порядком и количеством букв, исследуются функции логического мышления, памяти и внимания.

2.6 Организация, методы и общий порядок проведения экспериментального исследования с животными

Влияние экстремальных физических факторов на функциональное состояние организма пожарных при выполнении профессиональных задач изучали с помощью модели на животных. Экспериментальные исследования проводились в ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» с 2018 по 2021 год.

Все процедуры с животными выполнялись с соблюдением принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18 марта 1986 года)¹⁷ и Директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза¹⁸, а также с одобрения Локального этического комитета ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здоровья» (Протокол № 2018/2.1 от 21.12.2018 г.).

¹⁷ European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and scientific purposes. Strasbourg, 18.III.1986. – European Treaty Series. – № 123 (Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123))

¹⁸ Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей.

Для оценки сочетанного воздействия высокой температуры воздуха и монооксида углерода на поведенческую активность и физическую работоспособность животных было выполнено исследование на 372 беспородных белых крысах-самцах 3-х месячного возраста массой 250 - 300 г, содержащихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и находящимся на обычном пищевом рационе. Крысы были произвольно разделены на 6 групп по 62 крысы каждая: первая группа подвергалась однократной гипертермической нагрузке, вторая группа подвергалась ежедневной гипертермической нагрузке в течение 14 дней; третья группа подвергалась однократной заправке монооксидом углерода, четвертая группа подвергалась ежедневной заправке монооксидом углерода в течение 14 дней; пятая группа подвергалась однократному сочетанному воздействию гипертермией и угарными газом, шестая группа подвергалась ежедневной сочетанной гипертермической нагрузке и отравлению СО в течение 14 дней. До гипертермического воздействия достоверных различий в исследуемых показателях не наблюдалось и фоновые результаты представлены для объединенной группы. Экспериментальное моделирование воздушной гипертермии проводили в герметичной термокамере с внутренними габаритными размерами 1,0×1,0×1,5 м, со стеклянным окном для наблюдения за животными, при отравлении угарным газом в камере поддерживалась концентрация СО 250 мг/м³. Процедуру экстремального термического воздействия выполняли при температуре воздуха +42⁰С по 45 минут в день. До и после всех воздействий проводили оценку изменений показателей кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса, биохимического и клинического анализов крови, клеточного и гуморального иммунитета, регистрировали поведенческие показатели, а также показатели физической работоспособности. Забор крови для исследований проводился перед, непосредственно после и на вторые сутки после окончания однократных и многократных воздействий. Забор крови осуществляли с использованием кратковременной эфирной анестезии из боковой хвостовой

вены с помощью вакуумной пробирки производства Sarstedt AG&Co (Германия), однократно забиралось не более 200 мкл крови. Предварительно перед взятием крови хвост обматывали смоченным в воде теплым (+35°C) куском материи.

Результаты исследования изменений поведенческой активности и физической работоспособности животных получены с помощью следующих методик: «Открытое поле», «Крестообразный приподнятый лабиринт», тест Порсолта и «Бег на тредбане» (Иронова С.Ш., 2020; Ковалев Г.И. и др., 2019; Анфилова М.Г. и др., 2018; Чайка А.В. и др., 2018). Тесты проводили до и после гипертермического воздействия. Интервал между тестированиями составлял не менее 2 недель, так как при таком интервале предыдущее тестирование не сказывается на результатах последующих тестов. До гипертермического воздействия достоверных различий в исследуемых показателях не наблюдалось и фоновые результаты представлены для объединенной группы.

Забор крови для исследований проводился перед, непосредственно после и на вторые сутки после окончания однократного и многократного гипертермического воздействия. Забор крови осуществляли с использованием кратковременной эфирной анестезии из боковой хвостовой вены с помощью вакуумной пробирки производства Sarstedt AG&Co (Германия), однократно забиралось не более 200 мкл крови. Предварительно перед взятием крови хвост обматывали смоченным в воде теплым (+35°C) куском материи.

В образцах венозной крови определяли биохимические показатели, величину рН, уровень натрия, калия, кальция, магния, хлоридов, гидрокарбонатов, лактата, альбумина, мочевины и креатинина на автоматическом биохимическом анализаторе Magnus 5000, "Rayto Life And Analytical Sciences Co. Ltd.", Китай) и анализаторе электролитов E-Lyte 5 (НТС, США). Определяли состав форменных элементов крови в клиническом анализе (Савенкова О.О. и др., 2016).

Для оценки динамики функциональной активности Т - и В-лимфоцитов крови был использован метод прямой иммунофлюоресценции, основанный на иммунофенотипировании лимфоцитов. В качестве реактива использовался флюоресцеин изотиоцианат (ФИТЦ), светящийся в ультрафиолете зеленоватым цветом. Исследование Т-клеточного звена иммунитета опытных животных определяли моноклональными антителами к CD4 и CD8 структурам производства «Coulter epics», США (Васькина Е.А. и др., 2019).

Тест «Открытое поле» является классической моделью исследования поведения, основанной на конфликте инстинктивной тенденции к исследованию нового окружения и тенденцией минимизировать возможную опасность с его стороны. «Открытое поле» представляло собой округлую площадку диаметром 80 см, ограниченную непрозрачными бортами, высотой 30 см. По всей площади открытого поля равномерно располагались 16 отверстий («норок») диаметром 3 см каждое. Животное помещали в центр поля и в течение 3-х минут регистрировали длительность и последовательность всех поведенческих актов, демонстрируемых животными, путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером. Целостное поведение в открытом поле включало в себя следующие показатели: двигательная активность, время обследования территории, время исследования норок, вертикальную стойку, стойку с упором на стенку, груминг, фризинг.

Тест «Крестообразный приподнятый лабиринт» является одной из наиболее чувствительных моделей для исследования тревожности животного. В данном тесте фиксируют время пребывания в закрытых и открытых рукавах, на центральной площадке, число и время актов свешивания из открытых рукавов и выглядывания из закрытых рукавов. Для анализа уровня тревожности исследовали поведение крыс в крестообразном приподнятом лабиринте. Лабиринт состоял из двух открытых рукавов 50x10 см и двух закрытых рукавов 50x10 см с открытым верхом. Высота над полом

1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Продолжительность теста - 5 минут. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, число и время актов свешивания из открытых рукавов и выглядывания из закрытых рукавов.

Тест «Порсолта» основан на предположении, что при помещении животного в прозрачную емкость с водой, оно начинает прилагать усилия к избеганию стрессующего фактора путем активных движений, но в конечном итоге проявляет неподвижность, считающуюся отражением отчаяния. В тесте оценивают время различных слагаемых плавания: продолжительность активного (энергичные движения всеми лапами), пассивного (слабые гребки задними лапами, наиболее экономичные в предложенной ситуации) плавания и иммобилизации (неподвижности). Тестирование осуществляли на основе классической методики Р.Д. Порсолта с незначительными модификациями, учитывающими большие размеры животных, использованных в настоящем исследовании (Иронова С.Ш., 2020). Каждое животное отдельно помещали в стеклянный цилиндрический сосуд (высота 50 см, диаметр 30 см), заполненный теплой водой до отметки на высоте 35 см. На протяжении всего эксперимента путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, регистрировали актограмму, визуально контролируя движения крысы. Это позволяло оценивать во времени изменения различных слагаемых плавания. Учитывали продолжительность активного (энергичные движения всеми лапами) и пассивного (слабые гребки задними лапами) плавания, а также время неподвижности (иммобилизации).

Физическую выносливость и работоспособность крыс оценивали с помощью тестовой установки «Бег на тредбане» (Modular Enclosed Metabolic Treadmill, Columbus Instruments, США). Для оценки выносливости и работоспособности животных их помещали на движущуюся ленту, оборудованную электродами, являющимися отрицательным подкреплением

и стимулирующими животное двигаться по ленте (Павлова Т.В., Марковская В.А., 2017).

Для оценки сочетанного воздействия шума, вибрации и монооксида углерода на поведенческую активность животных, являющихся простейшей биомоделью человека, а также изменений уровней трех основных гормонов стресса (адреналин, норадреналин и кортизол) было выполнено исследование на 258 беспородных белых крысах-самцах 3-х месячного возраста массой 230 - 250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и находящимся на обычном пищевом рационе. В фоновом периоде достоверных различий в значениях анализируемых показателей не наблюдалось и полученные результаты представлены как фоновые значения (контроль). Крысы были разделены случайным образом на 6 групп (по 43 крысы в каждой группе): первая группа подвергалась однократному виброакустическому воздействию, вторая группа подвергалась ежедневному виброакустическому воздействию в течение 14 дней, третья группа подвергалась однократному воздействию монооксида углерода, четвертая группа подвергалась ежедневному воздействию монооксида углерода в течение 14 дней, пятая группа подвергалась однократному сочетанному воздействию CO, шума и вибрации, шестая группа подвергалась ежедневному сочетанному воздействию CO, шума и вибрации в течение 14 дней. Продолжительность воздействия и уровни шума и вибрации были максимально приближены к нагрузкам, встречающимся в реальных условиях при выполнении пожарными профессиональных задач, концентрация монооксида углерода составляла 250 мг/м³.

Процедуру виброакустического воздействия выполняли по 4 ч в день на вибростенде ВЭДС-400А, генерирующем на платформу, на которую была установлена и закреплена клетка с животными, общую вибрацию вертикальной направленности с уровнем 100 дБ по виброускорению на частоте 40 Гц. Источником непостоянного шума являлся громкоговоритель, расположенный на расстоянии 1 м от вибростенда. Для возбуждения

громкоговорителя использовался функциональный генератор. Эквивалентный уровень звука за 4 часа воздействия в контрольной точке, расположенной у верхнего края боковой стенки клетки, ориентированной в сторону источника шума, составлял в разные дни эксперимента от 88,4 до 89,5 дБА, усредненный эквивалентный уровень звука за 14 дней воздействия составлял 89 дБА, максимальный уровень звука составлял 98 дБА. Генерируемый шум соответствовал следующим характеристикам: 69,7 дБ для частоты 31,5 Гц; 73,3 дБ для частоты 63 Гц; 75,5 дБ для частоты 125 Гц; 78,2 дБ для частоты 250 Гц; 82,5 дБ для частоты 500 Гц; 85,5 дБ для частоты 1000 Гц; 86,8 дБ для частоты 2000 Гц; 85,0 дБ для частоты 4000 Гц; 80,6 дБ для частоты 8000 Гц. Контроль параметров непостоянного шума проводился по эквивалентному уровню звука с применением шумомера-виброметра, анализатора спектра ЭКОФИЗИКА-110А, параметров вибрации на платформе стенда - с применением четырехканального анализатора шума, вибрации SVAN-948.

Забор крови для исследований проводился до, непосредственно после и на вторые сутки после окончания однократного и многократного виброакустического воздействия.

Оценка поведенческой активности животных проводилась с помощью методик, основанных на реакции животных на новое для них окружение: «Открытое поле», «Крестообразный приподнятый лабиринт», а также по методике принудительного плавания - тест Порсолта (Ковалев Г.И. и др., 2019; Анфилова М.Г. и др., 2018; Чайка А.В. и др., 2018). Тесты проводили до и после виброакустического воздействия. Интервал между тестированиями составлял не менее двух недель.

2.7 Статистическая обработка данных

Экспериментальные материалы, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке по стандартным программам для

персональных ЭВМ («EXCEL», «STATISTICA-6», «SPSS 11.5»).

Отдельные группы предварительно сравнивали с помощью непараметрического теста Крускала-Уоллиса, а затем значимость различий уточняли с помощью теста Манна-Уитни.

Выбор тех или иных методов статистического анализа проводился с учетом конкретных решаемых задач.

В комплекс статистических процедур для математико-статистической обработки исходных данных, входили следующие алгоритмы:

– для оценки видов распределения проводился расчёт коэффициентов асимметрии и эксцесса в стандартизованном виде; в случае, если они были по абсолютной величине больше 2, то распределение оценивалось как нормальное и использовались параметрические методы оценки данных, в ином случае применялись непараметрические методы;

– рассчитывали параметры вариации признаков (среднее арифметическое значение (\bar{x}), стандартное отклонение (S_x), средняя квадратическая ошибка среднего значения (m_x), 95%-доверительный интервал истинного значения); оценка значимости различий показателей в анализируемых выборках (по t-критерию Стьюдента) (Ошевенский Л.В. и др., 2007; Юнкеров, В.И., 2011).

**ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ
ФЕРМЕНТЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ, НА УРОВЕНЬ
КУМУЛЯЦИИ ДИОКСИНОВ И СТЕПЕНЬ
КАРИОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В КЛЕТКАХ
БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ЧЕЛОВЕКА**

**3.1 Результаты оценки химико-токсикологических показателей
атмосферного воздуха при различных локализациях пожаров**

Для определения и оценки концентраций токсичных продуктов горения осуществлялся забор приземного атмосферного воздуха в разное время ликвидации последствий 56 пожаров. Результаты оценки концентраций токсичных продуктов горения (углерода оксида (CO), гидрохлорида (HCl), гидроцианида (HCN), азота (II) оксида (NO), азота диоксида (NO₂), серы диоксида (SO₂)) при ликвидации последствий пожаров представлены в таблице 10. Полученные данные свидетельствуют, что во время пожара концентрации вредных химических веществ значительно превышают ПДК, установленные СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» (табл. 12). Через сутки в приземном атмосферном воздухе концентрации практически всех токсичных продуктов горения снижаются и не превышают ПДК, за исключением гидрохлорида и диоксида серы (табл. 11). В России в соответствии с Приказом МЧС РФ от 30.06.2009 № 382 «Об утверждении методики определения расчетных величин пожарного риска в зданиях, сооружениях и строениях различных классов функциональной пожарной опасности» и ГОСТ 12.1.004-91 «Пожарная безопасность. Общие требования» предельно допустимые значения по каждому из вредных факторов пожара составляют: диоксид углерода CO₂ (углекислый газ) - 0,11 кг/м³; монооксид углерода CO (угарный газ) - 1,16×10⁻³ кг/м³; хлороводород HCl - 23×10⁻⁶ кг/м³.

Таблица 11 – Концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе во время пожара и после пожара на разных объектах, $M \pm \sigma$

Объекты	Концентрации химических веществ, mg/m^3						
	CO	CO ₂	HCl	HCN	N _x O _x	SO ₂	Диоксины WHO-TEQ*
Во время пожара							
Промышленные предприятия	15292,4±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	15376,7±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	13468,3±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
В 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
В 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 форме наиболее токсичной формы диоксина-2,3,7,8-ТХДД.

Таблица 12 - Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе и воздухе рабочей зоны

Химические вещества	СанПиН 1.2.3685-21* «Раздел I. Гигиенические нормативы содержания загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений»		СанПиН 1.2.3685-21* «Раздел II. Химические и биологические факторы производственной среды»	
	ПДК, мг/м ³			
	Максимальная разовая	Среднесуточная	Максимально разовая	Среднесменная
Углерод оксид (CO)	5,0	3,0	20**	-
Углерода диоксид (CO ₂)	-	-	27000	9000
Гидрохлорид (HCl)	0,2	0,1	5	-
Гидроцианид (HCN)	-	0,01	0,3	-
Азот(II)оксид (NO)	0,4	0,06	5 (азота оксиды в пересчете на NO ₂)	-
Азота диоксид (NO ₂)	0,2	0,04	2	-
Сера диоксид (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***	-
* СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания», утвержденные Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ № 2 от 28.01.2021 г.				
** ПДК оксида углерода может быть повышена при длительности работы в атмосфере, содержащей оксид углерода, не более 1 ч - до 50 мг/м ³ , не более 30 мин. - до 100 мг/м ³ , не более 15 мин. - 200 мг/м ³ Повторные работы в 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».				

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 жилых домах, что

обусловлено горением полимерных материалов. Оценка содержания ряда конгенов диоксинов в приземном воздухе на месте пожара через 2 недели 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.

К числу диоксинов и фуранов в соответствии с СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» относят две большие группы полихлорированных дибензодиоксинов (ПХДД) и полихлорированных дибензофуранов (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, имеющих сходные физико-химические свойства и механизмы биологического действия.

3.2 Анализ содержания диоксинов в липидах крови пожарных в зависимости от стажа и полиморфизмов генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков

Проведенный анализ содержания диоксинов в крови сотрудников ФПС МЧС России и контрольной группы (табл. 13) показал, что у сотрудников ФПС (пожарные, инспектора) концентрация отдельных химических соединений была больше в 2-7 раз, а по показателю диоксинового эквивалента - в 15 раз по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Таблица 13 - Содержание диоксинов в крови сотрудников ФПС МЧС России и контрольной группы, $M \pm \sigma$

Химическое соединение	Концентрация, в группах сравнения, ($M \pm \sigma$) пг/г липидов WHO-TEQ		
	Контроль	Пожарные	Инспекторы
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-ГХДД, WHO-TEQ)	32,7±2,1	536,8±6,1* **	486,6±7,3*

* Различия относительно группы контроля, $p < 0,001$.

** Различия относительно группы инспекторов, $p < 0,001$.

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 ($p < 0,001$). Это обстоятельство можно объяснить тем, что сотрудники надзорного звена проводят дознание на месте пожара непосредственно после полного прекращения горения, а также в течение нескольких суток после его полной ликвидации. Учитывая, что концентрация диоксинов в крови лиц, непосредственно участвующих в пожаротушении (пожарные), и 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. 14), 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 сотрудников ФПС МЧС России с увеличением стажа работы по специальности, что еще раз подтверждает кумулятивные свойства диоксинов.

Таблица 14 - Содержание диоксинов в крови сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от стажа работы

Группа	Концентрации, (M ± σ) 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, $p < 0,001$.

Дальнейшее исследование заключалось в оценке концентрации диоксинов в плазме крови сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты 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 (Sarmanova J. et al., 2001). Полиморфизм T-337C ответствен за снижение активности

фермента на 50% («медленный» аллель), а полиморфизм А-415G - за повышение активности примерно на 25% («быстрый» аллель).

Оценка частоты встречаемости генотипов по гену EPHX1 в группах сравнения соответствует среднестатистическим частотам населения России (табл. 15). 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.

Таблица 15 – Содержание диоксинов и ПХБ в крови 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 ± σ)%			
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 ± σ) 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 [#]

*Различия относительно носителей гомозиготного генотипа с минорным аллелем His/His, p<0,001; # Различия относительно 1-й группы, p<0,001.

Анализ содержания диоксинов в крови 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 (см. табл. 16).

Таблица 16 - Содержание диоксинов и ПХБ в крови сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов гена CYP1A1 и стажа работы, $M \pm \sigma$

Показатель	Генотип		
	A/A	A/G	G/G
Частота встречаемости вариантов гена ERHX1, ($M \pm m$)%			
Популяция России	45,3 \pm 4,6	41,5 \pm 5,9	13,2 \pm 4,8
Сотрудники ФПС МЧС России	45,3 \pm 4,6	52,7 \pm 5,3	7,8 \pm 3,4
Группа ФПС МЧС России по стажу	Содержание диоксинов в крови, ($M \pm m$) пг/г липидов WHO-TEQ		
1-я	107,3 \pm 8,1 [*]	136,2 \pm 6,8 [*]	158,4 \pm 8,2
2-я	216,6 \pm 5,9 ^{*#}	359,8 \pm 8,4 ^{*#}	492,5 \pm 7,8 [#]
3-я	417,2 \pm 6,7 ^{*#}	511,3 \pm 8,2 ^{*#}	627,4 \pm 7,4 [#]

*Различия относительно носителей гомозиготного генотипа с минорным аллелем G/G, $p < 0,05$. #Различия относительно 1-й группы, $p < 0,05$.

Анализ частоты встречаемости различных полиморфных вариантов гена CYP1A1, находящегося в 15-хромосоме и кодирующего белок десмолазу (P450scs), показал, что частотные показатели у сотрудников ФПС МЧС России не отличаются от таковых в популяции России (табл. 16).

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 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 (табл. 16).

На следующем этапе исследования был проведен анализ концентрации диоксинов в периферической крови 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 μ -1 глутатион-S-трансферазы, которая играет существенную роль в инактивации электрофильных органических веществ. Наибольшая экспрессия гена GSTM1 наблюдается в печени, почках и желудке.

Ген GSTT 1 кодирует аминокислотную последовательность фермента θ -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 (Sarmanov J. et al., 2001; Shin A. et al., 2007). 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. 17).

Таблица 17 – Частота встречаемости различных генотипов гена GSTM1 и GSTT1 у сотрудников ФПС МЧС России и в популяции

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

Анализ содержания диоксинов в крови 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 – 2,9-4,5 раза, ($p < 0,05$) (табл. 18). 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.

Таблица 18 - Содержание диоксинов в крови сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от стажа работы и полиморфных вариантов гена GSTM1 и GSTT1

Группа	Генотип, (M ± σ) 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#

*Различия относительно носителей гомозиготного генотипа D/D, $p < 0,05$. #Различия относительно 1-й группы, $p < 0,05$.

Ген GSTP1 кодирует аминокислотную последовательность фермента рi-1 глута-тион-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 (Hung R.J. et al., 2003). 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. 19).

Таблица 19 - 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 ± σ)%			
Популяция 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 ± σ) 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#

*Различия относительно носителей гомозиготного генотипа с минорным аллелем G/G, p<0,05. #Различия относительно 1-й группы, p<0,05.

Анализ содержания диоксинов и ПХБ в крови 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 сравнению с носителями генотипов A/G и G/G, при этом показатели в этих группах были практически идентичны (см. табл. 31). 2-й вариант полиморфизма гена GSTP1 связан с заменой нуклеотида цитозина (С) на тимин (Т), что приводит к замене аминокислоты в пептидной цепи молекулы фермента, вызывая снижение его активности и, следовательно, увеличение накопления в организме токсичных веществ (Hung R.J. et al., 2003). 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. 20).

Таблица 20 - 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#

*Различия относительно носителей гомозиготного генотипа с минорным аллелем T/T, $p < 0,05$. #Различия относительно 1-й группы, $p < 0,05$.

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 (табл. 21).

Для оценки весового вклада различных генотипов в процесс накопления диоксинов из 120 вариантов комбинаций генотипов 6 кандидатных генов выбрали крайних 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. 21).

Таблица 21 – Содержание диоксинов в крови сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков 1-й и 2-й фазы биотрансформации, (M ± σ) 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.

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

3.3 Кариопатологические проявления генотоксических эффектов диоксинов в зависимости от стажа и полиморфизмов генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков у пожарных

Для оценки генотоксического эффекта диоксинов провели анализ клеток буккального эпителия у пожарных и в контрольной группе, анализировали по 2000 отдельно лежащих неповрежденных клеток от каждого наблюдаемого. Определяли цитогенетические показатели, представленные микроядрами, протрузиями ядер, атипичными формами ядер, а также межъядерными мостами; оценивали показатели пролиферации клеток, представленные двух 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 (табл. 22).

Таблица 22 - Показатели кариопатологии у пожарных в зависимости от стажа работы в условиях пожаротушения (%), $M \pm \sigma$

Частота клеток, имеющих:	Пожарные			Контроль, n=82 (1)
	0-1 лет, n=76 (2)	2 – 5 лет, n=96 (3)	6 и более, n=62 (4)	
1	2	3	4	5
Цитотоксические показатели				
микроядра	0,52±0,07*	0,74±0,05* [#]	0,93±0,04* [#]	0,16±0,04

1	2	3	4	5
протрузии	0,37±0,12*	0,85±0,07* [#]	1,17±0,05* [#]	0,21±0,02
ядра атипичной формы	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)	0,89±0,13*	1,59±0,15* [#]	2,17±0,26* [#]	0,37±0,14
Пролиферативные показатели				
два ядра	2,32±0,15*	2,51±0,37* [#]	3,28±0,08*	0,64±0,05
сдвоенные ядра	0,91±0,04*	1,63±0,56* [#]	2,31±0,41* [#]	0,18±0,07
три и более ядер	0,37±0,06*	1,14±0,28* [#]	1,46±0,62* [#]	0,21±0,12
интегральный пролиферативный показатель	3,44±1,08*	5,24±0,18* [#]	7,05±1,36* [#]	0,64±0,05
Показатели начала деструкции (апоптоза/ некроза)				
перинуклеарные вакуоли	71,83±7,57*	52,62±8,26* [#]	43,92±8,56* [#]	86,23±9,13
вакуолизации ядра	1,75±0,23*	2,37±0,92*	5,46±1,41* [#]	0,78±0,16
конденсация хроматина	12,48±1,35*	9,15±1,37* [#]	8,76±0,96* [#]	12,32±1,52
Показатели завершения деструкции (апоптоза/ некроза)				
повреждение кариолеммы	6,45±0,17*	7,14±1,63*	7,85±1,38* [#]	2,63±0,37
кариорексис	4,25±1,05*	6,32±1,08*	7,15±0,78* [#]	3,75±0,07
кариопикноз	14,65±3,62*	18,76±3,06* [#]	22,67±3,08* [#]	12,32±2,19
кариолизис	38,55±4,24*	34,95±5,49* [#]	31,75±4,83* [#]	47,62±8,25
апоптотические тела	33,84±3,03*	19,54±2,8* [#]	24,23±2,91* [#]	26,17±2,18
Индекс апоптоза	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, $p < 0,001$.

Показатели, представленные в таблице, свидетельствуют, что у пожарных под влиянием комплекса генотоксических факторов, поступающих в окружающую среду в виде токсичных продуктов горения при пожарах, отмечается возрастание 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 – дубликаций его участков), также чаще определяются в группах пожарных со стажем более года и наблюдались после воздействия токсичных продуктов горения.

Выявленное в представленном исследовании повышение уровня цитогенетических нарушений свидетельствует о неблагоприятном воздействии токсичных продуктов горения, влиянию которых на

генетические структуры подвергаются сотрудники ГПС МЧС России при выполнении задач по пожаротушению.

В тоже время у пожарных достоверно чаще ($p < 0,001$) регистрировались признаки патологической пролиферации клеток, характеризующиеся увеличением частоты встречаемости двуядерных и трехядерных клеток, клеток содержащих сдвоенные ядра, что, в свою очередь, свидетельствует об усилении процессов компенсаторной пролиферации новых клеток.

Показатели ранней деструкции ядер, представленные образованием перинуклеарных вакуолей, в 4 раза выше у пожарных со стажем больше 5 лет в сравнение с группой контроля. Также в этой группе в 4 раза чаще наблюдались и случаи кариорексиса.

В тоже 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. Вероятно, что при воздействии токсичных продуктов горения, в том числе диоксинов, происходит уменьшение частоты случаев апоптоза, и в тоже время приводит к повышению уровня некротических процессов в клетках буккального эпителия.

Также 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.

Таблица 23 - Показатели кариопатологии (%) у пожарных в зависимости от концентрации диоксинов липидов крови, $M \pm \sigma$

Частота клеток, содержащих:	Пожарные, концентрации диоксинов липидов крови, пг/г липидов ($WHO_{PCDD/F,PCB-TEQ}$)			Контроль, n=82 (1)
	менее 100, n=63	от 101 до 350, n=95	более 350, n=76	
1	2	3	4	5
Цитотоксические показатели				

1	2	3	4	5
микроядра	0,68±0,04*	0,81±0,17*	0,89±0,09*	0,16±0,04
протрузии	0,42±0,08*	0,79±0,12*	1,03±0,17*	0,21±0,02
ядра атипичной формы	0,32±0,2*	1,26±0,38*	1,14±0,14*	8,16±0,52
цитогенетический индекс	0,64±0,12*	1,17±0,08*	2,52±0,18*	0,37±0,14
Проллиферативные показатели				
два ядра	2,12±0,17*	2,42±0,21*	3,79±0,13*	0,64±0,05
сдвоенные ядра	1,22±0,04*	1,58±0,23*	2,12±0,24*	0
три и более ядра	0,42±0,06	1,16±0,28*	1,31±0,55*	0
интегральный пролиферативный показатель	3,76±1,12*	5,16±0,16*	7,22±1,23*	0,64±0,09
Показатели начала деструкции (апоптоза/ некроза)				
перинуклеарные вакуоли	69,56±0,07*	56,72±0,26*	45,15±1,62*	86,23±9,13
вакуолизации ядра	2,26±14,5*	3,37±8,72*	6,41±16,32*	0,78±0,16
конденсация хроматина	11,56±1,7	9,72±1,21*	9,14±1,3*	12,32±1,52
Показатели завершения деструкции (апоптоза/ некроза)				
повреждение кариолеммы	6,25±0,23*	7,34±1,52*	7,65±1,27*	2,63±0,37
кариорексис	5,29±0,07*	5,34±0,12	7,02±0,44*	3,75±0,07
кариопикноз	16,14±0,15*	18,76±1,06*	21,89±0,09*	12,32±2,19
кариолизис	35,84±0,12*	34,95±0,53*	33,92±1,14*	47,62±8,25
апоптотические тела	34,26±4,12*	21,17±1,5*	28,26±2,73	26,17±2,18
Индекс апоптоза	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, $p < 0,001$.

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что у пожарных отмечается возрастание частоты кариопатологических аномалий в клетках буккального эпителия по сравнению с контрольной группой в зависимости от концентрации диоксинов в крови. Пожарные с высокой концентрацией диоксинов характеризуются частотой 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.

Выявленные в представленном исследовании статистически достоверно повышенные уровни цитогенетических нарушений свидетельствуют о неблагоприятном воздействии генотоксических факторов, таких как диоксины, входящих в состав токсичных продуктов горения, на клеточные структуры организма сотрудников ГПС МЧС России при выполнении задач по пожаротушению.

В тоже 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, 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 свидетельствуют о наличии признаков некроза. В тоже время у пожарных увеличено количество клеток с кариопикнозом и кариорексисом, что свидетельствует о нарастании апоптоза. Вероятно, что при воздействии токсических продуктов горения, в том числе диоксинов, происходит повышение случаев апоптоза, что приводит к повышению уровня некротических процессов в клетках буккального эпителия.

Также в группе пожарных с высокой концентрацией диоксинов выявлены более низкие значения конденсации хроматина.

Далее проанализированы частоты кариопатологических изменений у пожарных, участвующих в пожаротушении, в зависимости от полиморфизмов генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков первой и второй фазы.

Таблица 24 - Цитотоксические показатели у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов гена EPHX1 (%), $M \pm \sigma$

Показатели	Полиморфные варианты гена EPHX1		
	Tyr/Tyr	Tyr/His	His/His
Цитотоксические показатели, ‰			
микроядра	0,49±0,08*	0,82±0,07*	0,98±0,12
протрузии	0,41±0,11*	0,67±0,12*	1,09±0,09
ядра атипичной формы	0,52±0,15*	0,97±0,21*	1,12±0,07
цитогенетический индекс	0,91±0,02*	1,42±0,07*	2,36±0,04
Пролиферативные показатели, ‰			
два ядра	1,87±0,26*	2,31±0,18*	4,23±0,24
три и более ядер	0,61±0,18*	1,08±0,36*	1,24±0,64
сдвоенные ядра	1,17±0,12*	1,49±0,31*	2,19±0,27
интегральный пролиферативный показатель	3,65±0,32*	4,88±0,17*	7,66±0,28
Показатели апоптоза			
кариорексис	6,29±0,92*	5,28±1,34	5,89±1,78
кариопикноз	21,62±3,49*	16,52±2,34*	14,24±2,64
полный кариолизис	37,42±4,35*	35,82±5,82*	32,29±4,18
апоптотический индекс	65,33±6,4*5	57,62±5,97*	52,42±5,89

Примечание: * - относительно группы пожарных с генотипом His/His, $p < 0,001$.

Анализ цитотоксических изменений показателей 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 транс-дигидродиолы, показал, что носители генотипа Tyr/Tyr, ассоциированного с высокой активностью фермента, отличаются достоверно более низкой частотой встречаемости карнопатологических изменений.

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. Так же 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.

Таблица 25 - Цитотоксические показатели у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов гена CYP1A1 (‰), М±σ

Показатели	Полиморфные варианты гена CYP1A1		
	A/A	A/G	G/G
Цитотоксические показатели			
микроядра	0,51±0,12*	0,79±0,11*	0,92±0,16
протрузии	0,38±0,14*	0,62±0,14*	1,12±0,11
ядра атипичной формы	0,61±0,18*	0,88±0,26*	1,03±0,15
цитогенетический индекс	0,89±0,11*	1,52±0,12*	2,04±0,13
Пролиферативные показатели			
два ядра	1,79±0,17*	2,29±0,21*	4,31±0,16
три и более ядер	0,58±0,12*	1,12±0,19*	1,29±0,59
сдвоенные ядра	1,12±0,09*	1,51±0,14*	2,23±0,21
интегральный пролиферативный показатель	3,49±0,31*	4,92±0,36*	7,83±0,48
Апоптотические показатели			
кариорексис	5,38±1,49	5,31±1,27	5,92±1,72
кариопикноз	19,58±3,41	17,49±3,21	16,29±3,52
полный кариолизис	34,51±4,42	33,78±3,91	33,18±5,26
апоптотический индекс	59,47±7,56	57,58±7,12	56,39±7,45

Примечание: * - относительно группы пожарных с генотипом G/G, p<0,001.

Анализ особенностей цитотоксических нарушений показателей 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.

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 тоже время по оценке апоптотического индекса в группах с различными полиморфизмами P450 статистически достоверных различий выявлено не было.

Таблица 26 – Цитотоксические показатели у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов гена GSTM1 (%), $M \pm \sigma$

Показатели	Полиморфные варианты гена GSTM1		
	I/I	I/D	D/D
1	2	3	4
Цитотоксические показатели			
микроядра	0,43±0,07*	0,78±0,09*	1,04±0,09
протрузии	0,39±0,14*	0,62±0,15*	1,18±0,12
ядра атипичной формы	0,34±0,12*	0,87±0,27*	1,26±0,11
цитогенетический индекс	0,82±0,6*	1,4±0,08*	2,22±0,14
Пролиферативные показатели			
два ядра	1,93±0,29*	2,28±0,21*	4,12±0,27
три и более ядер	0,72±0,24*	1,14±0,41*	1,12±0,78
сдвоенные ядра	1,23±0,18*	1,52±0,24*	2,04±0,29
интегральный пролиферативный показатель	3,88±0,18*	4,94±0,29	7,28±0,32
Показатели апоптоза			
кариорексис	5,51±2,12	5,31±1,29	5,76±1,62
кариопикноз	19,73±3,54*	18,49±3,39*	16,15±4,72
полный кариолизис	36,51±5,41*	33,78±5,56*	31,13±4,04
апоптотический индекс	61,75±3,47	56,58±2,59	53,04±4,12

Примечание: * - относительно группы с генотипом D/D, $p < 0,001$.

Результаты оценки связи активности ферментов детоксикации ксенобиотиков второй фазы с уровнем генотоксических нарушений при воздействии токсических 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, демонстрирующего отсутствие гена GSTM1, кодирующего последовательность фермента мю-1 глутатион S-трансферазы, отмечается более высокая частота цитотоксических и пролиферативных изменений клеток буккального эпителия, а также более низких показателей индекса апоптоза.

Таблица 27 - Цитотоксические показатели у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов гена GSTT1 (%), М±σ

Показатели	Полиморфные варианты гена GSTT1		
	I/I	I/D	D/D
Цитотоксические показатели			
микроядра	0,38±0,12*	0,79±0,11*	1,12±0,14
протрузии	0,36±0,11*	0,59±0,09*	1,14±0,12
ядра атипичной формы	0,48±0,12*	0,93±0,24*	1,21±0,06
цитогенетический индекс	0,74±0,11*	1,38±0,23*	2,26±0,31
Пролиферативные показатели			
два ядра	1,78±0,22*	2,28±0,19*	4,32±0,21
три и более ядер	0,57±0,12*	1,11±0,31*	1,31±0,52
сдвоенные ядра	1,03±0,09*	1,38±0,26*	2,26±0,21
интегральный пролиферативный показатель	3,38±0,22*	4,77±0,28*	7,89±0,36
Показатели апоптоза			
кариорексис	5,39±1,48	5,31±2,32	5,92±1,72
кариопикноз	23,59±3,43*	16,49±3,42*	12,31±4,58
полный кариолизис	39,38±4,31*	34,79±5,91*	30,36±5,07
апоптотический индекс	68,36±5,38*	56,59±4,92*	48,59±4,56

Примечание: * - относительно группы пожарных с генотипом D/D, p<0,001.

Носители делеционного генотипа D/D гена GSTT1, кодирующего белок тета-1 фермента глутатион S-трансферазы, характеризовались достоверно более высокими показателями частоты встречаемости цитотоксических и пролиферативных нарушений. При этом частота апоптотических изменений, наоборот, среди носителей гомозиготного аллеля D/D была ниже. В данных литературных источников 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 (Хрунин А.В. и др., 2008).

Таблица 28 - Цитотоксические показатели у сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от полиморфных вариантов гена GSTP1 (%), М±σ

Показатели	Полиморфные варианты гена GSTP1		
	A/A	A/G	G/G
Цитотоксические показатели			
микроядра	0,56±0,21*	0,72±0,12	0,74±0,25
протрузии	0,52±0,23*	0,72±0,18*	0,97±0,21
ядра атипичной формы	0,61±0,22*	0,91±0,24*	0,98±0,19
интегральный цитогенетический показатель суммы клеток с (микроядрами и протрузиями)	1,08±0,07*	1,61±0,15*	1,71±0,21
Пролиферативные показатели			
два ядра	1,92±0,31*	2,27±0,22*	4,11±0,28
три и более ядер	0,69±0,36*	1,12±0,31*	1,17±0,73
сдвоенные ядра	1,23±0,21*	1,52±0,35*	2,14±0,32
интегральный пролиферативный показатель	3,84±0,29*	4,91±0,32*	7,42±0,43
Показатели апоптоза			
кариорексис	6,51±1,58*	5,31±1,29	5,74±1,82
кариопикноз	21,67±3,53*	16,49±3,42*	15,19±2,68
полный кариолизис	37,51±4,42*	35,79±4,85*	32,14±3,27
апоптотический индекс	65,69±5,67*	57,59±5,31	53,07±6,12

Примечание: * - относительно группы с генотипом G/G, p<0,001.

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

Для оценки весового вклада различных генотипов в процесс накопления диоксинов из 120 вариантов комбинаций генотипов 6 генов-кандидатов выбрали крайних 2 варианта сочетания генов, при которых у

сотрудников ФПС МЧС России были выявлены статистически значимые изменения концентрации диоксинов в крови. В I-й обобщенной группе пожарных – ($22,1 \pm 1,4\%$) 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. II-ю обобщенную группу пожарных – ($14,5 \pm 1,2\%$) 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.

Таблица 29 – Индексы цитогенетического действия, пролиферации, апоптоза и накопления цитогенетических повреждений в клетках буккального эпителия пожарных с различными генотипами генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков, $M \pm \sigma$

Индексы	Все пожарные	I обобщенная группа	II обобщенная группа	Контроль
Ic	$1,72 \pm 0,64^*$	$1,18 \pm 0,07^{* \#}$	$2,140,12^*$	$0,37 \pm 0,13$
Ip	$5,57 \pm 1,08^{* \#}$	$4,16 \pm 1,47^*$	$7,42 \pm 1,62^*$	$1,36 \pm 0,09$
Iapop	$59,55 \pm 8,96^{* \#}$	$63,23 \pm 8,46^{\#}$	$55,76 \pm 9,24^*$	$64,01 \pm 8,42$
Iac	$16,72 \pm 4,15^{* \#}$	$8,56 \pm 0,41^{* \#}$	$28,37 \pm 3,26^*$	$0,79 \pm 0,31$

Примечание: * - относительно контрольной группы, $p < 0,001$; # - относительно II группы пожарных обобщенной группы, $p < 0,001$.

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что лица I обобщенной группы характеризуются наличием ферментов детоксикации ксенобиотиков с высокой активностью, о чем свидетельствует достоверное различие по индексу накопления цитогенетических нарушений Iac. У пожарных I-й обобщенной группы этот показатель в 3 раза ниже, чем у пожарных II-й обобщенной группы. Таким образом, у пожарных I-й обобщенной группы меньше риск возникновения карипатологии под воздействием генотоксикантов, формирующихся при пожаротушении, чем во II-й обобщенной группе пожарных, генотипы генов детоксикации которых ассоциированы с низкой детоксикационной активностью.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА У ПОЖАРНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ СТАЖЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ РЕГУЛЯТОРОВ МЕТАБОЛИЗМА

4.1 Оценка концентрации монооксида углерода в приземном воздухе во время пожара

Для определения и оценки концентраций СО осуществлялся отбор приземного воздуха на 56 пожарах различной локализации на разных этапах их ликвидации.

Естественный уровень содержания оксида углерода в атмосферном воздухе находится в пределах 0,01-0,9 мг/м³ (естественный базовый уровень в атмосфере - 0,1 ppm) (Курсов С.В., 2015). В опубликованных от имени Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения в 2004 году Рекомендациях по качеству воздуха в Европе фоновая концентрация оксида углерода в мире колеблется между 0,06 мг/м³ и 0,14 мг/м³ (0,05-0,12 ppm), в крупных европейских городах при движении городского транспорта средняя величина концентрации оксида углерода в течение 8 часов, как правило, ниже 20 мг/м³ (17 ppm), с кратковременными пиковыми значениями концентрации до 60 мг/м³ (53 ppm). В России предельно допустимые концентрации монооксида углерода в атмосферном воздухе городских и сельских поселений установлены гигиеническими нормативами¹⁹: максимальная разовая ПДК - 5,0 мг/м³, среднесуточная ПДК - 3,0 мг/м³, среднегодовая ПДК - 3,0 мг/м³.

В очаге пожара концентрации СО достигали 15376,7±34,9 мг/м³. В зоне пожаротушения полученные средние концентрации монооксида углерода в

¹⁹ СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» (табл. 1.1)

воздухе составляли: на промышленных предприятиях $650,7 \pm 3,4$ мг/м³, в жилых домах - $631,4 \pm 2,9$ мг/м³, на сельскохозяйственных объектах - $572,3 \pm 2,7$ мг/м³, на лесных объектах - $589,8 \pm 2,6$ мг/м³. Через сутки после ликвидации пожара концентрации СО в приземном воздухе снижались практически до ПДК в воздухе рабочей зоны и составляли на сельскохозяйственных и лесных объектах от $14,4 \pm 0,8$ мг/м³ до $16,7 \pm 0,4$ мг/м³, на промышленных предприятиях и в жилых домах - от $24,5 \pm 0,3$ мг/м³ до $31,2 \pm 0,5$ мг/м³. Предельно допустимая концентрация монооксида углерода в воздухе рабочей зоны установлена гигиеническими нормативами²⁰ - 20 мг/м³. При длительности работы в атмосфере, содержащей оксид углерода не более 1 ч, предельно допустимая концентрация оксида углерода может быть повышена до 50 мг/м³, при длительности работы не более 30 мин. - до 100 мг/м³, при длительности работы не более 15 мин. - 200 мг/м³. Повторные работы при условиях повышенного содержания оксида углерода в воздухе рабочей зоны могут проводиться с перерывом не менее, чем в 2 ч.

Для монооксида углерода в нашей стране принято и предельно допустимое значение - $1,16 \times 10^{-3}$ кг/м³, как одного из вредных факторов пожара²¹.

4.2 Динамика концентрации карбоксигемоглобина в крови пожарных после выполнения профессиональных задач по пожаротушению

Приблизительно 80-90% поглощенного оксида углерода соединяется с гемоглобином и образует карбоксигемоглобин (СОHb). Образование СОHb происходит достаточно быстро и возрастает в геометрической прогрессии, т.к. сродство гемоглобина к оксиду углерода в 200-300 раз больше, чем к кислороду, хотя присоединение СО к Hb происходит в 10 раз медленнее

²⁰ СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» (табл. 2.1)

²¹ Приказ МЧС РФ от 30.06.2009 № 382 «Об утверждении методики определения расчетных величин пожарного риска в зданиях, сооружениях и строениях различных классов функциональной пожарной опасности», ГОСТ 12.1.004-91 «Пожарная безопасность. Общие требования».

(Николаева Л.В., Кривенко Н.Н., 2016; Косенко Д.С. и др., 2017; Жиркова Е.А. и др., 2019). Обратная реакция имеет линейную зависимость и происходит значительно медленнее, чем расщепление оксигемоглобина (по некоторым данным – в 3600 раз). Это обуславливает быстрое накопление карбоксигемоглобина даже при небольшом содержании СО в воздухе. Так, уровень карбоксигемоглобина, равный 50%, может быть достигнут при концентрации СО 0,1% (Тиунов Л.А., Кустов В.В., 1980). Период половинной диссоциации карбоксигемоглобина при нормальном дыхании составляет по разным данным от 3-4 часов до 5,3 часа. В клинических условиях через 12 часов после прекращения контакта с монооксидом углерода концентрация СОНб в крови обычно не превышает нормальные показатели (Казанцев С.Я., Красильников В.И., 2019; Игошина А.В. и др., 2016).

Физиологический уровень эндогенного карбоксигемоглобина в крови составляет, по литературным данным, от 1 до 3,4%. У жителей городов с сильно загрязненным воздушным бассейном показатель СОНб в крови намного выше - до 12% (в среднем 8,8%) (Фаткуллин К.В. и др., 2014). По данным ВОЗ у здоровых некурящих людей уровень эндогенного карбоксигемоглобина составляет 0,4-0,7%, эндогенного и экзогенного карбоксигемоглобина - обычно составляет 0,5-1,5% и не должен превышать 2,5%. У некурящих лиц определенных профессий, в т.ч. у пожарных, уровень карбоксигемоглобина в течение долгого времени может быть до 5%. У хорошо тренированных людей, занятых тяжелой физической работой в закрытом помещении с загрязненным воздухом, уровень карбоксигемоглобина очень быстро возрастает до 10-20%. В ряде работ как отечественных, так и зарубежных определено, что уровни карбоксигемоглобина не должны превышать 2 % (Мартинovich Н.В., Татаркин И.Н., 2016; , Мартинovich Н.В., Татаркин И.Н., 214).

Полученные концентрации карбоксигемоглобина в крови обследованных лиц после пожаротушения составили $24,6 \pm 0,6$ - $28,4 \pm 0,7\%$,

через 3 часа - $20,9 \pm 0,4$ - $22,7 \pm 0,5\%$, через 8 часов - $11,8 \pm 0,3$ - $14,4 \pm 0,6\%$. Минимальные значения были получены после ликвидации пожаров на лесных и сельскохозяйственных объектах, максимальные – после ликвидации пожаров на промышленных предприятиях и в жилых домах (табл. 30).

Несмотря на то, что уровень содержания карбоксигемоглобина является недостаточно информативным из-за короткого периода его полураспада, полученные данные свидетельствуют о высоком уровне СОНб в крови пожарных непосредственно после пожаротушения ($24,6 \pm 0,6$ - $28,4 \pm 0,7$) и в течение трех часов после окончания работ по ликвидации пожара ($20,9 \pm 0,4$ - $22,7 \pm 0,5$), что соответствует легкой степени острого отравления (20-30%) (Зобнин Ю.В. и др., 2011; Казанцев С.Я., Красильников В.И., 2019). Через 8 часов после пожаротушения ассоциированный с гемоглобином монооксид углерода (СОНб %) составляет $11,8 \pm 0,3$ - $14,4 \pm 0,6$ и многократно превышает нормальные уровни (до 2%) (Зобнин Ю.В. и др., 2011).

Таблица 30 - Концентрации монооксида углерода в атмосферном воздухе при пожаротушении и карбоксигемоглобина в крови пожарных, $M \pm \sigma$

Показатель	Промышленные предприятия	Бытовые постройки и жилые дома	Сельскохозяйственные объекты	Лесные объекты
СО мг/м ³ в очаге	$15292,4 \pm 42,6$	$15376,7 \pm 34,9$	$1254,5 \pm 46,1$	$13468,3 \pm 28,9$
СО мг/м ³ в зоне пожаротушения	$650,7 \pm 3,4$	$631,4 \pm 2,9$	$572,3 \pm 2,7$	$589,8 \pm 2,6$
СОНб, %				
После пожаротушения	$28,4 \pm 0,7$	$27,9 \pm 0,4$	$24,6 \pm 0,6$	$25,4 \pm 0,3$
Через 3 часа	$22,7 \pm 0,5$	$22,5 \pm 0,4$	$21,5 \pm 0,3$	$20,9 \pm 0,4$
Через 8 часов	$14,4 \pm 0,6$	$13,8 \pm 0,3$	$12,3 \pm 0,2$	$11,8 \pm 0,3$

Как известно, основной мишенью при гемическом типе гипоксии является нервная система, особенно остро реагирует центральная нервная система. Наиболее часто это проявляется в виде напряжения

функциональных систем дыхания и кровообращения. Анаэробные возможности организма определяются уровнем тренировок и наследственными факторами. Так как по своей структуре миоглобин имеет сходство с гемоглобином, он реагирует с монооксидом углерода похожим образом. При этом анализ метаболизма карбоксигемоглобина и миоглобина не может объяснить механизмы неврологических расстройств, формирующихся в отдаленном периоде острого или хронического отравления СО. Согласно литературным данным, частичное объяснение отдаленных неврологических нарушений могут представить патогенетические механизмы отравления угарным газом, связанные с реоксигенационным повреждением, активацией процессов свободно-радикального окисления, появлением amino- и нейротрансмиттеров. Ключевым звеном данных патогенетических механизмов является связывание оксида углерода с различными металлоферментами: цитохромоксидазой, гуанилатциклазой, цитохромом Р-450, триптофаноксигеназой, дофамин-гидроксилазой и др. (Николаева Л.В., Кривенко Н.Н., 2016). Поэтому нарушения со стороны нервной системы имеют комбинированный характер, а их развитие является вторичным. Учитывая, что по состоянию здоровья и физических кондиций все обследованные пожарные имеют одинаковый уровень и здоровья и подготовки, имеет смысл оценить наследственные анаэробные возможности организма за счет оценки показателей функционального состояния систем кровообращения, дыхания и физической работоспособности у пожарных с различными полиморфными вариантами генов регуляторов метаболизма.

4.3 Изменение регуляции функциональных систем организма у пожарных в зависимости от полиморфных вариантов генов регуляторов метаболизма

Данные о распределении частот аллелей генов ACTN3, TFAM, PPARA и PPARGC1A у обследуемых пожарных представлены в таблице 31.

Таблица 31 - Распределение частот аллелей генов ACTN3, TFAM, PPARA и PPARGC1A у обследуемых пожарных

Ген	Аллель	Частота, %
ACTN3	X	64
	R	36
TFAM	Thr	51
	Ser	49
PPARA	G	67
	C	33
PPARGC1A	Gly	71
	Ser	29

Среди генотипов генов ACTN3, TFAM, PPARA и PPARGC1A обследуемых пожарных преобладали генотипы с аллелями, ассоциированными с преобладанием склонности к аэробному метаболизму (табл. 32). Это обуславливает повышенную выносливость при гипоксической нагрузке (Глотов О.С., 2008).

Таблица 32 - Распространенность генотипов генов ACTN3, TFAM, PPARA и PPARGC1A у пожарных и в контрольной группе

%/n	ACTN3			TFAM			PPARA			PPARGC1A		
	X/X	R/X	R/R	Thr/Thr	Thr/Ser	Ser/Ser	G/G	G/C	C/C	Gly/Gly	Gly/Ser	Ser/Ser
Пожарные (основная группа)												
%	42,3	43,2	14,5	28,7	34,6	36,7	47,3	26,5	26,2	41,4	36,3	22,3
n	107	108	37	72	87	93	121	66	65	105	93	54
Спасатели (контрольная группа)												
%	54,2	31,2	14,6	32,5	38,7	28,8	39,3	21,4	39,3	45,2	32,4	22,4
n	47	27	12	29	33	24	34	18	34	39	28	19

В таблице 33 представлены результаты анализа состояния функционального состояния систем кровообращения, дыхания и физической работоспособности у пожарных с различными полиморфными вариантами гена ACTN3 в зависимости от стажа.

Таблица 33 - Показатели функционального состояния систем кровообращения, дыхания и физической работоспособности у пожарных с различными полиморфными вариантами гена АСТN3 в зависимости от стажа, $M \pm \sigma$

Показатель	Пожарные									Спасатели (контроль)		
	0–1 год			2–5 лет			6 и более					
	X/X	R/X	R/R	X/X	R/X	R/R	X/X	R/X	R/R	X/X	R/X	R/R
n	37	38	6	39	41	16	31	29	15	47	27	12
ЧП, уд/мин	72,6 ±0,4	74,3 ±0,5	75,2 ±0,7	79,1 ±0,5	80,6 ±0,4	82,3 ±0,6	79,4 ±0,6 ^{#*}	81,3 ±0,5 [#]	84,2 ±0,3	72,4 ±0,3	73,3 ±0,5	74,2 ±0,4
САД, мм рт. ст.	111,2 ±2,7	113,3 ±3,2	112,2 ±2,8	119,6 ±1,3 [#]	122,7 ±2,4	126,2 ±2,6 [*]	126,2 ±1,9 [#]	129,4 ±1,1 [*]	136,3 ±1,4 [*]	112,5 ±1,3 [#]	112,3 ±1,4	114,4 ±2,6 [*]
ДАД, мм рт. ст.	71,2 ±1,5	72,3 ±1,4	71,4 ±2,1	74,5 ±1,3 [#]	80,6 ±1,4 [*]	83,2 ±1,6 [*]	76,3 ±1,1 ^{#*}	85,2 ±1,5 [*]	87,3 ±1,7 [*]	71,5 ±1,3	72,6 ±1,6	72,4 ±1,5
Индекс Богомазов а	119,2 ±2,3	117,5 ±2,1	116,4 ±2,7	115,4 ±2,5	119,2 ±2,3	117,3 ±2,2	114,3 ±2,3 [*]	108,6 ±2,4 [*]	98,3 ±2,1 [*]	117,2 ±2,3	117,8 ±2,3	121,4 ±2,5
PWC ₁₇₀ , Вт	357,6 ±4,3	351,3 ±6,8	352,4 ±5,7	343,6 ±4,1 [#]	338,4 ±6,2	327,3 ±7,8 [*]	319,7 ±4,7 ^{#*}	314,5 ±7,8 ^{#*}	301,4 ±4,6 [*]	341,1 ±4,3 [#]	335,3 ±3,9	324, ±3,6

Примечание: [#] - различия относительно носителей генотипа АСТN3 R/R аналогичной стажевой группы; ^{*} - различия относительно контрольной группы; $p \leq 0,01$

Известно, что полиморфизм гена ACTN3 ассоциирован с физической выносливостью, при этом генотип X/X благоприятно влияет на выносливость в анаэробных условиях (Ахметов, И.И., 2010). Функция гена ACTN3 заключается в кодировании белка (α -актинин-3), контролирующего быстроту сокращения мышечных волокон. Полиморфизм гена ACTN3 приводит к замене аргинина (R) в положении 577 в стоп-кодон (X), поэтому гомозиготность по X-аллели связана со снижением белка (α -актинин-3), что негативно сказывается на скоростно-силовых показателях физических качеств человека (Глотов О.С., 2008). Показатели функционального состояния системы кровообращения и физической работоспособности у пожарных в зависимости от стажа свидетельствуют о том, что лица с генотипами ACTN3 R/X и ACTN3 X/X по ряду показателей характеризуются более низким уровнем напряжения системы кровообращения, т.е. они демонстрируют более высокую резистентность к анаэробным условиям, чем гомозиготы с генотипом ACTN3 R/R. Несмотря на достоверные изменения показателей гемодинамики и дыхания у пожарных со стажем более 2 лет относительно группы контроля, в самих стажевых группах показатели систем кровообращения и дыхания свидетельствуют о более эффективной регуляции в группах носителей аллеля ACTN3 X. Показатели индекса Богомазова, характеризующего резервные возможности респираторной системы, у пожарных со стажем более 5 лет носителей генотипа R/R на 14% ниже, чем у носителей генотипа ACTN3 X/X и на 20% ниже, чем у носителей генотипа ACTN3 R/R контрольной группы. О напряжении функциональной системы кровообращения можно судить по показателям центральной гемодинамики, которые демонстрируют большую степень напряжения у пожарных, носителей генотипа ACTN3 R/R со стажем более 2 лет. Так, показатели ЧП у пожарных, носителей генотипа ACTN3 R/R со стажем более 2 лет, достоверно выше, чем в группе контроля, а также носителей генотипа X/X той же стажевой группы. Такие изменения характерны и для показателей систолического и диастолического артериального давления (табл. 34).

Таблица 34 - Показатели функционального состояния систем кровообращения, дыхания и физической работоспособности у пожарных с различными полиморфными вариантами гена TFAM в зависимости от стажа, М±σ.

Показатель	Пожарные									Спасатели (контроль)		
	0–1 год			2–5 лет			6 и более					
	Thr/Thr	Thr/Ser	Ser/Ser	Thr/Thr	Thr/Ser	Ser/Ser	Thr/Thr	Thr/Ser	Ser/Ser	Thr/Thr	Thr/Ser	Ser/Ser
n	23	29	29	31	32	33	18	26	31	29	33	24
ЧСС, уд/мин	74,3 ±0,3	75,3 ±0,5	74,2 ±0,4	76,2 ±0,3 [#]	77,4 ±0,5	80,5 ±0,4*	82,4 ±0,6*	85,3 ±0,5*	86,7 ±0,7*	73,2 ±0,3	73,7 ±0,5	72,5 ±0,6
САД, мм рт. ст.	111,5 ±0,4	112,6 ±0,5	111,4 ±0,4	115,2 ±0,5 [#]	116,3 ±0,3 ^{#*}	123,7 ±3,5*	119,2 ±0,6 ^{#*}	126,4 ±0,8*	131,2 ±0,4*	112,4 ±0,4	112,8 ±0,3	114,2 ±0,4
ДАД, мм рт. ст.	67,1 ±0,5	69,3 ±0,4	71,4 ±0,5	73,5 ±0,6 [#]	81,2 ±0,4*	84,7 ±0,3*	82,6 ±0,5 ^{#*}	85,3 ±0,6*	87,4 ±0,4*	69,7 ±0,5	73,4 ±0,4	71,6 ±0,4
Индекс Богомазова	119,7 ±2,5	117,8 ±2,4	118,2 ±2,1	117,3 ±2,2	115,2 ±2,3	114,3 ±1,8	116,5 ±2,3 [#]	102,9 ±2,1*	95,3 ±1,8*	118,4 ±2,2	119,1 ±2,1	118,2 ±2,3
PWC ₁₇₀ , Вт	354,4 ±4,3	354,5 ±3,9	354,7 ±5,2	348,7 ±5,2 [#]	336,4 ±4,2	332,5 ±6,1*	321,3 ±4,2 [#]	308,6 ±5,4 ^{#*}	298,5 ±4,3*	351,1 ±4,1 [#]	324,5 ±3,4	321,7 ±3,2

Примечание: [#] – различия относительно носителей генотипа TFAM Ser/Ser аналогичной стажевой группы; * – различия относительно контрольной группы; p≤0,01

Результаты анализа физической работоспособности так же свидетельствуют о достоверно более низких показателях PWC_{170} в группах пожарных, носителей генотипа АСТN3 R/R с профессиональным стажем более 1 года, как относительно пожарных носителей генотипа АСТN3 X/X тех же стажевых групп, так и относительно контрольной группы с генотипом АСТN3 R/R. Эти изменения свидетельствуют о снижении функциональных резервов организма у пожарных, носителей генотипа R/R, в динамике профессиональной деятельности.

Анализ генотипов TFAM позволил установить, что пожарные с генотипами TFAM Thr/Thr и TFAM Thr/Ser при профессиональном стаже более 2 лет демонстрировали более высокие показатели анаэробных возможностей организма (табл. 35). Это связано с тем, что полиморфизм гена TFAM, локализованного на хромосоме – 10q21.1, в котором гуанин (G) заменяется на цитозин (C), вследствие чего происходит замена аминокислоты серин на треонин (Ser12Thr) в позиции 12 аминокислотной последовательности белка, это приводит к изменению активности митохондриального фактора транскрипции A, что способствует повышению аэробной производительности (Nicklas B.J. et al., 2001). Показатели функционального состояния системы кровообращения и физической работоспособности пожарных достоверно изменялись в зависимости от профессионального стажа относительно контрольной группы. Это свидетельствует о напряжении регуляции систем кровообращения и дыхания в группах пожарных со стажем более 2 лет, наиболее явно эти изменения характерны для лиц, носителей аллеля Ser. Показатели индекса Богомазова у пожарных носителей генотипа TFAM Ser/Ser со стажем более 6 лет на 17% ниже, чем у носителей генотипа TFAM Thr/Thr и на 20% ниже, чем у носителей генотипа TFAM Ser/Ser контрольной группы.

Таблица 35 - Показатели функционального состояния систем кровообращения, дыхания и физической работоспособности у пожарных с различными полиморфными вариантами гена PPARG в зависимости от стажа, $M \pm \sigma$

Показатель	Пожарные									Спасатели (контроль)		
	0–1 год			2–5 лет			6 и более					
	G/G	G/C	C/C	G/G	G/C	C/C	G/G	G/C	C/C	G/G	G/C	C/C
n	39	22	20	47	25	24	35	19	21	34	18	34
ЧСС, уд/мин	75,2 $\pm 0,3$	75,3 $\pm 0,5$	74,4 $\pm 0,4$	78,3 $\pm 0,4^{\#*}$	80,2 $\pm 0,5^*$	82,4 $\pm 0,6^*$	83,2 $\pm 0,4^{\#*}$	85,3 $\pm 0,3^*$	87,3 $\pm 0,6^*$	71,3 $\pm 0,3$	73,5 $\pm 0,2$	74,2 $\pm 0,4$
САД, мм рт. ст.	111,3 $\pm 0,5$	112,4 $\pm 0,6$	114,4 $\pm 0,4$	115,5 $\pm 0,7$	117,3 $\pm 0,4^{\#}$	121,4 $\pm 0,6^*$	125,4 $\pm 0,3^{\#*}$	129,2 $\pm 0,4^*$	131,6 $\pm 0,6^*$	111,7 $\pm 0,3$	113,6 $\pm 0,3$	114,7 $\pm 0,5$
ДАД, мм рт. ст.	72,2 $\pm 0,6$	71,1 $\pm 0,4$	72,8 $\pm 0,5$	73,4 $\pm 0,3^{\#}$	74,3 $\pm 0,3^{\#}$	81,2 $\pm 0,4^*$	82,4 $\pm 0,3^{\#*}$	85,4 $\pm 0,3^*$	87,2 $\pm 0,5^*$	70,3 $\pm 0,4$	72,5 $\pm 0,3$	71,4 $\pm 0,5$
Индекс Богомазова	121,5 $\pm 2,3$	120,9 $\pm 2,5$	116,8 $\pm 2,5$	120,4 $\pm 2,9^{\#}$	117,6 $\pm 2,1$	110,7 $\pm 2,3$	106,5 $\pm 2,5^{\#*}$	96,9 $\pm 2,4^{\#*}$	82,3 $\pm 1,8^*$	120,3 $\pm 2,1$	118,7 $\pm 1,9$	117,4 $\pm 2,4$
PWC ₁₇₀ , Вт	356,4 $\pm 2,1$	351,2 $\pm 1,5$	354,7 $\pm 2,4$	348,7 $\pm 3,3^{\#}$	337,5 $\pm 2,1^{\#}$	321,5 $\pm 2,3^*$	317,4 $\pm 1,9^*$	311,4 $\pm 1,7^*$	312,4 $\pm 2,2^*$	349,4 $\pm 3,2$	328,9 $\pm 3,7$	323,5 $\pm 3,9$

Примечание: # - различия относительно носителей генотипа PPARG C/C аналогичной стажевой группы; * - различия относительно контрольной группы; $p \leq 0,01$

О напряжении функциональной системы кровообращения можно судить по показателям центральной гемодинамики, которые демонстрируют большую степень напряжения у пожарных, носителей генотипа TFAM Ser/Ser со стажем более 2 лет. Выявлено, что пожарные с генотипами PPARA G/G и PPARA G/C по ряду показателей при профессиональном стаже демонстрировали более низкий уровень напряжения системы кровообращения и высокую резистентность к анаэробным состояниям в отличие от группы с генотипом PPARA C/C (табл. 36). Это связано с тем, что функция гена PPARA ((peroxisome proliferator-activated receptor alpha)) заключается в регуляции экспрессии ряда генов, контролирующих пероксисомное и митохондриальное окисление. Полиморфизм гена PPARA, локализованного на 22 хромосоме в 7 интроне, где G (гуанин) заменяется C (цитозин снижает его экспрессию, что приводит к падению эффективности β -окисления жирных кислот и переключению метаболизма тканей на гликолитический путь). Так, в группе пожарных с генотипом PPARA C/C анализируемые показатели при стаже более 2 лет достоверно изменены относительно контрольной группы, что свидетельствует о более низких анаэробных возможностях организма относительно пожарных с генотипом PPARA G/G. Показатели индекса Богомазова у пожарных, носителей генотипа PPARA C/C со стажем более 6 лет, на 17% ниже, чем у пожарных, носителей генотипа TFAM Thr/Thr и носителей генотипа TFAM Ser/Ser контрольной группы. Следовательно, у лиц с генотипом PPARA G/G и PPARA G/C имеет место высокая резистентность к длительной анаэробной нагрузке за счет преобладания склонности к аэробному метаболизму. Это обуславливает повышенную выносливость и высокий уровень функциональных резервов организма, а также снижение риска развития ожирения, сахарного диабета и атеросклеротических изменений в системе кровообращения (Сологуб Е.Б., 2000; Adayev T., 2005; Vimalaswaran K.S., 2008).

Таблица 36 - Показатели функционального состояния систем кровообращения, дыхания и физической работоспособности у пожарных с различными полиморфными вариантами гена PPARGC1A в зависимости от стажа, M±σ

Показатель	Пожарные									Спасатели (контроль)		
	0–1 год			2–5 лет			6 и более					
	Gly/Gly	Gly/Ser	Ser/Ser	Gly/Gly	Gly/Ser	Ser/Ser	Gly/Gly	Gly/Ser	Ser/Ser	Gly/Gly	Gly/Ser	Ser/Ser
n	35	31	15	38	34	24	32	28	15	39	28	19
ЧП, уд/мин	72,5 ±0,2	74,5 ±0,3	77,3 ±0,5	81,1 ±0,5*	84,3 ±0,3*	87,2 ±0,4*	81,6 ±0,5 [#] *	86,5 ±0,4*	88,3 ±0,3*	70,0 ±1,2	71,2 ±2,1	74,8 ±1,8
САД, мм рт. ст.	111,7 ±0,2	112,6 ±0,4	114,5 ±0,6	120,3 ±0,6 [#] *	124,6 ±0,7*	128,7 ±0,3*	125,4 ±0,48 [#] *	129,7 ±0,6*	132,4 ±0,5*	116,8 ±1,7	123,3 ±2,2	126,7 ±2,1
ДАД, мм рт. ст.	72,2 ±0,3	71,8 ±0,4	71,5 ±0,6	73,6 ±0,4	75,8 ±0,1*3	79,7 ±0,5*	80,1 ±0,4 [#]	85,2 ±0,5*	88,2 ±0,4*	71,2 ±1,2	71,4 ±1,2	73,6 ±1,4
Индекс Богомазова	122,1 ±2,8	122,3 ±2,4	114,7 ±2,5	119,3 ±3,2	116,6 ±2,4	112,6 ±2,4	108,6 ±2,2 [#]	97,0 ±3,2 [#]	79,8 ±2,8*	122,1 ±2,2	119,4 ±2,1	115,6 ±2,7
PWC ₁₇₀ , Вт	357,7 ±4,7	352,6 ±4,6	346,4 ±4,5	308,5 ±3,7 [#]	286,4 ±4,2 [#] *	264,6 ±3,7*	246,2 ±1,5 [#] *	206,7 ±2,6*	194,2 ±6,1*	321,5 ±5,3 [#]	319,4 ±4,1	311,5 ±4,2

Примечание: [#] - различия относительно носителей генотипа PPARGC1A Ser/Ser аналогичной стажевой группы; * - различия относительно контрольной группы; p≤0,01

Установлено, что в отличие от групп с генотипами PPARGC1A Gly/Gly и Gly/Ser (табл. 16), пожарные с генотипом PPARGC1A Ser/Ser отличаются более высоким уровнем напряжения системы кровообращения и более низкой резистентностью к физической нагрузке. Это объясняется тем, что функция гена PPARGC1A (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha) заключается в кодировании белка, участвующего в метаболизме мышечных тканей. Полиморфизм, где происходит замена нуклеотида G на A в положении 1444 8 экзона, вызывает замещение глицина на серин в аминокислотном положении 482 кодируемого белка, что приводит к снижению активации функции митохондрий. При длительных анаэробных условиях возрастает уровень экспрессии PPARGC1A, таким образом, у лиц с генотипами, содержащими аллель G, определяется высокий уровень выносливости и физической работоспособности (Vimalleswaran K.S., 2008).

В группе с генотипом PPARGC1A Ser/Ser анализируемые показатели в группах пожарных с профессиональным стажем более 2 лет достоверно изменены относительно контрольной группы и группы пожарных носителей аллеля Gly, что, по-видимому, свидетельствует о более низком уровне функциональных резервов организма (табл. 36). Также показатели физической работоспособности достоверно ниже у носителей генотипа PPARGC1A Ser/Ser на 26% относительно пожарных, носителей PPARGC1A Gly/Gly такого же стажа и на 38% относительно носителей PPARGC1A Ser/Ser контрольной группы. Так же у пожарных носителей генотипа PPARGC1A Ser/Ser при стаже более 2 лет определяется напряжение физиологических систем кровообращения и дыхания, для них характерны изменения показателей системной гемодинамики ЧП и АД, а также анаэробных возможностей организма, который характеризует индекс Богомазова, относительно пожарных носителей генотипа PPARGC1A Gly/Gly и группы контроля.

Изменения показателей нейродинамических свойств нервной системы у пожарных с различными полиморфными вариантами гена АСТN3 в зависимости от стажа представлены в таблице 37.

У пожарных, носителей различных генотипов АСТN3, в зависимости от стажа профессиональной деятельности отмечаются достоверные изменения по всем показателям применяемых методик (табл. 37). По данным методики РДО у пожарных со стажем более 2 лет преобладают запаздывающие реакции, свидетельствующие об утомлении, при этом определяются достоверные различия по результатам всех методик относительно контрольной группы. Скорость обработки информации, интерпретируемая по методике с кольцами Ландольта, у пожарных носителей АСТN3 R/R при стаже более 2 лет достоверно ниже в сравнении с пожарными носителями АСТN3 X/X как в той же стажевой группе, так и в контрольной группе. Анализ результатов теста «Красно-черная таблица» свидетельствует о большем количестве ошибок и времени выполнения теста у пожарных, носителей генотипов АСТN3 R/R и АСТN3 R/X со стажем более 2 лет, чем у пожарных с таким же стажем и генотипом АСТN3 X/X, а также относительно контрольной группы.

Таблица 37 - Показатели нейродинамических свойств нервной системы у пожарных с различными полиморфными вариантами гена АСТN3 в зависимости от стажа, М±σ

Показатель		Пожарные									Спасатели (контроль)		
		0–1 год			2–5лет			6 и более			X/X	R/X	R/R
		X/X	R/X	R/R	X/X	R/X	R/R	X/X	R/X	R/R			
n		37	38	6	39	41	16	31	29	15	47	27	12
ПЗМР, мс		207,39 ±3,44	199,24 ±5,12	211,15 ±4,14	212,41 ±8,14 [#]	214,23 ±5,24 ^{#*}	252,35 ±2,31	224,76 ±5,43*	258,42 ±5,19 [#]	265,85 ±2,16	214,23 ±6,23	196,32 ±4,92	204,32 ±4,21
Q, бит/с		1,67 ±0,06	1,57 ±0,09	1,58 ±0,08	1,53 ±0,04	1,41 ±0,06	1,42 ±0,05*	1,34 ±0,05 ^{#*}	1,21 ±0,03*	1,18 ±0,03	1,63 ±0,03	1,52 ±0,05	1,54 ±0,07
РДО	Точные реакции	14,25 ±0,02	14,34 ±0,03	14,23 ±0,01	12,38 ±0,05 [#]	12,25 ±0,05 [#]	10,52 ±0,03*	11,84 ±0,03 ^{#*}	9,58 ±0,03*	7,51 ±0,02*	15,31 ±0,03	14,16 ±0,02	13,89 ±0,04
	Опережающие реакции	7,69 ±0,6	8,47 ±0,05	8,72 ±0,07	8,86 ±0,06	9,52 ±0,03	9,81 ±0,06	8,2 ±0,62	7,56 ±0,07	9,43 ±0,08	8,12 ±0,06	8,34 ±0,05	7,46 ±0,4
	Запаздывающие реакции	9,34 ±0,04	8,42 ±0,03	8,14 ±0,04	8,52 ±0,04 [#]	9,24 ±0,05	9,24 ±0,05	12,79 ±0,06 [#]	12,38 ±0,03 [#]	14,32 ±0,04	7,42 ±0,04	8,16 ±0,05	8,52 ±0,06
Время выполнения теста «Красно-черная таблица», с		127,4 ±2,3	131,5 ±2,1	133,4 ±2,6	146,2 ±1,4 [#]	148,4 ±1,6 [#]	154,2 ±1,3	163,2 ±1,38 ^{#*}	185,5 ±2,3 [#]	194,3 ±2,2*	129,5 ±2,3	132,4 ±2,8	135,7 ±2,4
Количество ошибок теста «Красно-черная таблица»		2,12 ±0,08	2,79 ±0,03	3,12 ±0,02	4,23 ±0,06 [#]	4,68 ±0,03 [#]	5,16 ±0,02	6,23 ±0,02 ^{#*}	7,41 ±0,06 ^{#*}	8,85 ±0,03	2,17± 0,08	2,86± 0,04	3,12± 0,05

Примечание: [#] - различия относительно носителей генотипа АСТN3 R/R аналогичной стажевой группы; * - различия относительно контрольной группы; p≤0,01.

Изменения показателей нейродинамических свойств нервной системы у пожарных с различными полиморфными вариантами гена TFAM в зависимости от стажа представлены в таблице 38.

Аналогичные изменения показателей нейродинамических свойств нервной системы выявлены у пожарных, носителей различных генотипов TFAM (табл. 30). По данным методики РДО у пожарных носителей генотипа TFAM Ser/Ser со стажем более 2 лет количество точных реакций почти в 2 раза меньше, чем в контрольной группе, что свидетельствует о негативном изменении нейродинамических свойств центральной нервной системы. Это подтверждается анализом показателей скорости обработки информации по методике с кольцами Ландольта: у пожарных носителей TFAM Ser/Ser при стаже более 2 лет показатели достоверно ниже относительно пожарных, носителей TFAM Thr/Thr той же стажевой группы и относительно контрольной группы. Анализ результатов теста «Красно-черная таблица» свидетельствует о большем количестве ошибок и времени выполнения теста у пожарных со стажем более 2 лет носителей генотипа TFAM Ser/Ser, чем у пожарных с таким же стажем и генотипом TFAM Thr/Thr, а также относительно контрольной группы.

Таблица 38 - Показатели нейродинамических свойств нервной системы у пожарных с различными полиморфными вариантами гена TFAM в зависимости от стажа, M±σ

Показатель		Пожарные									Спасатели (контроль)		
		0–1 год			2–5 лет			6 и более					
		Thr/Thr	Thr/Ser	Ser/Ser	Thr/Thr	Thr/Ser	Ser/Ser	Thr/Thr	Thr/Ser	Ser/Ser	Thr/Thr	Thr/Ser	Ser/Ser
n		23	29	29	31	32	33	18	26	31	29	33	24
ПЗМР, мс		211,25 ±2,17	212,35 ±1,85	214,64 ±2,15	232,21 ±2,31*	229,42 ±1,96 [#]	243,17 ±1,23*	259,41 ±2,51 ^{#*}	238,17 ±2,34 [#]	232,64 ±2,36	209,62 ±2,26	214,42 ±1,93	216,73 ±2,23
Q, бит/с		1,72 ±0,04	1,69 ±0,01	1,67 ±0,02	1,42 0,05 [#]	1,35 ±0,03 [#]	1,32 ±0,04	1,19 ±0,04*	1,21 ±0,02	1,25 ±0,07	1,74 ±0,05	1,71 ±0,03	1,65 ±0,02
РДО	Точные реакции	14,62 ±0,05	14,53 ±0,06	14,78 ±0,04	13,62 ±0,07 [#]	12,83 ±0,04 [#]	9,24 ±0,05	9,85 ±0,05*	9,26 ±0,03*	8,27 ±0,03	14,82 ±0,04	14,57 ±0,03	14,43 ±0,02
	Опережающие реакции	8,33 ±0,06	8,48 ±0,03	8,23 ±0,02	8,7 ±0,03 [#]	9,52 ±0,04 [#]	11,24 ±0,04	7,62 ±0,02*	7,36 ±0,02 ^{#*}	8,84 ±0,02	7,35 ±0,04	8,13 ±0,02	7,24 ±0,02
	Запаздывающие реакции	8,42 ±0,04	8,13 ±0,04	8,34 ±0,03	8,95 ±0,02	9,43 ±1,02	9,72 ±0,01	14,51 ±0,04 [#]	14,94 ±0,02*	14,54 ±0,03	7,76 ±0,04	6,92 ±0,05	7,53 ±0,03
Время выполнения теста «Красно-черная таблица», с		126,3 ±1,9	132,4 ±2,3	134,2 ±2,7	142,1 ±1,8 [#]	145,3 ±2,1 [#]	157,6 ±1,7	165,4 ±1,8 ^{#*}	172,8 ±2,5 ^{#*}	204,5 ±2,7	125,7 ±2,5	136,4 ±2,2	137,7 ±2,5
Количество ошибок теста «Красно-черная таблица»		2,26 ±0,07	2,49 ±0,05	3,31 ±0,04	4,41 ±0,04 [#]	4,72 ±0,03 [#]	5,34 ±0,05	6,14 ±0,03 [#]	7,38 ±0,07 [#]	8,96 ±0,07	2,21 ±0,06	2,79 ±0,05	3,08 ±0,04

Примечание: [#] - различия относительно носителей генотипа TFAM Ser/Ser аналогичной стажевой группы; * - различия относительно контрольной группы; p≤0,01.

Таблица 39 - Показатели нейродинамических свойств нервной системы у пожарных с различными полиморфными вариантами гена PPARG в зависимости от стажа, $M \pm \sigma$

Показатель		Пожарные									Спасатели (контроль)		
		0–1 год			2–5 лет			6 и более			G/G	G/C	C/C
		G/G	G/C	C/C	G/G	G/C	C/C	G/G	G/C	C/C			
n		39	22	20	47	25	24	35	19	21	34	18	34
ПЗМР, мс		215,26 ±2,42	209,76 ±3,34	211,34 ±3,12	221,46 ±213*#	226,43 ±2,64*#	237,62 ±1,35	242,27 ±2,12*#	251,31 ±3,36*#	267,21 ±2,41	212,31 ±4,16	211,42 ±2,25	213,17 ±3,86
Q, бит/с		1,64 ±0,07	1,63 ±0,05	1,63 ±0,06	1,36 ±0,04#	1,38 ±0,03#	1,41 ±0,02	1,26 ±0,04 *	1,15 ±0,03*	1,14 ±0,55	1,66 ±0,04	1,60 ±0,05	1,62 ±0,07
РДО	Точные реакции	13,72 ±00,4	14,37 ±0,05	14,5 ±0,03	11,23 ±0,04#	10,85 ±0,05#	10,12 ±0,04	9,14 ±0,02*#	7,14 ±0,03*#	7,85 ±0,14	15,28 ±0,06	14,43 ±01,4	12,65 ±0,13
	Опережающие реакции	7,92 ±0,12	8,21 ±0,05	8,46 ±0,12	9,1 ±0,3#	9,73 ±0,03#	9,15 ±0,03	7,51 ±0,05*#	8,94 ±0,03#	8,62 ±0,03	7,27 ±0,03	7,93 ±0,05	8,31 ±0,03
	Запаздывающие реакции	8,13 ±0,05	8,14 ±00,4	7,81 ±0,04	9,38 ±0,14#	9,82 ±0,04#	10,48 ±0,04	13,82 ±0,03*#	14,53 ±0,04#	15,36 ±0,03	8,43 ±0,05	8,72 ±0,06	9,43 ±0,05
Время выполнения теста «Красно-черная таблица», с		118,6 ±1,6	135,3 ±2,1	142,5 ±2,5	131,3 ±2,3*#	149,4 ±2,4*#	164,5 ±2,5	153,4 ±2,4*#	169,8 ±2,3*#	216,5 ±2,6	119,4 ±2,1	138,5 ±1,9	143,6 ±2,3
Количество ошибок теста «Красно-черная таблица»		2,12 ±0,04	2,52 ±0,06	3,41 ±0,03	4,23 ±0,06*#	4,69 ±0,02#	5,52 ±0,04	6,08 ±0,03*#	7,12 ±0,05*#	9,14 ±0,06	2,12 ±0,04	2,82 ±0,05	3,19 ±0,06

Примечание: # - различия относительно носителей генотипа PPARG C/C аналогичной стажевой группы; * - различия относительно контрольной группы; $p \leq 0,01$.

Изменения показателей нейродинамических свойств нервной системы у пожарных с различными полиморфными вариантами гена PPARG в зависимости от стажа представлены в таблице 40.

Нейродинамические свойства центральной нервной системы в зависимости от полиморфных вариантов гена PPARG сохраняют такие же тенденции, как и у других генов регуляторов метаболизма (табл. 30). Так, показатели нейродинамических свойств нервной системы у пожарных носителей генотипа PPARG G/G, свидетельствуют о более эффективной подвижности нервных процессов, чем у носителей генотипа C/C при стаже профессиональной деятельности 2 года и более, а также относительно спасателей из контрольной группы. Скорость переработки информации у пожарных носителей PPARG C/C со стажем 6 и более лет на 30% ниже, чем у лиц контрольной группы с данным генотипом. Анализ реакции на движущийся объект также свидетельствует о более низких значениях точных попаданий у пожарных носителей PPARG C/C со стажем 6 и более лет на 40% относительно лиц контрольной группы с данным генотипом, и на 15% относительно пожарных, носителей генотипа PPARG G/G аналогичной стажевой группы.

Изменения показателей нейродинамических свойств нервной системы у пожарных с различными полиморфными вариантами гена PPARGC1A в зависимости от стажа представлены в таблице 40.

Оценка нейродинамических свойств нервной системы в зависимости от полиморфизмов гена PPARGC1A свидетельствует о том, что у пожарных во всех группах со стажем профессиональной деятельности от 2 лет и более, определяются, относительно контрольной группы, достоверные изменения показателей подвижности нервной системы (табл. 40). В тоже время у носителей генотипов PPARGC1A Gly/Gly и Gly/Ser все показатели подвижности нервных процессов достоверно демонстрируют более лучшие нейродинамические свойства, чем у носителей генотипа PPARGC1A Ser/Ser в аналогичных стажевых группах.

Таблица 40 - Показатели нейродинамических свойств нервной системы у пожарных с различными полиморфными вариантами гена PPARGC1A в зависимости от стажа, М±σ

Показатель		Пожарные									Спасатели (контроль)		
		0–1 год			2–5 лет			6 и более					
		Gly/Gly	Gly/Ser	Ser/Ser	Gly/Gly	Gly/Ser	Ser/Ser	Gly/Gly	Gly/Ser	Ser/Ser	Gly/Gly	Gly/Ser	Ser/Ser
n		35	31	15	38	34	24	32	28	15	39	28	19
ПЗМР, мс		217,29 ±3,27	212,23 ±4,21	211,65 ±3,42	221,34 ±4,56* [#]	223,19 ±3,26* [#]	251,66 ±4,29	242,54 ±3,58* [#]	272,73 ±4,18* [#]	285,37 ±3,22	215,32 ±4,26	214,47 ±4,54	212,59 ±3,82
Q, бит/с		1,61 ±0,03	1,62 ±0,04	1,59 ±0,03	1,47 ±0,08* [#]	1,34 ±0,04* [#]	1,26 ±0,05	1,23 ±0,06* [#]	1,21 ±0,03* [#]	1,12 ±0,04	1,59 ±0,03	1,58 ±0,02	1,64 ±0,05
РДО	Точные реакции	14,52 ±0,03	14,34 ±0,03	14,27 ±0,12	13,81 ±0,07*	12,93 ±0,12* [#]	9,72 ±0,03	9,27 ±0,05* [#]	8,14 ±0,03* [#]	7,62 ±0,03	15,43 ±0,03	14,72 ±0,03	14,61 ±0,04
	Опережающие реакции	8,92 ±0,03	7,64 ±0,04	7,85 ±0,03	8,53 ±0,05*	9,32 ±0,13 [#]	10,45 ±0,03	8,17 ±0,03* [#]	7,82 ±0,12* [#]	6,25 ±0,03	8,28 ±0,05	7,81 ±0,07	8,14 ±0,04
	Запаздывающие реакции	7,37 ±0,01	7,82 ±0,03	7,28 ±0,04	8,62 ±0,12* [#]	7,69 ±0,04* [#]	10,25 ±0,12	12,87 ±0,04* [#]	15,19 ±0,04* [#]	16,12 ±0,02	7,63 ±0,04	8,24 ±0,03	8,75 ±0,05
Время выполнения теста «Красно-черная таблица», с		112,5 ±1,9	138,3 ±2,7	148,4 ±2,3	127,7 ±2,6* [#]	151,4 ±2,8* [#]	172,8 ±2,4	148,2 ±2,6* [#]	162,6 ±2,8* [#]	234,4 ±2,2	113,5 ±2,4	129,3 ±2,3	149,4 ±2,7
Количество ошибок теста «Красно-черная таблица»		2,08 ±0,02	2,31 ±0,04	3,52 ±0,03	2,38 ±0,07*	4,83 ±0,02 [#]	5,69 ±0,04	5,97 ±0,05* [#]	6,87 ±0,05* [#]	10,23 ±0,07	2,06 ±0,05	2,34 ±0,07	3,48 ±0,09

Примечание: [#] - к группе носителей генотипа PPARGC1A Ser/Ser; p≤0,01, * - различия относительно контрольной группы; p≤0,01, (p≤0,01).

По результатам оценки полиморфизма генов, ассоциированных с обменом веществ, обследуемые (234 человека) были разделены на две группы: первую группу составили лица с сочетанием генотипов, ассоциированных с преобладанием склонности к аэробному метаболизму (156 человек), во вторую группу вошли 78 обследуемых с различными сочетаниями генотипов, ассоциированных с низкой аэробной производительностью. Результаты по некоторым оцениваемым показателям функционального состояния организма и психофизиологических функций у пожарных с различными генотипами по генам ACTN3, TFAM, PPARA и PPARGC1A представлены в таблице 41.

Таблица 41 - Показатели функционального состояния организма и психофизиологических функций у пожарных с различными сочетаниями генотипов ACTN3, TFAM, PPARA и PPARGC1A, $M \pm \sigma$

Показатель	Пожарные (основная группа)						Спасатели (контрольная группа)	
	0–1 год		2–5 лет		6 и более		гр. 1	гр. 2
	гр. 1	гр. 2	гр. 1	гр. 2	гр. 1	гр. 2		
ЧП, уд/мин	72,3 $\pm 0,4^{\#}$	77,2 $\pm 0,5$	78,3 $\pm 1,7^{\#*}$	86,4 $\pm 1,4^*$	82,3 $\pm 1,8^{\#}$	87,5 $\pm 2,7^*$	70,9 $\pm 0,6$	75,3 $\pm 0,3$
Индекс Богомазова	123,2 $\pm 2,4$	115,7 $\pm 2,1$	119,5 $\pm 2,6^{\#}$	111,8 $\pm 2,3$	109,4 $\pm 2,1^{\#*}$	77,9 $\pm 2,5^*$	122,9 $\pm 2,7^{\#}$	118,3 $\pm 2,4$
Мощность нагрузки PWC ₁₇₀ , Вт	357,7 $\pm 6,4^{\#}$	329,4 $\pm 6,9$	309,6 $\pm 7,2^*$	261,8 $\pm 8,4^*$	245,4 $\pm 9,2^{\#}$	205,1 $\pm 7,6^*$	348,5 [#] $\pm 5,3$	334,5 $\pm 4,2$
Скорость переработки информации, бит/с (корректирующая проба)	1,65 \pm 0,15 [#]	1,58 \pm 0,12	1,49 \pm 0,11 ^{*#}	1,21 \pm 0,12 [*]	1,23 \pm 0,13 ^{*#}	1,09 \pm 0,12 [*]	1,67 \pm 0,02 [#]	1,52 \pm 0,05
Количество точных реакций (РДО)	15,7 \pm 0,4	14,1 \pm 0,5	12,8 \pm 0,4 ^{*#}	8,2 \pm 0,6 [*]	11,7 \pm 0,4 ^{*#}	7,2 \pm 0,5 [*]	15,1 \pm 0,3	13,6 \pm 0,4

Примечание: * - различия относительно группы контроля, ($p \leq 0,01$); [#] - к группе 2, $p \leq 0,01$.

Анализ показателей функционального состояния организма пожарных с различными полиморфными вариантами генов регуляторов метаболизма в зависимости от стажа профессиональной деятельности свидетельствует о напряжении физиологических систем кровообращения и дыхания у пожарных

носителей гомозиготных генотипов, ассоциированных с низкой аэробной производительностью и с профессиональным стажем 2 и более лет, относительно пожарных с сочетанием аллелей, ассоциированных с преобладанием склонности к аэробному метаболизму аналогичных стажевых групп и относительно лиц контрольной группы. У пожарных со стажем до 2 лет достоверных отличий относительно лиц с аналогичными генотипами контрольной группы не выявлено. Частота пульса определялась достоверно выше во всех группах пожарных со стажем 2 и более лет относительно контрольной группы. Также у пожарных носителей гомозиготных генотипов, ассоциированных с низкой аэробной производительностью при профессиональном стаже более 2 лет частота пульса достоверно выше в группах с сочетанием аллелей, ассоциированных с преобладанием склонности к аэробному метаболизму аналогичных стажевых групп. Индекс Богомазова у пожарных со стажем до 2 лет относительно лиц с аналогичными генотипами контрольной группы достоверно не отличался. В тоже время во всех группах пожарных со стажем 2 и более лет относительно контрольной группы индекс Богомазова достоверно ниже, так у пожарных носителей гомозиготных генотипов, ассоциированных с низкой аэробной производительностью, индекс Богомазова ниже на 35%, чем у носителей генотипов, ассоциированных с низкой аэробной производительностью из группы контроля. Также у пожарных носителей гомозиготных генотипов, ассоциированных с низкой аэробной производительностью, при профессиональном стаже более 2 лет относительно аналогичных стажевых групп с сочетанием аллелей, ассоциированных с преобладанием склонности к аэробному метаболизму индекс Богомазова достоверно ниже на 10%, что свидетельствует о снижении анаэробных возможностях организма пожарных этой группы.

Анализ показателей, характеризующих уровень подвижности нервных процессов, свидетельствует, что в группах со стажем до 1 года достоверных изменений относительно лиц контрольной группы с аналогичными генотипами не наблюдается. В группах пожарных носителей генотипов, ассоциированных с

низкой аэробной производительностью, с профессиональным стажем 2 года и более отмечаются достоверно более низкие показатели скорости переработки информации и количества точных попаданий как относительно пожарных с генотипами, ассоциированными с преобладанием склонности к аэробному метаболизму аналогичных стажевых групп, так и относительно лиц контрольной группы.

ГЛАВА 5. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА К ВЛИЯНИЮ ТОКСИЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГОРЕНИЯ И ДРУГИХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ ПОЖАРОВ

Выполнение пожарными своих профессиональных обязанностей связано со значительным психоэмоциональным напряжением, а также с комплексным влиянием вредных факторов, являющихся источником риска для их здоровья и жизни (Алексанин С.С. и др., 2008; Фуфаева И. Г., Гудилина В. А., 2019; Карапетян Л. В., 2019). Под психоэмоциональным напряжением следует понимать пограничное состояние, формирующееся в результате чрезмерного эмоционального напряжения и характеризующееся временным понижением устойчивости психических и психомоторных функций, выраженных соматовегетативными реакциями и снижением профессиональной работоспособности при невозможности полноценной эмоциональной разрядки и отключении от тревожно-депрессивных переживаний (Картавенко М. В., Чекина А. Д., 2008). Кроме того, трудовая деятельность пожарных характеризуется психотравмирующими факторами, наиболее характерными и часто встречающимися из которых являются высокая температура окружающей среды, высокая плотность дыма, новизна раздражителей, воздействие шума, действие ограниченного пространства, опасность отравления химическими веществами, эмоционально-психологическое давление пострадавших людей (Валитова Н.Э., Хайретдинов И.А., 2014; Кошкаров В.С., Трошунин А.В., 2011).

Согласно Методическим рекомендациям²² первым этапом негативного воздействия стресс-факторов на организм пожарных являются психосоматические нарушения, которые вызывают ухудшение общего состояния здоровья, снижение работоспособности, качества жизни, что в

²² Методические рекомендации «Методы оценки и повышения функциональных резервов организма у специалистов МЧС России»

конечном итоге может обуславливать повышение уровня заболеваемости, возникновение психосоматической патологии и снижения профессионального долголетия. Со стороны когнитивных функций на фоне нервно-эмоционального напряжения развиваются определенные нарушения, характеризующиеся изменениями памяти и внимания. При этом уменьшается объем долговременной и кратковременной памяти, снижается концентрация, ухудшается оперативная память и внимание. Нервно-эмоциональная напряженность ослабляет сознательный контроль и может привести к панике, быстро распространяющейся в условиях экстремальной обстановки с переходом к массовой психической реакции (Чермянин С. В. и др., 2006). Именно поэтому одной из важнейших современных задач профессиональной подготовки сотрудников в системе МЧС России является проблема оценки психофизиологических резервов, под которыми понимают скрытые возможности организма переносить повышенную функциональную нагрузку, связанную с изменениями окружающей среды и гомеостаза (Домрачев А. А. и др., 2009; Черкесов В. В., Ермак В. А., 2020).

В зарубежной литературе данные о риске стрессовых расстройств у пожарных весьма противоречивы. С одной стороны, существуют данные о более высоком риске травматических стрессовых расстройств у пожарных относительно других категорий государственных служащих (Han Minkyung et al., 2017), а с другой – более низкий уровень тревожности, депрессии, эмоциональной нестабильности и отрицательных эмоций у пожарных по отношению к городским полицейским и служащим, что объясняется профессиональным отбором для работ в чрезвычайных ситуациях (Tommasi Marco et al., 2021).

Кроме того, на сегодняшний день в МЧС России для пожаротушения и спасательных операций широко используются наземные, подводные робототехнические средства (РТС), включающие как зарубежные РТС так и образцы отечественного производства (Северов Н.В. и др., 2017). В

соответствие с Концепцией²³ современное развитие спасательной робототехники направлено на снижение риска для жизни и здоровья личного состава ФПС ГПС без ущерба эффективности проведения противопожарных, аварийно-спасательных и восстановительных работ. Широкое освоение и внедрение новых робототехнических технологий требует от личного состава сохранения высоких кондиций нейродинамических и когнитивных функций (Кондаурова О. П., Горбунова Я. А., 2020; Куликова Т. И., 2017; Паниотова Д. Ю., Красавин Н. Э., 2020; Тимчук И. А., Соколов К. Е., 2019; Травникова Е. Е., 2016).

На сегодняшний день традиционные методы психологического и психофизиологического тестирования с применением разнородных по характеру и структуре методик и их модификаций, прошедших проверку надежности, валидности и репрезентативности, не позволяют в полной мере провести оценку психофизиологических резервов, так как степень адаптации к экстремальным нагрузкам детерминирована наследственными признаками (Гусева И.В., 2016; Дранников А.А. и др., 2020). Несоответствие предъявляемых требований и функциональных резервов организма может приводить к истощению адаптационных и компенсаторных механизмов организма и развитию явлений дезадаптации (Рыбников В.Ю. и др., 2009). В этом ключе перспективным методом анализа является определение генетической детерминированности физических качеств и нейродинамических свойств нервной системы (Барташ В.А., 2012). Использование молекулярно-генетических методов предоставит возможность дифференцировки личного состава по специфике функциональной нагрузки и будет способствовать более эффективному выполнению поставленных задач, сохранению здоровья и увеличению профессионального долголетия специалистов экстремальных видов деятельности, в том числе сотрудников МЧС России²⁴.

²³ Концепция развития робототехнических комплексов (систем) специального назначения в системе МЧС России до 2030 года, утверждена решением Коллегии МЧС России от 10 августа 2016 №16/III

²⁴ Методические рекомендации «Методы оценки и повышения функциональных резервов организма у специалистов МЧС России»

Полученные результаты психологического и психофизиологического тестирования пожарных с различным стажем работы в сравнении с группой контроля представлены в таблице 42.

Таблица 42 - Показатели внимания, нейродинамических свойств центральной нервной системы и познавательных психических процессов в зависимости от характера выполняемых профессиональных задач и стажа работы по специальности, $M \pm \sigma$

Тест/ Батарея тестов	Показатель/ Субтест	Основная группа		Контрольная группа	
		1 год	Более 5 лет	1 год	Более 5 лет
Исследование свойств внимания					
Корректирующая проба с кольцами Ландольта	Скорость переработки зрительной информации, Q, бит/с	1,64±0,12	1,34±0,16* [#]	1,58±0,14	1,52±0,13
Методика Мюнстерберга	Избирательность внимания, балл	21,2±1,7	18,1±0,8* [#]	20,7±2,1	19,3±1,2
Таблицы Шульце	Эффективность работы (ЭР), с	43,8±3,1	47,2±2,4 [#]	45,2±2,3	46,8±1,7
	Психическая устойчивость (ПУ)	0,7±0,1	0,9±0,2 [#]	0,8±0,1	0,9±0,1
Исследование нейродинамических свойств центральной нервной системы					
РДО	Количество точных реакций	14,5±1,4	11,8±1,8* [#]	14,1±1,3	13,7±1,5
	Количество опережающих реакций	8,2±0,4	7,2±0,7* [#]	8,7±0,3	9,8±0,6
	Количество запаздывающих реакций	8,1±0,3	11,4±1,4* [#]	8,1±0,9	7,1±0,4
	Длительность опережающих реакций, мс	837,2 ±46,3	752,3 ±74,5* [#]	861,5 ±87,6	946,5 ±72,4
	Длительность запаздывающих реакций, мс	819,3 ±39,1	1192,3 ±114,98* [#]	841,7 ±82,2	715,7 ±51,3
ПЗМР	Скорость сенсомоторной реакции, мс	217,5 ±9,2	251,4 ±11,4* [#]	216,7 ±8,5	218,3 ±9,7
Исследование познавательных психических процессов					
КР 3-85	Аналогии	27,2±1,4	23,7±1,6* [#]	26,9±1,2	27,4±1,5
	Числовые ряды	25,9±0,9	22,5±2,2* [#]	24,8±1,4	24,1±1,9
	Зрительная память	27,4±1,6	24,2±1,2* [#]	26,9±0,8	27,1±1,3
	Образное мышление	25,9±1,3	27,9±1,2	25,3±1,6	23,5±1,6
	Арифметический счет	23,8±1,6	16,9±1,2* [#]	24,1±1,8	23,3±1,5
	Вербальная память	27,7±0,9	26,2±1,2	27,5±0,8	26,7±1,3
	Установление закономерностей	28,2±1,4	23,5±1,7* [#]	27,9±1,6	27,1±1,5

*Различия относительно аналогичной по стажу контрольной группы, $p < 0,05$; [#]Различия относительно основной группы со стажем до 1 года, $p < 0,05$.

Результаты исследования, представленные в таблице 42, показали, что пожарные, выполняющие профессиональные задачи по пожаротушению, при стаже работы более 5 лет демонстрировали достоверно более низкие показатели внимания по интерпретации всех используемых методик относительно основной группы со стажем работы до одного года. В отношении аналогичной по стажу группы контроля отмечались достоверно более низкие показатели только по результатам методики Мюнстерберга и корректурной пробы с кольцами Ландольта.

Результаты сравнительной оценки нейродинамических свойств центральной нервной системы свидетельствуют, что у пожарных со стажем работы более 5 лет достоверно более низкие показатели реакции на движущийся объект и более высокие показатели латентных периодов простой зрительно-моторной реакции как в отношении аналогичной по стажу контрольной группы, так и относительно основной группы со стажем работы до одного года.

Показатели методик «Аналогии», «Числовые ряды», «Зрительная память», «Арифметический счет» и «Установление закономерностей» в основной группе со стажем более 5 лет определялись достоверно более низкими как в отношении аналогичной по стажу группы контроля, так и относительно основной группы со стажем работы до одного года.

Таким образом, анализ результатов первого этапа исследования, представленных в таблице 42, свидетельствует о напряжении функциональных систем организма при длительной работе по специальности, что проявляется снижением функций познавательных психических процессов, нейродинамических свойств центральной системы, объема, концентрации и устойчивости внимания.

Основной задачей второго этапа исследования являлось определение генетических признаков поддержания высоких кондиций когнитивных

функций и нейродинамических свойств центральной нервной системы на фоне профессиональных нагрузок при пожаротушении.

Распространенность генотипов рассматриваемых пяти кандидатных генов в группах сравнения представлена в таблице 43.

Таблица 43 - Распространенность генотипов генов 5HTT, 5HT2A, COMT, DRD1 и DRD2 в группах сравнения

Группы		5HTT			5HT2A			COMT			DRD2			DRD1		
		S/S	L/S	L/L	C/C	C/T	T/T	Val/Val	Val/Met	Met/Met	Lys/Lys	Glu/Lys	Glu/Glu	C/C	C/T	T/T
Основная, n=234	%	45	30	25	20	30	50	25	55	20	35	40	25	45	35	20
	n	105	70	59	47	70	117	59	128	47	82	93	59	105	82	47
Контрольная, n=219	%	40	35	25	25	30	45	30	45	25	55	25	20	60	25	15
	n	88	76	55	55	66	98	66	98	55	120	55	44	132	55	32

Данные, полученные рядом авторов, свидетельствуют о важной роли метаболизма серотонина в регуляции эмоциональных реакций человека (Карапетян Л. В., 2019; Tommasi Marco et al., 2021). Расположенный в гене SLC6A4, ген 5-HTTLPR или 5HTT (serotonin-transporter-linked polymorphic region) кодирует белок-переносчик серотонина (Игнатова Ю. П. и др., 2019; Чермянин С. В. и др., 2006).

Полиморфизм гена транспортера серотонина, выраженный тандемными повторами (VNTR) в промоторном регионе гена характеризуется повторяющимися последовательностями, короткий аллель S несет 14 повторов, а длинный L-аллель 16 повторов. Короткий аллель (S) ассоциирован с меньшей степенью транскрипции, что сопровождается более низкой экспрессией белка транспортера серотонина на пресинаптической мембране, чем при длинном (L).

Некоторые источники свидетельствуют, что при экстремальных физических нагрузках носители аллеля S характеризуются лучшей подвижностью нервных процессов, но при этом устойчивость нейродинамических свойств центральной нервной системы у них ниже, чем у

носителей аллеля L. Гомозиготные носители аллеля S в большей степени подвержены формированию посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), при этом они отличаются меньшим уровнем агрессии и тревожности, чем носители аллеля L (Murdoch J.D. et al., 2013).

Результаты анализа концентрации, объема и устойчивости внимания, представленные в таблице 44, свидетельствуют о более высоких значениях показателей в группе с генотипом 5НТТ L/L по интерпретации данных всех методик оценки внимания. При этом показатели концентрации, объема и устойчивости внимания по всем методикам были достоверно выше в группе контроля с аналогичным генотипом.

Таблица 44 - Показатели внимания, нейродинамических свойств центральной нервной системы и познавательных психических процессов в зависимости от характера выполняемых профессиональных задач и генотипов гена 5НТТ, M±σ

Тест/ Батарея тестов	Показатель/Субтест	Основная группа			Контрольная группа		
		S/S	L/S	L/L	S/S	L/S	L/L
1	2	3	4	5	6	7	8
Исследование свойств внимания							
Корректирующая проба с кольцами Ландольта	Скорость переработки зрительной информации, Q, бит/с	1,16 ±0,14	1,32 ±0,13	1,45 ±0,17*#	1,41 ±0,16	1,53 ±0,14	1,62 ±0,21
Методика Мюнстерберга	Избирательность внимания, балл	16,3 ±1,8	18,2 ±1,2	22,4 ±1,5*#	17,3 ±1,6	19,8 ±1,4	24,5 ±1,5*
Таблицы Шульце	Эффективность работы (ЭР), с	48,1 ±2,7	45,9 ±1,6	42,6± 2,4*#	41,3 ±2,1	37,6 ±2,8	35,3 ±2,7
	Психическая устойчивость (ПУ)	0,9 ±0,2	0,9 ±0,1	0,8 ±0,1	0,7 ±0,1	0,7 ±0,1	0,6 ±0,1
Исследование нейродинамических свойств центральной нервной системы							
РДО	Количество точных реакций	8,4 ±0,3	8,7 ±0,3*	13,8 ±0,4*#	11,4 ±0,7	12,9 ±0,5*	15,2 ±0,6*
	Количество опережающих реакций	8,4 ±0,4#	7,3 ±0,7*#	7,9 ±0,3*#	9,1 ±0,6	8,2 ±0,4*	8,2 ±0,4*
	Количество запаздывающих реакций	16,2 ±0,7#	15,6 ±0,3#	11,7 ±0,5*#	10,2 ±0,4	8,4 ±0,7*	8,3 ±0,5*
	Длительность опережающих реакций, мс	752,6 ±45,2#	748,4 ±62,5#	712,4 ±56,7*#	923,7 ±54,2	827,5 ±47,2	824,9 ±49,3*
	Длительность запаздывающих реакций, мс	1532,3 ±51,4#	1483,6 ±67,4#	1134,2 ±48,9*#	912,7 ±46,5	841,7 ±52,9	738,4 ±45,6
ПЗМР	Скорость сенсомоторной реакции, мс	262,5 ±9,3#	253,7 ±7,5#	248,7 ±7,2*#	224,6 ±9,7	219,5 ±7,6	216,5 ±8,6*

1	2	3	4	5	6	7	8
Исследование познавательных психических процессов							
КР 3-85	Аналогии	21,9 ±1,4	23,8 ±1,3	25,3 ±1,5*	25,2 ±1,4	25,4 ±1,3	28,1 ±1,5*
	Числовые ряды	21,2 ±1,2 [#]	22,7 ±1,3 [#]	24,2 ±1,4* [#]	23,8 ±0,9	25,2 ±1,3	26,9 ±2,5*
	Зрительная память	22,5 ±1,4 [#]	24,1 ±1,5	26,3 ±1,2*	25,8 ±1,7	26,7 ±1,2	28,5 ±1,4*
	Образное мышление	26,6 ±1,4	28,3 ±2,3	29,1 ±1,2	26,8 ±1,3	28,9 ±1,5	29,5 ±2,2*
	Арифметический счет	16,4 ±2,5 [#]	16,8 ±1,6 [#]	18,3 ±0,7* [#]	21,4 ±1,4	23,5 ±2,2	24,7 ±1,6
	Вербальная память	25,5 ±1,3	26,2 ±2,2	26,7 ±2,5	27,4 ±2,4	28,1 ±1,2	28,6 ±1,3
	Установление закономерностей	21,8 ±2,4 [#]	23,3 ±1,5* [#]	23,8 ±3,2* [#]	25,2 ±2,2	28,3 ±3,1	28,7 ±1,3*

* Различия относительно носителей генотипа 5HTT S/S, $p < 0,05$; [#] Различия относительно группы контроля с аналогичным генотипом, $p < 0,05$.

По интерпретации методик реакции на движущийся объект и простой зрительно-моторной реакции лучшая подвижность нервных процессов определялась в группах с генотипом 5HTT L/L, как в основной, так и в контрольной группе. В тоже время показатели нейродинамических свойств центральной нервной системы свидетельствуют о лучшей подвижности нервных процессов в контрольных группах относительно групп пожарных с аналогичными генотипами 5HTT.

Стоит отметить, что по анализу показателей нейродинамических свойств центральной нервной системы группы с генотипом 5HTT S/L заняли промежуточное место.

Результаты анализа познавательных психических процессов свидетельствуют, что у пожарных, носителей генотипа 5HTT L/L, показатели батареи тестов были достоверно выше (за исключением показателей методик «Образное мышление» и «Вербальная память») относительно пожарных, носителей генотипа 5HTT S/S. Показатели методик «Арифметический счет», «Установление закономерностей» и «Числовые ряды» у пожарных были достоверно ниже, чем в контрольных группах с аналогичными генотипами.

Расположенный на 13-ой хромосоме, ген 5HT2A (5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A) кодирует рецептор серотонина 2A, участвующий в

контроле терморегуляции, циркадных ритмов, деятельности кардио-васкулярной системы и регуляции механизмов мышечных сокращений.

Наиболее изучен полиморфизм T102C, представленный однонуклеотидной заменой (SNP) T/C в положении 102. По мнению ряда авторов, полиморфизм C102T является наиболее значимым для исследования в связи с ассоциацией аллеля 5HT2A T с повышенной экспрессией гена, что проявляется повышенной агрессией, высокой утомляемостью при физических нагрузках, в тоже время некоторые авторы считают, что аллель 5HT2A T ассоциирован с лучшей продуктивностью кратковременной памяти (Sigmund J.C. et al., 2008).

Таблица 45 - Показатели внимания, нейродинамических свойств центральной нервной системы и познавательных психических процессов в зависимости от характера выполняемых профессиональных задач и генотипов гена 5HT2A,

M±σ

Тест/ Батарейка тестов	Показатель/Субтест	Основная группа			Контрольная группа		
		C/C	C/T	T/T	C/C	C/T	T/T
1	2	3	4	5	6	7	8
Исследование свойств внимания							
Корректирующая проба с кольцами Ландольта	Скорость переработки зрительной информации, Q, бит/с	1,42 ±0,21*#	1,33 ±0,17*#	1,21 ±0,17#	1,59 ±0,12*	1,52 ±0,19*	1,39 ±0,14
Методика Мюнстерберга	Избирательность внимания, балл	22,6 ±1,8*#	17,8 ±0,9*	15,9 ±1,4	25,2 ±1,6*	18,9 ±1,4*	16,9 ±1,7
Таблицы Шульце	Эффективность работы (ЭР), с	43,1 ±1,8*#	46,2 ±1,5#	47,9 ±2,1#	34,9 ±2,2*	38,1 ±3,1*	42,4 ±2,5
	Психическая устойчивость (ПУ)	0,8 ±0,1	0,8 ±0,1	0,9 ±0,2	0,7 ±0,1	0,7 ±0,1	0,8 ±0,2
Исследование нейродинамических свойств центральной нервной системы							
РДО	Количество точных реакций	12,1 ±0,5*	10,5 ±0,3*	9,1 ±0,4	15,1 ±0,4	13,4 ±0,5	10,9 ±0,7
	Количество опережающих реакций	7,2 ±0,3*	7,6 ±0,8*	8,2 ±0,4	7,4 ±0,5	8,7 ±0,7	12,8 ±0,4
	Количество запаздывающих реакций	12,9 ±0,3*	13,2 ±0,6*	7,8 ±0,8#	7,6 ±0,4	8,2 ±0,6	8,9 ±0,7
	Длительность опережающих реакций, мс	727,3 ±51,5*	751,3 ±54,3*	794,5 ±62,2	757,4 ±57,4	851,3 ±64,2	1146,2 ±71,3
	Длительность запаздывающих реакций, мс	1037,4 ±73,2*	1362,7 ±68,6*	821,3 ±71,4	779,3 ±57,3	824,5 ±74,6	897,6 ±52,8

1	2	3	4	5	6	7	8
ПЗМР	Скорость сенсомоторной реакции, мс	247,5 ±8,7*	252,9 ±9,2*	254,3 ±11,5	226,7 ±9,7	221,8 ±9,6*	217,9 ±12,4
Исследование познавательных психических процессов							
КР 3-85	Аналогии	26,7 ±1,5* [#]	23,9 ±1,2* [#]	21,7 ±1,4 [#]	27,3 ±1,5*	26,1 ±1,5	24,5 ±1,4
	Числовые ряды	24,2 ±0,3* [#]	22,6 ±0,5* [#]	21,5 ±0,7 [#]	27,4 ±0,7*	25,7 ±0,3	24,2 ±0,3
	Зрительная память	26,2 ±0,3*	24,2 ±0,2	23,8 ±0,3	27,2 ±0,5*	27,1 ±0,4	24,5 ±0,3
	Образное мышление	29,4 ±0,2	28,2 ±0,5	25,9 ±0,3	29,1 ±0,3*	28,7 ±0,5	26,8 ±0,6
	Арифметический счет	18,4 ±0,5* [#]	17,4 ±0,4 [#]	16,2 ±0,7 [#]	24,8 ±0,5*	22,3 ±0,6	19,7 ±0,3
	Вербальная память	26,8 ±0,5*	25,4 ±0,2	24,3 ±0,4	28,2 ±0,4*	27,6 ±0,5	25,9 ±0,4
	Установление закономерностей	25,6 ±0,2* [#]	25,2 ±0,4* [#]	21,2 ±0,5 [#]	28,7 ±0,4*	27,3 ±0,7	24,2 ±0,5

* Различия относительно носителей генотипа 5HT2A Т/Т, $p < 0,05$; [#] Различия относительно группы контроля с аналогичным генотипом, $p < 0,05$.

Представленные в таблице 45 результаты анализа концентрации, объема и устойчивости внимания свидетельствуют о более высоких показателях в группе с генотипом 5HT2A С/С по интерпретации данных всех методик оценки внимания. При этом показатели концентрации, объема и устойчивости внимания по всем методикам были достоверно выше в группе контроля с аналогичными генотипами.

По интерпретации методик реакции на движущийся объект и простой зрительно-моторной реакции лучшая подвижность нервных процессов определялась в основных группах с генотипами С/С и С/Т 5HT2A. В тоже время показатели нейродинамических свойств центральной нервной системы свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в подвижности нервных процессов в контрольных группах относительно групп пожарных с аналогичными генотипами гена 5HT2A.

Результаты анализа познавательных психических процессов свидетельствуют, что у пожарных носителей генотипа 5HT2A С/С показатели батареи тестов были достоверно выше (за исключением показателей методики «Образное мышление») относительно пожарных носителей генотипа 5HT2A Т/Т. Показатели методик «Аналогии», «Арифметический счет», «Установление

закономерностей» и «Числовые ряды» у пожарных были достоверно ниже, чем в контрольных группах с аналогичными генотипами.

Расположенный на 22-й хромосоме в локусе q11 ген COMT (catechol-O-methyltransferase) кодирует катехол-о-метилтрансферазу - цитоплазматический фермент, участвующий в распаде моноаминов головного мозга (Hosák L., 2007).

В литературных источниках отмечается, что некоторые полиморфизмы связаны с нарушениями регуляции дофаминергической системы мозга, формирования когнитивной дисфункции и ряда психических заболеваний. Известно более чем 134 SNP полиморфизмов гена COMT. Большинство этих полиморфизмов находятся в интронах, поэтому не проявляются фенотипически, из-за чего мало изучены. Наиболее изучен полиморфизм rs4680, который связан с заменой валина на метионин в аминокислотной последовательности белка в положении 158 мембраносвязанной COMT (Val158Met) (Ronkainen P. et al., 2008). Результаты свидетельствуют о снижении активности фермента у носителей аллеля Met, что приводит к повышению концентрации дофамина в префронтальной коре (Кибитов А.О., 2013). Частота встречаемости аллеля Met для популяции европейской части России составляет 52%. По мнению ряда авторов, аллель Val ассоциирован с высокой стрессоустойчивостью, в то время как носители аллеля Met демонстрируют лучшие показатели в решении когнитивных задач при спокойной обстановке (Ronkainen P. et al., 2008). Другие авторы отмечают, что при влиянии физических нагрузок и стрессогенных факторов, наоборот, носители генотипа Val/Val демонстрируют большую когнитивную гибкость при неизменной рабочей памяти (Francesco P. et al., 2008).

По интерпретации данных всех методик оценки внимания, представленных в таблице 46, результаты анализа концентрации, объема и устойчивости внимания свидетельствуют, что в группах с генотипом COMT Val/Val показатели достоверно более высокие, чем у носителей генотипа COMT Met/Met. При этом показатели концентрации, объема и устойчивости внимания по всем методикам были достоверно выше в группе контроля с аналогичным

генотипом. Эти данные демонстрируют высокую степень стрессированности у пожарных, профессиональная деятельность которых связана с пожаротушением.

Таблица 46 - Показатели внимания, нейродинамических свойств центральной нервной системы и познавательных психических процессов в зависимости от характера выполняемых профессиональных задач и генотипов гена COMT, $M \pm \sigma$

Тест/ Батарея тестов	Показатель/ Субтест	Основная группа			Контрольная группа		
		Met/Met	Val/Met	Val/Val	Met/Met	Val/Met	Val/Val
1	2	3	4	5	6	7	8
Исследование свойств внимания							
Корректирующая проба с кольцами Ландольта	Скорость переработки зрительной информации, Q, бит/с	1,17 $\pm 0,16^{\#}$	1,37 $\pm 0,21^{*\#}$	1,39 $\pm 0,28^{*\#}$	1,41 $\pm 0,21$	1,54 $\pm 0,18^*$	1,55 $\pm 0,19^*$
Методика Мюнстерберга	Избирательность внимания, балл	15,3 $\pm 1,8$	19,4 $\pm 1,3^{*\#}$	21,2 $\pm 0,9^{*\#}$	17,6 $\pm 1,5$	23,2 $\pm 1,3^*$	24,6 $\pm 1,7^*$
Таблицы Шульте	Эффективность работы (ЭР), с	47,6 $\pm 1,5^{\#}$	47,1 $\pm 1,4^{\#}$	42,6 $\pm 1,8^{*\#}$	41,9 $\pm 2,3$	41,2 $\pm 2,7$	35,7 $\pm 1,8^*$
	Психическая устойчивость (ПУ)	0,9 $\pm 0,1$	0,9 $\pm 0,1$	0,8 $\pm 0,2$	0,8 $\pm 0,1$	0,8 $\pm 0,1$	0,7 $\pm 0,1$
Исследование нейродинамических свойств центральной нервной системы							
РДО	Количество точных реакций	10,2 $\pm 0,3$	10,8 $\pm 0,5$	12,4 $\pm 0,7^{\#}$	11,3 $\pm 0,7$	14,2 $\pm 0,6^*$	14,8 $\pm 0,4^*$
	Количество опережающих реакций	7,3 $\pm 0,5$	7,1 $\pm 0,8$	7,6 $\pm 0,4$	8,7 $\pm 0,3$	7,2 $\pm 0,6$	6,9 $\pm 0,7^*$
	Количество запаздывающих реакций	12,7 $\pm 0,5$	11,6 $\pm 0,4$	10,4 $\pm 0,5$	11,5 $\pm 0,8$	9,2 $\pm 0,4$	10,3 $\pm 0,5^*$
Исследование нейродинамических свойств центральной нервной системы							
РДО	Длительность опережающих реакций, мс	735,4 $\pm 62,7$	715,7 $\pm 51,7^*$	782,3 $\pm 56,3^*$	878,5 $\pm 64,3$	732,1 $\pm 61,4$	712,2 $\pm 58,6^*$
	Длительность запаздывающих реакций, мс	1254,3 $\pm 53,2$	1162,7 $\pm 61,4^*$	1051,6 $\pm 59,7^*$	1145,3 $\pm 64,7$	932,6 $\pm 63,2$	982,6 $\pm 52,5^*$
ПЗМР	Скорость сенсомоторной реакции, мс	249,8 $\pm 14,5^{\#}$	249,2 $\pm 12,3^{\#}$	245,5 $\pm 9,8^*$	231,7 $\pm 12,7$	225,3 $\pm 11,6$	221,4 $\pm 16,3^*$

1	2	3	4	5	6	7	8
Исследование познавательных психических процессов							
КР 3-85	Аналогии	22,8 ±1,5	24,2 ±1,4	24,5 ±1,6*	24,2 ±1,2	25,8 ±1,3	26,3 ±1,5*
	Числовые ряды	22,5 ±0,6	24,9 ±0,4	25,3 ±0,3*	23,7 ±0,6	26,1 ±0,5	26,8 ±0,3*
	Зрительная память	24,9 ±0,5	25,3 ±0,5	25,8 ±0,3	25,7 ±0,5	26,4 ±0,3	26,9 ±0,5
	Образное мышление	26,2 ±0,3 [#]	26,8 ±0,4	27,4 ±0,6	29,7 ±0,4	27,8 ±0,6	27,1 ±0,3
	Арифметический счет	15,3 ±0,5 [#]	18,6 ±0,2* [#]	19,4 ±0,6* [#]	17,2 ±0,4	25,3 ±0,6*	26,4 ±0,5*
	Вербальная память	22,3 ±0,5 [#]	25,8 ±0,5*	27,6 ±0,7*	29,1 ±0,5	27,6 ±0,3	26,7 ±0,7*
	Установление закономерностей	23,7 ±0,2 [#]	25,2 ±0,3	26,2 ±0,3*	27,8 ±0,6	26,1 ±0,7	25,8 ±0,2*

* Различия относительно носителей генотипа COMT Met/Met, $p < 0,05$; [#] Различия относительно группы контроля с аналогичным генотипом, $p < 0,05$.

Анализ показателей нейродинамических свойств центральной нервной системы у пожарных основной группы в зависимости от полиморфных вариантов гена COMT в сравнении с лицами контрольной группы, профессиональная деятельность которых не связана с каждодневным стрессом, свидетельствует о некотором снижении подвижности нервных процессов. Достоверные различия получены только по количеству точных реакций в методике РДО и по скорости сенсомоторной реакции в методике ПЗМР. Также на снижение подвижности нервных процессов влияет носительство генотипа COMT Met/Met. По интерпретации методик реакции на движущийся объект и простой зрительно-моторной реакции лучшая подвижность нервных процессов достоверно определялась в группе контроля с генотипом COMT Val/Val, среди пожарных достоверные отличия определялись только по длительности опережающих и запаздывающих реакций в методике РДО и скорости сенсомоторной реакции в методике ПЗМР.

Анализ данных, представленных в таблице 46, свидетельствует о ряде статистически достоверных отличий по показателям методик оценки познавательных психических процессов у обследуемых с различными генотипами COMT. У пожарных показатели познавательных психических

процессов были достоверно ниже или не имели достоверных различий относительно лиц с аналогичными генотипами из группы контроля. Среди пожарных в группах носителей генотипа COMT Met/Met определялись достоверно более низкие показатели относительно пожарных с генотипом COMT Val/Val (за исключением показателей методик «Зрительная память» и «Образное мышление»). В тоже время у лиц контрольной группы показатели познавательных психических процессов различались в зависимости от полиморфных вариантов гена COMT. Так, показатели методик «Установление закономерностей» и «Вербальная память» были достоверно выше у носителей гена COMT Met/Met. В тоже время показатели методик «Аналогии», «Числовые ряды» и «Арифметический счет» были достоверно выше у носителей генотипа COMT Val/Val.

Дофамин, гормон и нейромедиатор, обеспечивающий когнитивные функции, отвечающий за чувство удовлетворения, любви и привязанности, называют «молекулярным пряником» из-за его связи с формированием целенаправленного поведения.

Дофаминовые рецепторы разделяют на 5 главных подтипов, к которым относятся D1, D2, D3, D4 и D5 рецепторы. Представленные 5 подтипов по фармакогенетическому механизму делят на D1-подобные, к которым относят D1 и D5 рецепторы, и D2-подобные (D2, D3, D4). Различие в механизмах обусловлено тем, что D1-подобные рецепторы активируют аденилатциклазу, а рецепторы группы D2, наоборот, ингибируют.

Расположенный на 5 хромосоме в локусе q35.1 ген DRD1 кодирует белок дофаминового рецептора подтипа D1, который стимулирует аденилатциклазу и киназы цАМФ (Karen M. Jiménez et al., 2018; Румянцева В.Д. и др., 2019). Наиболее изученным SNP полиморфизмом rs686 является замена С/Т. По мнению ряда авторов, хронический стресс способен уменьшать экспрессию D1-рецепторов, что может приводить к нарушениям нервно-эмоциональной регуляции и влиять на когнитивные способности за счёт снижения экспрессии ряда нейропластических факторов.

Некоторые авторы отмечают ассоциированные с поведенческими расстройствами мутации гена DRD1. По их мнению, существует взаимосвязь мутаций гена DRD1 и возникновением патологических аддикций, проявляющихся никотиновой, кокаиновой и алкогольной зависимостью, а также вовлечением в этиологию различных психоневрологических заболеваний (Karen M. Jiménez et al., 2018).

Есть мнение ряда авторов о связи мутаций гена DRD1 с регуляцией артериального давления и формированием атеросклероза (Krushkal J. et al., 1998; Yasunari K et al., 1999).

Таблица 47 - Показатели внимания, нейродинамических свойств центральной нервной системы и познавательных психических процессов в зависимости от характера выполняемых профессиональных задач и генотипов гена DRD1, M±σ

Тест/ Батарея тестов	Показатель/Субтест	Основная группа			Контрольная группа		
		С/С	С/Т	Т/Т	С/С	С/Т	Т/Т
1	2	3	4	5	6	7	8
Исследование свойств внимания							
Корректирующая проба с кольцами Ландольта	Скорость переработки зрительной информации, Q, бит/с	1,28 ±0,16 [#]	1,32 ±0,14 [#]	1,33 ±0,17 [#]	1,49 ±0,16	1,51 ±0,12	1,52 ±0,14
Методика Мюнстерберга	Избирательность внимания, балл	17,6 ±1,7 [#]	18,2 ±1,5 [#]	18,9 ±0,4 [#]	19,3 ±1,3	21,1 ±1,6	21,9 ±1,4
Таблицы Шульце	Эффективность работы (ЭР), с	46,3 ±1,3 [#]	45,4 ±1,7 [#]	44,2 ±1,4* [#]	40,3 ±2,6	39,7 ±2,4	38,7 ±1,5
	Психическая устойчивость (ПУ)	0,9 ±0,1	0,9 ±0,1	0,9 ±0,2	0,8 ±0,1	0,8 ±0,1	0,8 ±0,1
Исследование нейродинамических свойств центральной нервной системы							
РДО	Количество точных реакций	11,2 ±0,3	11,4 ±0,4 [#]	11,7 ±0,3 [#]	12,5 ±0,7	13,2 ±0,5	14,2 ±0,3
	Количество опережающих реакций	7,9 ±0,5 [#]	8,2 ±0,6 [#]	8,6 ±0,6 [#]	7,3 ±0,4	7,5 ±0,3	7,1 ±0,4
	Количество запаздывающих реакций	11,3 ±0,4	11,3 ±0,5 [#]	9,5 ±0,3	10,7 ±0,8	9,4 ±0,4	9,7 ±0,7
	Длительность опережающих реакций, мс	794,6 ±58,2	816,4 ±56,5 [#]	872,1 ±59,4 [#]	742,6 ±61,7	761,4 ±66,8	714,7 ±51,2
	Длительность запаздывающих реакций, мс	1136,5 ±58,4	1145,4 ±55,7 [#]	967,2 ±53,9	1048,4 ±52,4	936,2 ±61,8	979,5 ±63,5
ПЗМР	Скорость сенсомоторной реакции, мс	248,5 ±13,7 [#]	248,1 ±12,4 [#]	247,2 ±11,3 [#]	227,8 ±12,7	227,4 ±11,6	226,3 ±14,3

1	2	3	4	5	6	7	8
Исследование познавательных психических процессов							
КР 3-85	Аналогии	20,6 ±0,3 [#]	25,1 ±0,4* [#]	25,8 ±0,2* [#]	22,8 ±1,4	27,2 ±1,6*	27,9 ±1,8*
	Числовые ряды	23,2 ±1,3 [#]	24,3 ±1,4 [#]	24,8 ±1,2* [#]	25,9 ±0,6	26,2 ±0,7	26,4 ±0,5
	Зрительная память	21,4 ±0,3	26,2 ±0,5*	27,7 ±0,6*	21,3 ±0,3	28,4 ±0,4*	29,2 ±0,5*
	Образное мышление	23,9 ±0,5	29,3 ±0,2*	29,8 ±0,3*	23,1 ±0,4	29,6 ±0,3*	29,2 ±0,5*
	Арифметический счет	16,9 ±0,4	17,2 ±0,3* [#]	17,6 ±0,6* [#]	21,8 ±0,4	22,7 ±0,6	23,1 ±0,3
	Вербальная память	21,4 ±0,4	28,2 ±0,3*	28,6 ±0,4*	23,4 ±0,5	28,9 ±0,2*	29,2 ±0,7*
	Установление закономерностей	19,8 ±0,8	27,9 ±0,4*	28,3 ±0,5*	21,2 ±0,7	28,1 ±0,3*	29,1 ±0,5*

* Различия относительно носителей генотипа DRD1 C/C, $p < 0,05$; [#] Различия относительно группы контроля с аналогичным генотипом, $p < 0,05$.

Результаты анализа оценки внимания, представленные в таблице 47, свидетельствуют, что у пожарных показатели свойств внимания достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы с соответствующими генотипами. В тоже время изменений уровня внимания в зависимости от полиморфных вариантов гена DRD1 не наблюдается.

Результаты анализа подвижности нервных процессов свидетельствуют, что у пожарных показатели реакции на движущийся объект и простой зрительно-моторной реакции достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы с соответствующими генотипами. В тоже время изменений нейродинамических свойств центральной нервной системы в зависимости от полиморфных вариантов гена DRD1 не наблюдается.

Анализ познавательных психических процессов в зависимости от характера выполняемых профессиональных задач и полиморфных вариантов гена DRD1 свидетельствует о ряде статистически достоверных отличий по показателям методик оценки познавательных психических процессов у обследуемых с различными генотипами гена DRD1. У пожарных показатели методик «Аналогии», «Числовые ряды», «Арифметический счет» достоверно ниже относительно лиц с аналогичными генотипами из группы контроля. Среди пожарных в группах носителей генотипов DRD1 T/T и C/T определялись

достоверно более высокие показатели по всем методикам батареи тестов относительно пожарных с генотипом DRD1 C/C. Также у лиц контрольной группы показатели методик «Аналогии», «Зрительная память», «Образное мышление», «Вербальная память» и «Установление закономерностей» были достоверно выше у носителей генотипов DRD1 T/T и C/T.

Расположенный на 11-й хромосоме ген DRD2 кодирует и регулирует экспрессию белка дофаминового рецептора второго типа (D2-рецептор), который в сопряжении с G-белками ингибирует аденилатциклазу под воздействием дофамина и принимает участие в регуляции процессов синтеза и высвобождения дофамина. Его стимуляция приводит к торможению передачи нервного импульса в симпатических ганглиях, снижая выделение дофамина и норадреналина из симпатических окончаний. На регуляцию экспрессии гена DRD2 оказывает влияние ген ANKK1, локализующийся с ним рядом. Полиморфизм гена ANKK1 (TaqI A), в котором цитозин (C) заменяется на тимин (T) генетический маркер C2137T, в результате которого происходит замена аминокислоты глутамин на лизин (Glu713Lys) в позиции 713 аминокислотной последовательности белка ANKK1 (dopamine D2 receptor TaqIA C>T polymorphism), определяет плотность рецепторов дофамина второго типа в синаптической щели. Основной аллель гена ANKK1 с азотистым основанием C обозначается как A2 или по названию аминокислоты Glu, а измененный аллель T - как A1 или Lys. Результаты исследований ряда авторов свидетельствуют о снижении сродства рецепторов к дофамину у носителей Lys - аллеля, при этом плотность дофаминовых рецепторов D2 во всех участках полосатого тела снижается на 30%, что влияет на поведение человека при стрессовых ситуациях (Krushkal J. et al., 1998; Кибитов А.О. и др., 2019).

По интерпретации данных всех методик оценки внимания, представленных в таблице 48, результаты анализа свойств внимания свидетельствуют, что в группе с генотипом ANKK1 Glu/Glu показатели достоверно более высокие, чем у носителей генотипа Lys/Lys. При этом

оцениваемые показатели внимания по всем методикам были достоверно выше в группе контроля с аналогичным генотипом.

Таблица 48 - Показатели внимания, нейродинамических свойств центральной нервной системы и познавательных психических процессов в зависимости от характера выполняемых профессиональных задач и генотипов гена DRD2/ANKK1, $M \pm \sigma$

Тест/ Батарейка тестов	Показатель/ Субтест	Основная группа			Контрольная группа		
		Lys/Lys	Glu/Lys	Glu/Glu	Lys/Lys	Glu/Lys	Glu/Glu
1	2	3	4	5	6	7	8
Исследование свойств внимания							
Корректирующая проба с кольцами Ландольта	Скорость переработки зрительной информации, Q, бит/с	1,14 $\pm 0,12^{\#}$	1,19 $\pm 0,21^{*\#}$	1,51 $\pm 0,16^{*\#}$	1,38 $\pm 0,14$	1,41 $\pm 0,17$	1,59 $\pm 0,18^*$
Методика Мюнстерберга	Избирательность внимания, балл	14,8 $\pm 1,5$	15,4 $\pm 1,3$	22,5 $\pm 1,9^{*\#}$	16,4 $\pm 1,4$	17,9 $\pm 1,6$	26,2 $\pm 1,5$
Таблицы Шульце	Эффективность работы (ЭР), с	49,8 $\pm 1,7$	42,2 $\pm 1,8^{*\#}$	41,4 $\pm 1,5^{*\#}$	45,6 $\pm 1,9$	34,5 $\pm 2,4^*$	33,8 $\pm 1,7^*$
	Психическая устойчивость (ПУ)	0,9 $\pm 0,1$	0,7 $\pm 0,1$	0,7 $\pm 0,2$	0,8 $\pm 0,1$	0,7 $\pm 0,1$	0,7 $\pm 0,1$
Исследование нейродинамических свойств центральной нервной системы							
РДО	Количество точных реакций	9,1 $\pm 0,3^{\#}$	11,2 $\pm 0,3^{*\#}$	12,6 $\pm 0,4^{*\#}$	11,4 $\pm 0,6$	13,9 $\pm 0,8$	15,1 $\pm 0,5^*$
	Количество опережающих реакций	7,2 $\pm 0,6^{\#}$	7,6 $\pm 0,4^{*\#}$	7,4 $\pm 0,5^{*\#}$	9,1 $\pm 0,5$	8,2 $\pm 0,7^*$	7,2 $\pm 0,3^*$
	Количество запаздывающих реакций	14,3 $\pm 0,4^{\#}$	11,8 $\pm 0,5^{*\#}$	11,2 $\pm 0,4^{*\#}$	9,2 $\pm 0,3$	8,4 $\pm 0,8^*$	7,6 $\pm 0,4^*$
	Длительность опережающих реакций, мс	729,3 $\pm 57,6^{\#}$	768,5 $\pm 62,4^{*\#}$	739,2 $\pm 68,7^{*\#}$	916,3 $\pm 59,4$	831,4 $\pm 71,6^*$	726,3 $\pm 63,4^*$
	Длительность запаздывающих реакций, мс	1452,5 $\pm 67,8^{\#}$	1254,2 $\pm 71,5^{*\#}$	1132,7 $\pm 68,1^{*\#}$	921,3 $\pm 67,4$	856,1 $\pm 62,6^*$	768,2 $\pm 56,3^*$
ПЗМР	Скорость сенсомоторной реакции, мс	256,62 $\pm 8,7$	245,75 $\pm 14,3^{*\#}$	239,23 $\pm 12,5^{*\#}$	236,2 $\pm 11,2$	221,3 $\pm 14,5^*$	219,2 $\pm 12,6^*$
Исследование познавательных психических процессов							
КР 3-85	Аналогии	21,8 $\pm 1,2^{\#}$	25,2 $\pm 1,3^{*\#}$	25,7 $\pm 1,5^{*\#}$	23,2 $\pm 1,5$	27,1 $\pm 1,4^*$	27,6 $\pm 1,7$
	Числовые ряды	21,2 $\pm 0,2^{\#}$	24,1 $\pm 0,5^{*\#}$	24,7 $\pm 0,3^{*\#}$	23,2 $\pm 0,7$	26,8 $\pm 0,4^*$	27,3 $\pm 0,5$
	Зрительная память	23,6 $\pm 0,4$	27,4 $\pm 0,2^*$	27,8 $\pm 0,3^*$	23,2 $\pm 0,5$	28,1 $\pm 0,2^*$	28,3 $\pm 0,4$
	Образное мышление	26,1 $\pm 0,5$	28,4 $\pm 0,2^*$	29,3 $\pm 0,3^*$	26,4 $\pm 0,7$	28,7 $\pm 0,5^*$	29,3 $\pm 0,4$
	Арифметический счет	15,8 $\pm 0,3^{\#}$	18,1 $\pm 0,6^{*\#}$	18,9 $\pm 0,5^{*\#}$	18,9 $\pm 0,4$	23,8 $\pm 0,3^*$	25,2 $\pm 0,5^*$

1	2	3	4	5	6	7	8
	Вербальная память	24,2 ±0,2	25,7 ±0,4*	26,7 ±0,5*	25,2 ±0,3	27,6 ±0,5*	27,9 ±0,4
	Установление закономерностей	22,6 ±0,3	24,7 ±0,7*#	25,8 ±0,4*#	23,8 ±0,2	27,8 ±0,6*	28,3 ±0,4*

* Различия относительно носителей генотипа DRD2/ANKK1 Lys/Lys, $p < 0,05$; # Различия относительно группы контроля с аналогичным генотипом, $p < 0,05$.

По интерпретации методик реакции на движущийся объект и простой зрительно-моторной реакции лучшая подвижность нервных процессов также определялась в группах с генотипом ANKK1 Glu/Glu как среди пожарных, так и среди лиц контрольной группы. Носители генотипа Glu/Lys демонстрировали промежуточные значения. В тоже время показатели нейродинамических свойств центральной нервной системы свидетельствуют о лучшей подвижности нервных процессов в контрольных группах относительно групп пожарных с аналогичными генотипами ANKK1.

Анализ данных, полученных с помощью батареи тестов КР 3-85 показал, что в обеих основных группах с генотипами ANKK1 Glu/Glu и Glu/Lys показатели по всем методикам были достоверно выше, чем в группе с генотипом ANKK1 Lys/Lys. Показатели методик «Аналогии», «Числовые ряды», «Арифметический счет» и «Установление закономерностей» в группах пожарных достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы с аналогичными генотипами.

Для анализа влияния высокого уровня хронического стресса при выполнении задач по пожаротушению на умственную работоспособность в зависимости от полиморфизмов генов, отвечающих за моноаминовую регуляцию центральной нервной системы, обследуемых разделили на 2 подгруппы. Первую подгруппу из 106 человек (из них 54 пожарных и 52 человека контрольной группы) составили носители генотипов 5HTT L/L, 5HT2A C/C, COMT Val/Val, DRD1 T/T, DRD2/ANKK1 Glu/Glu, которые ассоциированы с высокой подвижностью нервных процессов. Вторую подгруппу из 117 человек (из них 60 пожарных и 57 лиц контрольной группы) составили носители генотипов 5HTT S/S, 5HT2A T/T, COMT Met/Met, DRD1

C/C, DRD2/ANKK1 Lys/Lys, ассоциированных с более низкой подвижностью нервных процессов. В данных подгруппах были проанализированы отдельные показатели по методикам оценки внимания (корректирующая проба Ландольта), нейродинамических свойств центральной нервной системы (РДО) и познавательных психических процессов (КР 3-85 «Числовые ряды» и «Арифметический счет») (табл. 49).

Таблица 49 – Показатели по методикам оценки внимания, нейродинамических свойств ЦНС и познавательных психических процессов в зависимости от характера выполняемых профессиональных задач и генотипов генов, $M \pm \sigma$

Тест	Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
		Подгруппа 2, n=60	Подгруппа 1, n=54	Подгруппа 2, n=57	Подгруппа 1, n=52
Корректирующая проба с кольцами Ландольта	Скорость переработки зрительной информации, Q, бит/с	1,12 $\pm 0,13^*$	1,54 $\pm 0,12^\#$	1,35 $\pm 0,14$	1,57 $\pm 0,14^\#$
РДО	Количество точных реакций	8,6 $\pm 0,3^*$	14,2 $\pm 0,8^\#$	12,1 $\pm 0,5$	15,3 $\pm 0,7^\#$
КР 3-85	Числовые ряды	20,4 $\pm 0,5^*$	25,4 $\pm 0,4^\#$	23,72 $\pm 0,6$	27,1 $\pm 0,4^\#$
	Арифметический счет	15,2 $\pm 0,6^*$	19,1 $\pm 0,5^\#$	17,8 $\pm 0,7$	26,2 $\pm 0,6^\#$

* Различия относительно носителей аналогичной подгруппы контрольной группы, $p < 0,05$; $^\#$ Различия относительно подгруппы 2 аналогичной группы, $p < 0,05$.

Результаты анализа отдельных показателей, представленные в таблице 49, свидетельствуют, что анализируемые показатели внимания, нейродинамических свойств центральной нервной системы и уровня логического математического мышления в подгруппе 1 основной группы с генотипами генов регуляторов моноаминовой системы головного мозга, ассоциированных с высокими адаптационными возможностями к долговременному воздействию вредных факторов профессиональной деятельности, достоверно выше результатов, полученных во второй подгруппе основной группы, а также показывают отсутствие достоверных различий относительно лиц с аналогичными генотипами из группы контроля. В тоже время показатели оперативной и кратковременной памяти при исследовании функций логического мышления с помощью методики «Арифметический счет»

в подгруппе 1 основной группы были достоверно ниже, чем в контрольной группе с аналогичными генотипами. Также необходимо отметить, что по всем проанализированным показателям в подгруппе 2 основной группы отмечены достоверные различия относительно носителей аналогичных генотипов контрольной группы.

Таким образом, результаты, полученные с помощью молекулярно-генетического анализа для носителей различных генотипов 5 кандидатных генов показывают, что пожарные, носители генотипов 5HTT L/L, 5HT2A C/C, COMT Val/Val, DRD2/ANKK1 Glu/Glu отличаются достоверно более высокими показателями внимания, чем пожарные, носители генотипов 5HTT S/S, 5HT2A T/T, COMT Met/Met, DRD2/ANKK1 Lis/Lis. При этом в группе контроля с аналогичным генотипом показатели внимания по всем методикам были достоверно выше. Необходимо отметить, что изменений уровня внимания в зависимости от полиморфных вариантов гена DRD1 не наблюдалось.

По интерпретации методик РДО и ПЗМР лучшая подвижность нервных процессов определялась в основных группах носителей генотипов 5HTT L/L, DRD2/ANKK1 Glu/Glu, 5HT2A C/C и C/T, по отдельным показателям – в основных группах носителей генотипов COMT Val/Val. Изменений нейродинамических свойств центральной нервной системы в зависимости от полиморфных вариантов гена DRD1 не наблюдалось. В тоже время показатели нейродинамических свойств центральной нервной системы свидетельствовали о лучшей подвижности нервных процессов в контрольных группах относительно групп пожарных с аналогичными генотипами генов 5HTT, DRD2/ANKK1, DRD1, по отдельным показателям – гена COMT. Необходимо отметить отсутствие достоверных различий в подвижности нервных процессов в контрольных группах относительно групп пожарных с аналогичными генотипами гена 5HT2A.

Результаты анализа познавательных психических процессов свидетельствуют, что показатели батареи тестов КР 3-85 были достоверно выше по большинству проанализированных методик у пожарных, носителей

генотипов 5HTT L/L, 5HT2A C/C, DRD2/ANKK1 Glu/Glu и Glu/Lys, DRD1 T/T и C/T, COMT Val/Val. Показатели отдельных методик у пожарных были достоверно ниже, чем в контрольной группе с аналогичными генотипами (по отдельным субтестам).

ГЛАВА 6. СОЧЕТАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ТОКСИЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГОРЕНИЯ И ВРЕДНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ОРГАНИЗМ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ)

6.1 Оценка сочетанного воздействия высокой температуры и монооксида углерода на регуляцию физиологических систем организма

6.1.1 Изменение гомеостаза у крыс после сочетанного воздействия высокой температуры и монооксида углерода

Под влиянием высокой температуры окружающей среды в организме включаются экстренные адаптивные механизмы, представленные поведенческой реакцией, увеличением теплоотдачи и снижением теплопродукции, стрессом. Первые два механизма характеризуют стадию компенсации, направленную на сохранение температуры в пределах верхней границы нормального диапазона. На стадии компенсации нередко развивается тепловой неврастенический синдром, который характеризуется падением физической активности, вялостью, слабостью и апатией, сонливостью, гиподинамией, раздражительностью, головными болями. Третий механизм стрессовой реакции представляет стадию декомпенсации, характеризующуюся нарушением температурного гомеостаза организма. Декомпенсация характеризуется уменьшением потоотделения, нарастанием гипогидратации, изменением реологических свойств крови, нарастанием ацидоза, потерей ионов, в том числе Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , Na^+ , Mg^{2+} и появлением белков теплового шока (Литвицкий П., 2010). Основные звенья патогенеза при хроническом перегревании определяются сложными вегетативно-эндокринными нарушениями и проявляются в нарушениях водно-электролитного баланса и метаболизма с образованием токсичных продуктов. Ключевым звеном патогенеза является увеличение концентрации в плазме крови молекул средней

массы, представленных олигосахаридами, полиаминами, пептидами, нуклеотидами и нуклеопротеинами. Образование в плазме крови продуктов тепловой денатурации белков, нарастание гипохлоремии и недоокисленных субстратов тканевого дыхания приводят к увеличению метаболического ацидоза и снижению ферментативной активности дыхательной цепи. Под влиянием афферентации с терморцепторов и повышения концентрации токсических продуктов неполного метаболизма происходит угнетение нервной системы во всех отделах и превалирование тормозных процессов, обусловленное на фоне активации перекисного окисления липидов значительным повышением концентрации диеновых конъюгатов и гидроперекисей липидов в мозговой, легочной и мышечной тканях. Эти процессы, в свою очередь, приводят к угнетению функции дыхания и кровообращения (Литвицкий П., 2010). Длительная гипертермия сопровождается снижением биосинтеза белка, увеличением его катаболизма, что приводит к ферментативной недостаточности, замыкая порочный круг патогенеза. Однако, данные о содержании белка в крови у пожарных непосредственно после пожаротушения свидетельствуют о гиперпротеинемии, которая кратковременна и необходима для поддержания эффективной онкотической всасывающей силы крови.

Таблица 50 - Показатели кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса у крыс после гипертермического воздействия в сравнении с фоновым периодом в динамике, М±σ

Показатель	Однократная						Продолжительная						Фон (контр оль)
	Гипертермия		СО		Гипертермия+СО		Гипертермия		СО		Гипертермия+СО		
	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	
рН крови, ед.	6,56 ±0,14*	7,24 ±0,11^	7,12 ±0,14	7,29 ±0,16^	6,32 ±0,11* ^{&}	7,16 ±0,21^	6,32 ±0,17*	7,61 ±0,12 [#] ^	6,94 ±0,18*	7,09 ±0,05 [#] * ^{&}	6,12 ±0,13 [#] * ^{&}	6,92 ±0,09 [#] * ^{&}	7,32 ±0,16
Натрий, ммоль/л	151,5 ±3,7*	143,5 ±5,5^	156,7 ±7,5*	145,2 ±6,9^	162,4 ±11,8*	141,5 ±9,5^	132,5 ±5,8 [#] *	138,5 ±8,7 [#] ^	153,8 ±4,2*	151,4 ±9,3 [#] *	129,7 ±8,1 [#] *	133,5 ±12,2 [#] *	147,2 ±2,4
Калий, ммоль/л	5,7 ±0,5*	6,4 ±0,3^	5,6 ±0,2*	6,2 ±0,7^	5,1 ±0,3*	6,5 ±0,4*^	6,6 ±0,6 [#] *	6,5 ±0,4*	6,9 ±0,5 [#] *	6,4±07	7,1 ±0,3 [#] *	6,9 ±0,4 [#] *	6,1 ±0,3
Кальций, ммоль/л	2,8 ±0,2*	3,6 ±0,3^	3,9 ±0,2	3,7 ±0,2^	2,7 ±0,1*	3,5 ±0,3*^	2,9 ±0,2*	3,2 ±0,3*	4,3 ±0,2 [#] *	3,9 ±0,6^	4,6 ±0,2 [#] *	4,1 ±0,3 [#] ^	3,8 ±0,3
Магний, ммоль/л	1,4 ±0,1*	0,7 ±0,2^	0,5 ±0,1	0,6 ±0,1^	1,3 ±0,2*	0,9 ±0,2*^	1,5 ±0,2*	0,9 ±0,1*^	0,3 ±0,1 [#] *	0,6 ±0,2^	0,2 ±0,1 [#] *	0,3 ±0,1 [#] *	0,6 ±0,1
Хлориды, ммоль/л	87,4 ±2,5*	104,6 ±5,2*^	118,7 ±6,2	109,6 ±7,4^	121,5 ±11,2*	116,4 ±14,9^	79,6 ±7,8 [#] *	93,7 ±12,3 [#] ^	124,7 ±6,8 [#] *	117,5 ±12,3 [#] ^	132,6 ±9,7 [#] *	125,3 ±14,5 [#] ^	112,6 ±1,4
Бикарбонаты, ммоль/л	21,3 ±0,7*	24,2 ±0,5^	23,6 ±1,2*	25,4 ±0,9	19,6 ±2,6*	26,8 ±2,8^	19,8 ±1,2 [#] *	23,5 ±0,6*^	20,4 ±3,4 [#] *	21,6 ±2,8 [#] *	18,3 ±2,9*	19,5 ±3,7 [#] *	28,1 ±2,6
НСО ₃ , ммоль/л	1,8 ±1,3*	2,5 ±0,7^	1,9 ±0,8*	2,3 ±0,6^	1,5 ±0,8*	2,6 ±0,5^	1,7 ±1,4*	3,7 ±0,9 [#] ^	1,3 ±0,4 [#] *	2,1 ±0,6^	1,1 ±0,4 [#] *	1,9 ±0,6 [#] ^	2,3 ±0,5
рСО ₂ , мм.рт.ст.	31,2 ±1,9*	37,2 ±2,1^	32,5 ±3,1*	34,9 ±2,9	23,5 ±1,7*	28,1 ±2,4*^	33,4 ±2,3*	32,9 ±2,7 [#]	31,7 ±1,8*	33,2 ±2,6	25,4 ±2,4 [#] *	28,2 ±2,3 [#] ^	35,9 ±2,1
рО ₂ , мм.рт.ст.	35,7 ±1,4*	37,5 ±1,3*	24,7 ±2,1*	41,3 ±3,2*^	21,2 ±2,4*	36,8 ±2,8*^	12,2 ±1,2 [#] *	32,4 ±1,5 [#] ^	23,5 ±1,5*	32,8 ±3,6 [#] ^	11,7 ±1,7 [#] *	29,6 ±2,4 [#] ^	48,7 ±1,8
ВЕ, ммоль/л	12,2 ±0,5*	14,8 ±0,6^	12,5 ±0,9*	14,6 ±1,3	12,1 ±0,5*	14,5 ±1,3^	12,1 ±0,8*	13,6 ±0,7*	11,7 ±0,7*	12,2 ±0,8*	11,2 ±0,9 [#] *	11,9 ±0,6*	15,2 ±0,6
СО ₂ , ммоль/л	11,1 ±0,6*	13,1 ±0,7^	11,3 ±1,2*	12,4 ±1,3^	9,5 ±1,4*	12,4 ±0,7^	14,8 ±0,5 [#] *	13,6 ±0,4	8,9 ±0,5 [#] *	10,2 ±0,8 [#] ^	8,7 ±0,4 [#] *	9,1 ±0,6 [#] *	12,9 ±0,8

Примечание: * - различия по сравнению с фоновыми значениями (контроль), p<0,001; # - различия по сравнению с группами однократного аналогичного воздействия, p<0,001; & - различия по сравнению с значениями аналогичного изолированного гипертермического воздействия, p<0,001; ^ - различия по сравнению с результатами первых суток после аналогичного воздействия, p<0,001

Гемическая гипоксия, развивающаяся на фоне отравления монооксидом углерода, в первую очередь запускает реакцию системы, поддерживающей кислотно-основное состояние, для ответа на формирующийся ацидоз, в то же время при перегревании наиболее быстро возникает биологический отклик со стороны водно-электролитного баланса, как наиболее чувствительного к изменению и регуляции температуры теплокровных животных. Показатели водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния организма у крыс (табл. 50) после перенесенной как однократной, так и многократной гипертермии и отравления монооксидом углерода, достоверно изменялись относительно фоновых показателей (контроль). Так, например, содержание натрия повышалось, а кальция и хлоридов достоверно понижалось относительно фонового периода при однократном воздействии. Длительное воздействие характеризовалось снижением натрия как при изолированных, так и при комбинированных воздействиях вероятной причиной явилась декомпенсация и истощение буферной емкости крови. При этом для калия и магния были характерны противоположные изменения, их концентрации достоверно повышались относительно контроля. На вторые сутки после однократной гипертермии все проанализированные показатели восстанавливались до исходных значений. При этом у крыс, подвергавшихся многократной гипертермии, достоверные изменения содержания натрия, калия и хлоридов сохранялись и через сутки после окончания последнего сеанса гипертермии. В то же время при отравлении монооксидом углерода, сопровождающимся гипертермией, нарушения ионного состава крови не только были выражены в большей степени, чем в случаях изолированных гипертермии и отравления СО, но и сохранялись на вторые сутки после воздействия.

Парциальное давление углекислого газа при разовой гипертермии повышается, что свидетельствует о скомпенсированности метаболического ацидоза. Однако, при затравке крыс монооксидом углерода парциальное давление диоксида углерода у них снижается, что свидетельствует о

декомпенсированном метаболическом ацидозе, при этом в обоих случаях показатели на следующий день восстанавливаются. В тоже время при длительном экспонировании гипертермии и отравления монооксидом углерода картина нарушений более выражена, при этом показатели парциального давления углекислого газа не восстанавливаются на вторые сутки.

Показатели кислотно-основного состояния у крыс после перенесенной однократной и многократной гипертермии (табл. 51) также достоверно изменялись относительно контроля. Водородный показатель рН, сдвиг буферных оснований ВЕ, а также показатели бикарбонатов и сатурации, характеризующие буферные свойства крови, после однократной и многократной гипертермии достоверно снижались относительно фонового периода. При этом концентрация гидрокарбоната и парциальное давление диоксида углерода компенсаторно возрастали как после однократной, так и после многократной гипертермии, что свидетельствует как об угнетении дыхания, так и о нарастании некомпенсированного газового ацидоза. На вторые сутки после окончания гипертермического воздействия все проанализированные показатели возвращались к исходным величинам. Сочетанное воздействие монооксидом углерода и гипертермии характеризовалось более выраженными изменениями, а при длительном воздействии монооксида углерода в сочетании с высокой температурой буферные свойства крови не восстанавливались на вторые сутки и демонстрировали более стойкий комбинированный ацидоз.

Таким образом, сочетанное воздействие монооксида углерода и высокой температуры приводило к формированию более выраженных и более стойких изменений кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса у крыс в эксперименте.

Таблица 51 - Показатели биохимического анализа крови у крыс после гипертермического воздействия в сравнении с фоновым периодом в динамике, М±σ

Показатель	Однократная						Продолжительная						Фон (контроль)
	Гипертермия		СО		Гипертермия+СО		Гипертермия		СО		Гипертермия+СО		
	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	
Креатинин, мкмоль/л	44,2 ±0,3*	41,2 ±0,4^	42,5 ±1,2	38,2 ±0,7^	46,5 ±0,6*	40,5 ±1,3^	54,7 ±0,5*#	48,5 ±0,3*#^	48,4 ±1,4*#&	42,3 ±2,3*#&^	59,6 ±1,6*#&	55,3 ±2,4*#&^	39,5 ±0,2
Мочевина, ммоль/л	14,2 ±1,1*	8,6 ±0,5*^	12,3 ±1,3*	8,9 ±0,9^	16,3 ±1,5*&	9,1 ±0,8&^	17,8 ±0,6*#	12,4 ±0,3*#^	15,4 ±1,7*#	11,2 ±0,6*#^	21,3 ±1,3*#&	18,6 ±1,2*#&^	9,2 ±0,2
Аспаратаминотрансфераза (АСТ), Ед/л	74,2 ±1,3*	49,5 ±0,7^	64,3 ±2,3*&	49,8 ±3,1^	76,1 ±5,6*	50,2 ±3,2^	81,2 ±1,1*#	59,3 ±0,9*#^	78,4 ±0,9*#	57,3 ±1,4*#^	86,7 ±2,7*#&	62,4 ±3,5*#&^	51,4 ±1,6
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л	87,4 ±1,2*	68,9 ±4,7^	76,5 ±6,7*&	73,1 ±8,2	88,5 ±5,7*	71,2 ±14,5^	98,7 ±2,3*#	78,6 ±12,1*#^	89,5 ±13,8*#&	74,7 ±2,9&^	112,4 ±8,6*#&	83,5 ±7,3*#&^	72,3 ±1,7
Щелочная фосфатаза, Ед/л	171,4 ±3,9*	138,6 ±7,4*^	162,3 ±12,3*&	156,5 ±14,2&	172,4 ±8,7*	151,5 ±18,4*#&^	187,4 ±4,2*#	162,3 ±3,7*#^	179,3 ±9,4*#&	161,7 ±32,1^	194,5 ±17,5*#&	172,6 ±12,8*#&^	158,4 ±6,5
Холестерин, ммоль/л	3,1 ±0,4*	2,3 ±0,1*^	2,2 ±0,3&	1,9 ±0,2&	3,2 ±0,6*	2,1 ±0,5^	3,4 ±0,3*	2,7 ±0,2*#^	2,4 ±0,7*&	2,3 ±0,8*&	3,8 ±1,2*#&	3,1 ±0,5*#&^	1,8 ±0,1
Триглицериды, ммоль/л	0,64 ±0,02*	0,79 ±0,03*^	0,92 ±0,17*&	0,85 ±0,24&^	0,66 ±0,18*	0,82 ±0,09*^	0,58 ±0,02*#	0,72 ±0,05*#	0,97 ±0,21*#&	0,91 ±0,32*#&#	0,56 ±0,17*#	0,61 ±0,09*#&	0,86 ±0,12
Общий белок, г/л	34,3 ±2,2*	69,7 ±4,3^	65,3 ±7,3&	64,9 ±5,7*&	35,7 ±6,2*	68,2 ±4,8^	26,8 ±3,4*#	32,5 ±2,5*#^	34,7 ±4,2*#&	41,2 ±3,7*#&^	21,5 ±2,7*#&	32,2 ±3,4*#^	67,4 ±0,4
Альбумин, г/л	14,2 ±2,9*	31,2 ±3,8^	29,3 ±2,7&	27,9 ±2,5&	13,7 ±1,9*	26,4 ±2,4&^	12,8 ±1,4*	16,2 ±1,2*#^	18,9 ±1,6*#&	23,1 ±2,5*#&	11,2 ±1,4*&	14,8 ±1,7*#^	28,4 ±3,8
Глюкоза, ммоль/л	6,5 ±1,8*	9,2 ±0,6^	4,1 ±1,1*&	8,2 ±0,6&^	3,9 ±1,4*&	7,5 ±1,6*#&^	6,4 ±0,4*	7,4 ±0,3*#^	11,8 ±1,3*#&	9,6 ±0,8*#&	14,8 ±1,2*#&	11,5 ±0,9*#&^	8,9 ±1,9
Лактат, ммоль/л	3,9 ±0,4*	1,2 ±0,6^	4,2 ±0,9*	1,6 ±0,4*#&^	4,6 ±1,1*#&	1,4 ±0,3*^	4,2 ±0,3*	1,8 ±0,2*#^	5,7 ±0,5*#&	3,6 ±0,4*#&^	6,8 ±1,3*#&	5,1 ±0,8*#&^	0,9 ±0,1
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) общая, Ед/л	964,3 ±31,5*	407,9 ±24,2^	952,3 ±41,5*	421,5 ±38,7&^	972,4 ±52,4*	436,5 ±27,9&^	973,3 ±28,7*#	398,4 ±36,2*^	978,2 ±52,6*#	573,4 ±32,4*#&^	994,6 ±51,7*#&	682,5 ±42,3*#&^	418,6 ±19,8
Общий билирубин, мкмоль/л	43,7 ±3,4*	34,8 ±3,1^	41,2 ±5,3*	35,6 ±3,7^	45,2 ±4,9*^	36,2 ±3,8	52,6 ±4,2*#	29,8 ±2,6*#^	53,4 ±4,2*#	31,4 ±2,8^	64,2 ±3,9*#&	45,7 ±2,7*#&^	35,1 ±2,9

Примечание: * - различия по сравнению с фоновыми значениями (контроль), $p < 0,001$; # - различия по сравнению с группами однократного аналогичного воздействия, $p < 0,001$; & - различия по сравнению с значениями аналогичного изолированного гипертермического воздействия, $p < 0,001$; ^ - различия по сравнению с результатами первых суток после аналогичного воздействия, $p < 0,001$

Показатели биохимического анализа крови у крыс после перенесенных воздействий гипертермией и монооксидом углерода (как однократных, так и многократных) (табл. 51) достоверно изменялись относительно фонового периода. Показатели креатинина и мочевины, характеризующие уровень белкового обмена, достоверно повышались после однократных воздействий, но на следующие сутки возвращались до уровня исходных показателей. В тоже время у крыс при многократных воздействиях эти показатели достоверно повышались и оставались достоверно повышенными и через сутки. При этом при сочетанном длительном воздействии изменение показателей было более выраженным и не восстанавливались на вторые сутки. Также повышались показатели холестерина, лактата, общего билирубина, активность ферментов аспарагиновой, аланиновой трансаминазы, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, причем если через сутки после однократных температурных и гипоксических воздействий эти показатели снижались до исходных, то после многократных воздействий практически все показатели оставались повышенными. Уровень лактата при сочетанном длительном воздействии свидетельствовал о формировании лактатацидоза, что свидетельствует о декомпенсации при хроническом перегревании и гемической гипоксии. Данные изменения характерны для превалирования катаболических процессов. (Spirina L.V. et al., 2012; Генералова К.Р., Лапина Н.В., 2015; Ажикова А.К., 2016; Нестеров Ю.В., 2018; Чернущ В.Е. и др., 2018). В тоже время показатели триглицеридов, общего белка, альбуминов и глюкозы, наоборот, достоверно снижались, как после однократных, так и после многократных воздействий. При этом через сутки после окончания последнего сеанса многократной гипертермии и воздействии монооксидом углерода такие показатели как общий белок, альбумин и глюкоза оставались достоверно более низкими относительно фонового периода.

Характер изменения биохимических показателей свидетельствует о взаимном отягощении гипертермии и отравления монооксидом углерода.

Таблица 52 - Показатели клинического анализа крови у крыс после гипертермического воздействия в сравнении с фоновым периодом в динамике, М±σ

Показатель	Однократное						Продолжительное						Фон (контроль)
	Гипертермия		СО		Гипертермия+СО		Гипертермия		СО		Гипертермия+СО		
	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,5 ±0,9*	8,1 ±0,5^	8,2 ±0,7&	8,7 ±1,2&^	6,7 ±0,8*	8,9 ±1,6*^&	7,9 ±0,3*#	8,7 ±0,3#^	9,6 ±1,2*#&	8,9 ±0,7*#&^	6,4 ±0,8*#&	7,1 ±1,3*#&^	8,3 ±0,9
Гемоглобин, г/л	133,7 ±22,7*	251,8 ±25,6*^	231,4 ±23,7&	254,6 ±26,2*^	136,5 ±27,3*	257,4 ±22,1*^	125,6 ±25,3*#	184,9 ±21,3*#^	284,2 ±22,4*#&	291,3 ±18,5^	172,3 ±25,4*#&	184,7 ±26,7*#&^	228,2 ±2,6
Гематокрит, %	41,3 ±4,7*	39,2 ±4,2^	38,3 ±5,1	46,5 ±4,7*^&	43,4 ±4,5*	47,6 ±4,3*^&	49,1 ±5,4*#	41,2 ±4,9*^	49,3 ±5,2#	47,4 ±4,6*^&	28,5 ±2,7*#&	29,6 ±3,1*#&^	37,1 ±4,8
Лейкоциты, $10^9/л$	8,3 ±1,7*	6,3 ±1,8^	7,1 ±1,6*^&	6,7 ±2,1	8,4 ±2,1*	7,2 ±1,8*	8,7 ±1,8*#	6,9 ±2,3*#^	9,2 ±3,1*#&	8,6 ±2,4*#&	11,6 ±3,2*#&	9,7 ±2,9*#&	6,2 ±0,1
Лимфоциты, %	42,7 ±4,8*	56,4 ±4,4^	61,2 ±5,7&	57,4 ±4,9	63,1 ±5,8*^&	58,5 ±5,1^	31,4 ±6,2*#	34,3 ±5,3*#	79,2 ±6,2*#&	77,6 ±6,8*#&	86,5 ±7,4*#&	84,7 ±8,1*#&^	58,4 ±6,1
Моноциты, %	3,6 ±1,1*	5,2 ±1,2*^	6,1 ±1,3&	5,8 ±1,2&	5,2 ±0,6*^&	5,7 ±0,9&^	3,4 ±0,8*	4,5 ±0,3*#^	8,3 ±1,3*#&	8,1 ±0,7*#&	9,6 ±1,6*#&	9,2 ±1,3*#&	5,9 ±0,4
Палочкоядерные нейтрофилы, %	6,2 ±0,5*	2,4 ±0,3^	2,4 ±0,6&	3,1 ±0,8*^&	5,7 ±1,2*^&	3,6 ±0,5*^&	1,2 ±0,4*#	1,4 ±0,2*#	1,2 ±0,4*#	1,4 ±0,7*#	0,9 ±0,6*#&	1,1 ±0,4*#	2,2 ±0,6
Сегментоядерные нейтрофилы, %	9,6 ±0,3*	12,8 ±1,2*^	15,3 ±2,3&	12,4 ±3,6*	11,2 ±2,7*	13,5 ±1,9&	24,2 ±1,5*#	19,1 ±0,8*#	25,6 ±2,9*#	24,3 ±2,8*#&	27,2 ±3,1*#&	26,2 ±3,4*#&	16,5 ±1,4
Эозинофилы, %	1,4 ±0,1*	1,9 ±0,3^	1,3 ±0,4*	1,5 ±0,5*	1,1 ±0,3*	1,4 ±0,3*	1,2 ±0,1*	2,1 ±0,2	0,8 ±0,2*#&	1,2 ±0,4*^&	0,6 ±0,2*#&	0,9 ±0,4*#&	2,3 ±0,2
Базофилы, %	0,1 ±0,1	0,2 ±0,2	0,1 ±0,1	0	0,1±0,1	0	0,3 ±0,1*	0,3 ±0,2*	0	0	0	0	0,1 ±0,1
СОЭ, мм/ч	2,6 ±0,5*	1,9 ±0,3^	2,4 ±0,7*	2,1 ±0,5^	2,8 ±1,1*	2,5 ±0,8*^&	2,8 ±0,6*	2,1 ±0,3^	2,6 ±0,4*	2,4 ±0,6#	3,2 ±1,2*#&	2,9 ±0,9*^&	1,8 ±0,4

Примечание: * - различия по сравнению с фоновыми значениями (контроль), $p < 0,001$; # - различия по сравнению с группами однократного аналогичного воздействия, $p < 0,001$; & - различия по сравнению с значениями аналогичного изолированного гипертермического воздействия, $p < 0,001$; ^ - различия по сравнению с результатами первых суток после аналогичного воздействия, $p < 0,001$

Показатели клинического анализа крови у крыс (табл. 52), перенесших гипертермию и отравление монооксидом углерода, изменялись неравномерно и разнонаправлено в зависимости от того, было это многократное или однократное воздействие. Снижение количества эритроцитов отмечалось после однократной гипертермии, но на вторые сутки возвращалось к исходным позициям, такие же изменения были характерны и при сочетанном однократном воздействии, но при однократном воздействии монооксида углерода показатели количества эритроцитов достоверно не изменялись, а на вторые сутки демонстрировали незначительное увеличение, вероятно, это происходило при выходе эритроцитов в кровоток из депо: селезенки, печени и др. Концентрация гемоглобина достоверно снижалась как после однократной, так и после многократной гипертермии, при этом на вторые сутки после однократной гипертермии восстанавливался до фоновых уровней, после многократной – оставался достоверно более низким. В тоже время после многократных воздействий монооксида углерода у крыс регистрировался достоверное увеличение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов, но при многократном сочетанном воздействии наблюдалось, наоборот, снижение этих показателей, что наиболее вероятностью происходило за счет декомпенсации кроветворения в ответ на многократное сочетанное воздействие. Концентрация гемоглобина достоверно повышалась после однократной и многократной гипертермии, при этом на вторые сутки после многократной гипертермии оставалась достоверно более высокой. При однократном воздействии СО в первые сутки после воздействия гематокрит не изменялся, а на вторые сутки демонстрировал существенный подъем. Многократное изолированное воздействие СО характеризовалась увеличением гематокрита как в первые, так и на вторые сутки после воздействия. При продолжительном воздействии СО и гипертермии, наоборот, отмечалось уменьшение показателя, что также свидетельствует о декомпенсации при сочетанном воздействии. Количество лейкоцитов достоверно повышалось относительно фонового периода при

всех видах воздействия, в большей степени при многократном сочетанном, в основном за счёт нейтрофилов. Количество лимфоцитов и моноцитов достоверно снижалось при гипертермических воздействиях и, наоборот, повышалось при воздействии СО, как при однократном, так и при многократном. При сочетанном воздействии гипертермии и СО повышение количества лимфоцитов было более выражено. При многократных воздействиях лейкоцитарная формула приобретала сдвиг вправо, демонстрировала превалирование зрелых форм лейкоцитов, что может свидетельствовать о нарушении лимфопоэза. Скорость оседания эритроцитов достоверно повышалась в обеих группах и, спустя сутки после окончания гипертермического воздействия, практически возвращалась к исходным значениям. При многократном сочетанном воздействии температуры и монооксида углерода повышение значений скорости оседания эритроцитов было наиболее выражено и сохранялось на вторые сутки после окончания эксперимента. Эозинофилы при всех воздействиях (многократных и однократных) демонстрировали снижение показателей, более выраженное и более устойчивое при сочетанном многократном воздействии высокой температуры и монооксида углерода.

Показатели клеточного иммунитета у крыс (табл. 53) изменялись в зависимости от продолжительности гипертермии. Общее количество лимфоцитов снижалось после гипертермии, при этом после однократной гипотермии показатели на следующий день восстанавливались до уровня исходных, при многократной – оставались достоверно ниже фоновых значений.

Таблица 53 - Показатели клеточного звена иммунитета у крыс после гипертермического воздействия в сравнении с фоновым периодом в динамике, М±σ

Показатель	Однократная						Продолжительная						Фон (контроль)
	Гипертермия		СО		Гипертермия+СО		Гипертермия		СО		Гипертермия+СО		
	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	
Лимфоциты, %	42,7 ±3,6*	56,4 ±5,4*^	61,2 ±5,3	57,4 ±4,8*^	63,1 ±5,6	59,5 ±4,7	31,4 ±4,6*#	34,3 ±4,2*#	79,2 ±7,2*#	77,6 ±6,9*#	86,5 ±7,8*#	84,7 ±8,1*#	58,4 ±4,5
Лимфоциты, абс.	1708,3 ±84,6*	2256,4 ±72,3^	2572,3 ±126,3	2418,6 ±151,2*	2692,4 ±162,4	2423,7 ±171,5	1256,2± 116,5*#	1985,6 ±98,2*#^	2952,4 ±96,4*#	2882,3 ±126,4*#	3186,2 ±214,7*#	3123,5 ±225,8*#	2352,1 ±147,3
CD3, %	49,3 ±2,2*	72,3 ±2,5*^	61,2 ±5,4*	68,4 ±6,1*^	52,4 ±4,9*	53,6 ±5,1*	46,1 ±4,2*#	45,1 ±5,6*#	73,3 ±6,2*#	67,2 ±7,1*#^	75,2 ±7,4*#	69,2 ±6,8*#^	59,9 ±5,1
CD3, абс.	987,4 ±47,5*	1449,0 ±52,6*^	1238,3 ±78,5	1327,4 ±92,4*^	1027,8 ±87,5*	1083,5 ±62,9*	918,2 ±52,4*#	893,5 ±68,7*#	1563,2 ±54,7*#	1352,5 ±62,1*#^	1679,3 ±71,8*#	1394,2 ±62,4*#^	1211,8 ±53,8
CD4, %	27,5 ±1,3*	24,5 ±0,9*^	28,2 ±1,2	26,1 ±2,3*	27,9 ±1,6	26,9 ±1,4*	36,2 ±2,5*#	34,7 ±0,8*#	23,2 ±1,8*#	23,9 ±2,4*#	21,4 ±0,9*#	22,7 ±1,3*##	31,7 ±2,6
CD4, абс.	553,6 ±19,7*	492,3 ±18,4*^	612,1 ±24,5*	518,3 ±21,8*^	592,2 ±25,6*	587,3 ±27,1*	712,5 ±27,3*	694,3 ±21,2*#	469,3 ±32,1*#	482,7 ±23,1*#	427,2 ±24,5*#	446,3 ±26,8*#	642,4 ±22,8
CD8, %	17,8 ±1,5	16,2 ±1,2*	23,6 ±2,3*	22,8 ±1,8*	25,2 ±2,1*	23,5 ±2,4*	14,3 ±0,5*#	15,1 ±0,7*	31,4 ±1,2*#	31,2 ±2,4*#	33,7 ±3,1*#	32,8 ±3,2*#	19,6 ±1,3
CD8, абс.	372,4 ±21,3*	341,2 ±16,7*^	461,2 ±31,5*	452,4 ±25,3*	489,4 ±34,2*	472,3 ±28,7*	302,0 ±18,4*#	317,6 ±23,2*#^	621,4 ±27,6*#	618,3 ±34,2*#	653,1 ±37,6*#	628,3 ±29,5*#	412,3 ±19,8
ИРИ	1,5 ±0,2	1,5 ±0,2	1,3 ±0,3	1,1 ±0,2*^	1,2 ±0,4*	1,2 ±0,3*	2,5 ±0,1*#	2,2 ±0,2*#	0,7 ±0,1*#	0,9 ±0,1*#	0,6 ±0,1*#	0,7 ±0,1*#	1,6 ±0,1
CD20, %	14,8 ±1,5*	19,3 ±1,3*^	16,7 ±2,3	15,1 ±1,9*	14,5 ±1,7*	18,4 ±2,4*	23,8 ±1,1*#	21,4 ±0,8*	12,3 ±0,8*#	12,5 ±0,5*#	11,2 ±0,7*#	11,7 ±0,6*#	17,2 ±1,4
CD20, абс.	227,2 ±12,4*	292,4 ±15,6*^	251,4 ±21,6*	243,2 ±18,3*	241,4 ±17,5*	278,5 ±16,4*	378,5 ±19,8*#	332,3 ±16,9*#	195,3 ±12,7*#	197,4 ±14,9*#	179,3 ±14,2*#	187,4 ±13,8*#	264,7 ±21,3
CD16, %	7,2 ±0,8*	8,5 ±1,1*^	9,3 ±1,2*	9,6 ±2,1	8,1 ±1,4*	9,4 ±1,7^	8,3 ±1,4*#	8,5 ±0,9*	12,6 ±0,8*#	11,9 ±0,9*#	13,2 ±1,3*#	12,9 ±1,1*#	9,8 ±1,2
CD16, абс.	123,4 ±19,7*	146,8 ±18,4*	151,8 ±15,6*	166,3 ±17,2	131,4 ±16,9*	158,3 ±18,3*	141,2 ±11,8*#	147,4 ±12,4*	192,6 ±19,4*#	187,3 ±17,6*#	211,5 ±19,3*#	198,7 ±18,4*#	168,4 ±8,9
ФАН, %	34,5 ±1,2*	48,3 ±1,6*	54,8 ±3,2	52,3 ±4,1*	51,2 ±2,9*	53,6 ±3,7*	72,2 ±2,2*#	69,2 ±1,5*#	32,7 ±2,8*#	33,9 ±3,5*#	28,9 ±2,8*#	31,2 ±3,3*#	56,2 ±1,4

Примечание: * - различия по сравнению с фоновыми значениями (контроль), $p < 0,001$; # - различия по сравнению с группами однократного аналогичного воздействия, $p < 0,001$; & - различия по сравнению с значениями аналогичного изолированного гипертермического воздействия, $p < 0,001$; ^ - различия по сравнению с результатами первых суток после аналогичного воздействия, $p < 0,001$

Иммуннорегуляторный индекс достоверно не изменялся в обеих группах. В тоже время при однократном отравлении монооксидом углерода показатели общего количества лимфоцитов демонстрировали тенденцию к увеличению, а при многократном отравлении достоверно повышались относительно контрольной группы, за счет цитотоксических лимфоцитов CD8+, что также проявлялось снижением иммунорегуляторного индекса, рассчитываемого как отношение CD4+ клеток (Т-хелперов) к CD8+ клеткам. Это свидетельствует о формировании иммунодефицитного состояния, так как низкие показатели ИРИ свидетельствуют о дисфункции иммунокомпетентных клеток и чрезмерной регуляции со стороны Т-киллеров.

Обращает внимание изменение показателей системы иммунитета после воздействия однократной гипертермии, где выявлено снижение относительного и абсолютного количества иммунокомпетентных клеток. Через сутки после теплового воздействия относительное и абсолютное количество CD3+ Т-лимфоцитов и CD20+ В-лимфоцитов восстанавливалось и даже имело тенденцию к увеличению, хелперная фракция CD4+ - снижалась и оставалась достоверно измененной. При этом относительное и абсолютное содержание CD8+ CTL-лимфоцитов и CD16+ NK-лимфоцитов в течение первых суток после однократной гипертермии полностью не восстанавливалось. Вместе с тем, однократное воздействие монооксидом углерода не вызывало таких изменений регуляции иммунитета. Однако, в отличии от реакции на однократную гипертермию, после многократного воздействия отмечалось достоверное увеличение количества лимфоцитов хелперов CD4+ как в абсолютных значениях, так и в процентном соотношении, количество В-лимфоцитов возрастало, а далее снижалось как в абсолютных значениях, так и в процентном соотношении, при этом полученные значения оставались выше фоновых. Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) достоверно снижалась относительно контрольной

группы при всех видах длительного воздействия. В тоже время при отравлении монооксидом углерода в сочетании с гипертермией при многократном воздействии отмечалось стойкое и наиболее выраженное снижение количества лимфоцитов хелперной фракции, В-лимфоцитов и увеличение лимфоцитов киллеров, как CD8⁺ CTL-лимфоцитов и CD16⁺ NK-лимфоцитов, при этом изменения регуляции иммунитета не восстанавливались на вторые сутки после прекращения эксперимента.

Показатели гуморального иммунитета (табл. 54) демонстрировали достоверное повышение концентрации после длительной гипертермии, данная тенденция сохранялась и на вторые сутки после окончания воздействия. Аналогичные изменения наблюдались и относительно циркулирующих иммунных комплексов. После однократной гипертермии отмечалось достоверное снижение только концентрации IgG, на вторые сутки после окончания воздействия его концентрация возросла и достоверно превышала фоновые значения. Продукция иммуноглобулинов после отравления монооксидом углерода увеличивалась как при однократном, так и при многократном воздействии, при этом изменения после сочетанного воздействия высокой температурой и отравлением монооксидом углерода, были более выраженными и более устойчивыми, т.е. сохранялись на вторые сутки после прекращения воздействия.

Таблица 54 - Показатели гуморального иммунитета у крыс после гипертермического воздействия в сравнении с фоновым периодом в динамике, $M \pm \sigma$

Показатели	Однократная						Продолжительная						Фон
	Гипертермия		СО		Гипертермия+СО		Гипертермия		СО		Гипертермия+СО		
	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	
IgA, мкг/мл	392,2 ±31,5*	416,4 ±43,7*^	429,6 ±28,2&	438,6 ±126,7&	446,7 ±27,4* ^{&}	392,4 ±25,3* ^{&} ^	537,5 ±38,4*#	562,3 ±29,3*#	681,4 ±27,6*#&	672,5 ±29,4*#&^	718,2 ±31,4*#&	695,3 ±35,8*#&	435,6 ±21,6
IgM, мкг/мл	862,3 ±49,7	821,5 ±42,4*^	759,4 ±41,7&	796,3 ±46,3* ^{&} ^	812,3 ±54,2*	829,7 ±56,3* ^{&} ^	952,3 ±39,5*#	974,8 ±48,2*#^	963,5 ±51,5*#	971,7 ±57,9*#	1016,7 ±64,7*#&	985,3 ±59,5*#&	762,5 ±52,4
IgG, мкг/мл	4218,3 ±356,4*	5426,5 ±378,5	5289,4 ±292,6&	5779,6 ±328,3&	5462,5 ±348,1&	5721,4 ±312,6* ^{&}	7214,2 ±532,6*#	8546,4 ±429,2*#^	8231,4 ±482,5*#&	8192,8 ±536,7*#&	9137,3 ±618,1*#&	8915,3 ±574,2*#&	5312,3 ±284,3
ЦИК, у.е.	21,3 ±1,5	23,8 ±1,4*	23,5 ±2,3	24,8 ±1,8*	26,2 ±2,6* ^{&}	27,9 ±1,9&	28,6 ±2,1*#	29,3 ±1,9*#	32,1 ±2,7*#&	29,7 ±2,4*#	35,7 ±3,6*#&	37,8 ±4,1*#&	19,7 ±1,4

Примечание: * - различия по сравнению с фоновыми значениями (контроль), $p < 0,001$; # - различия по сравнению с группами однократного аналогичного воздействия, $p < 0,001$; & - различия по сравнению с значениями аналогичного изолированного гипертермического воздействия, $p < 0,001$; ^ - различия по сравнению с результатами первых суток после аналогичного воздействия, $p < 0,001$

6.1.2 Изменение поведенческой активности и физической работоспособности крыс после сочетанного воздействия высокой температуры и монооксида углерода

После гипертермического воздействия и отравления монооксидом углерода поведение животных анализировали с использованием тестов на двигательную и исследовательскую активность, тревожность, депрессивность и физическую выносливость.

Классической моделью исследования поведения животных является тест «Открытое поле», основанный на конфликте инстинктивного стремления к исследованию нового окружения и стремлением минимизировать возможную опасность с его стороны. Полученные результаты представлены в табл. 55.

Исследовательское поведение и двигательная активность в «Открытом поле» (табл. 55) достоверно изменялись относительно фоновых значений как после однократных, так и после длительных воздействий, изменения были наиболее выражены на фоне сочетанного воздействия гипертермии и монооксида углерода. При этом в структуре поведения крыс время исследования территории и норок снижалось, отмечалось общее снижение двигательной активности, снижение времени вертикальной активности, и, наоборот, достоверно увеличивалось время фризингов и стоек с упором, что свидетельствует о высоком уровне тревожности. На вторые сутки после однократных воздействий высокой температуры большинство показателей возвращались к исходным значениям. При длительных воздействиях практически все исследованные показатели были достоверно изменены относительно фоновых значений и в сравнении с группами однократного аналогичного воздействия как в первые сутки, так и на вторые сутки после окончания воздействия, что свидетельствует о нервно-эмоциональном напряжении у крыс.

Таблица 55 - Показатели исследований по методике «Открытое поле», М±σ

Показатель	Однократная						Продолжительная						Фон (контроль)
	Гипертермия		СО		Гипертермия+СО		Гипертермия		СО		Гипертермия+СО		
	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	
Двигательная активность, количество	141,6 ±12,7*	154,5 ±9,4	121,3 ±11,7* ^{&}	142,4 ±13,8* ^{&}	118,2 ±12,2* ^{&}	145,4 ±14,7*	131,3 ±11,4* [#]	132,6 ±11,8* [#]	112,5 ±11,8* [#]	119,3 ±14,7* [#]	74,5 ±9,7* [#]	92,6 ±1,1* [#]	159,7 ±12,3
Двигательная активность, с	31,7 ±12,3*	56,7 ±11,1	28,7 ±4,5*	36,2 ±5,1* ^{&}	26,9 ±4,9* ^{&}	35,4 ±4,2* ^{&}	27,8 ±14,1* [#]	36,2 ±16,1* [#]	21,3 ±3,8* [#]	23,5 ±4,2* [#]	19,4 ±1,8* [#]	24,2 ±3,4*	52,3 ±11,6
Время обследования территории, с	14,5 ±3,1*	23,7 ±3,8	12,5 ±2,1* ^{&}	19,8 ±3,6*	14,2 ±3,2*	18,7 ±2,9*	11,7 ±2,4*	14,3 ±1,9* [#]	11,3 ±2,3* [#]	13,9 ±2,5*	9,2 ±1,6* ^{#^{&}}	10,3 ±1,8* [#]	24,2 ±4,1
Время исследования «норок», с	9,2 ±3,1*	18,7 ±5,9	8,7 ±2,1*	13,2 ±1,3* ^{&}	11,2 ±1,8* ^{&}	9,1 ±1,7* ^{&}	7,3 ±2,7* [#]	12,5 ±2,8* [#]	7,9 ±1,6* ^{#^{&}}	8,3 ±0,9* ^{#^{&}}	7,3 ±1,5* ^{#^{&}}	8,2 ±1,7* ^{#^{&}}	21,2 ±6,7
Стойка с упором, с	8,5 ±2,9*	6,1 ±1,2	8,2 ±1,9*	7,2 ±1,4*	7,4 ±1,4*	7,1 ±1,6*	9,7 ±1,6* [#]	8,6 ±1,7* [#]	9,6 ±1,3* [#]	8,7 ±1,8* [#]	12,4 ±1,5* ^{#^{&}}	10,2 ±1,3* ^{#^{&}}	6,1 ±1,2
Вертикальная стойка, с	1,5 ±0,6*	3,4 ±0,6	2,4 ±0,4* ^{&}	2,3 ±0,7* ^{&}	1,4 ±0,9* ^{&}	1,7 ±0,4* ^{&}	1,3 ±0,4* [#]	1,6 ±0,9* [#]	1,2 ±0,3* [#]	1,4 ±0,5* [#]	1,1 ±0,4* [#]	1,2 ±0,5* [#]	3,6 ±0,8
Фризинг, с	12,7 ±2,4*	2,7 ±0,5	12,7 ±2,6*	4,7 ±0,8* ^{&}	15,2 ±1,2* ^{&}	4,6 ±0,3* ^{&}	9,2 ±1,7* [#]	8,6 ±1,7* [#]	12,8 ±1,5* ^{#^{&}}	8,7 ±0,7* [#]	14,2 ±1,4* ^{#^{&}}	9,5 ±1,2* ^{#^{&}}	2,4 ±0,7
Груминг, с	11,6 ±3,2*	17,7 ±1,9	14,5 ±1,7* ^{&}	17,8 ±2,3	11,2 ±1,2*	16,9 ±1,6	9,4 ±1,8* [#]	12,8 ±2,9* [#]	11,3 ±0,9* [#]	12,4 ±1,1* [#]	9,7 ±0,7* [#]	11,6 ±1,2* [#]	18,7 ±1,9

Примечание: * - различия по сравнению с фоновыми значениями (контроль), $p < 0,001$; # - различия по сравнению с группами однократного аналогичного воздействия, $p < 0,001$; & - различия по сравнению со значениями аналогичного изолированного гипертермического воздействия, $p < 0,001$.

После сочетанного гипертермического и токсического воздействия животные демонстрировали выраженную гиподинамию, резкое снижение двигательной активности, исследовательского поведения, уменьшение времени вертикальных стоек, а также увеличение времени фризингов и стоек с упором.

В тесте «Крестообразный приподнятый лабиринт» анализировали уровень тревожности, фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, на центральной площадке, число и время актов свешивания из открытых рукавов и выглядывания из закрытых рукавов. Полученные результаты представлены в таблице 56.

Анализ данных, полученных с применением теста «Крестообразный приподнятый лабиринт» (табл. 56), показал, что животные, перенесшие как однократное, так и длительное изолированное и сочетанное воздействия монооксида углерода и высокой температуры, в первые сутки после воздействия проводили в закрытом рукаве лабиринта достоверно большее количество времени по сравнению с фоновыми значениями, при этом время нахождения животных на центральной площадке изменялось в меньшей степени. На вторые сутки после однократных воздействий время нахождения в открытом и закрытом рукавах возвращалось к исходным значениям. При многократных термических и токсических воздействиях время нахождения в закрытом рукаве на вторые сутки после окончания воздействия оставалось достоверно выше фонового значения и в сравнении с аналогичным периодом однократного воздействия, что свидетельствует о тревожности животных. Наибольшие изменения регистрировались при многократном сочетанном термическом и токсическом воздействии, при этом уменьшалось не только время нахождения в открытом рукаве, но и время, проведенное на центральной площадке, как относительно фонового периода, так и после всех однократных воздействий.

Таблица 56 - Показатели исследований по методике «Крестообразный приподнятый лабиринт», М±σ

Показатель	Однократная						Продолжительная						Фон (контроль)
	Гипертермия		СО		Гипертермия+СО		Гипертермия		СО		Гипертермия+СО		
	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	
Время нахождения в «закрытом рукаве», с	238,4 ±18,6*	194,5 ±13,7^	214,3 ±17,5* ^{&}	196,2 ±18,3^	241,3 ±21,4*	192,7 ±19,6^	249,7 ±21,2* [#]	226,5 ±11,9* [#]	242,3 ±15,3* ^{#&}	219,5 ±16,7* ^{#&^}	258,1 ±14,2* ^{#&}	252,4 ±17,1* ^{#&}	198,3 ±15,4
Время нахождения в «Открытом рукаве», с	56,2 ±7,6*	115,6 ±8,4^	106,7 ±11,5*	114,8 ±12,3^	76,4 ±8,2*	115,3 ±9,7^	48,5 ±8,4* [#]	51,7 ±9,2* [#]	61,8 ±7,2* ^{#&}	102,5 ±9,4* ^{#&^}	74,2 ±6,3* ^{#&}	97,3 ±8,1* ^{#&^}	118,4 ±9,2
Время нахождения на «Центральной площадке», с	17,1 ±5,2	16,8 ±2,8	18,2 ±2,4*	16,7 ±3,1	21,3 ±1,6* ^{&}	17,4 ±1,8* [^]	18,4 ±4,2*	17,7 ±3,1	12,1 ±21* ^{#&}	11,7 ±1,2* ^{#&}	11,2 ±13* ^{#&}	12,4 ±2,4* ^{#&}	15,5 ±2,7

Примечание: * - различия по сравнению с фоновыми значениями (контроль), $p < 0,001$; # - различия по сравнению с группами однократного аналогичного воздействия, $p < 0,001$; & - различия по сравнению с значениями аналогичного изолированного гипертермического воздействия, $p < 0,001$; ^ - различия по сравнению с результатами первых суток после аналогичного воздействия, $p < 0,001$.

В тесте «принудительного плавания» (тест Порсолта) (табл. 57) оценивали продолжительность активного (энергичные движения всеми лапами), пассивного (слабые гребки задними лапами, наиболее экономичные в предложенной ситуации) плавания и иммобилизации (неподвижности). Увеличение длительности иммобилизации и изменение биоритмологической структуры плавания характеризовалось как «поведенческое отчаяние» и отражало депрессивный компонент поведения. Анализ данных, полученных в тесте Порсолта, подтвердил развитие депрессивноподобных состояний в результате перенесенных воздействий. На это указывало достоверное ($p < 0,001$) увеличение времени иммобилизации как при однократном, так и при многократных термических и токсических воздействиях. В большей степени поведенческие реакции крыс изменялись при сочетанном влиянии гипертермии и отравления монооксидом углерода, при этом показатели активного плавания сократились более чем на 30% относительно контрольной группы, в тоже время период иммобилизации увеличился вдвое, но и время пассивного плавания уменьшилось вдвое. К тому же эти показатели не восстанавливались через сутки после отмены воздействий, что говорит о стойкости этих нарушений.

Физическую выносливость и работоспособность крыс оценивали с помощью тестовой установки «Бег на тредбане» (Даценко А.В., 2014). Результаты, получаемые на моделях бега животных с использованием тредбанов, хорошо экстраполируются (Иванов Д.Г. и др., 2017). После перенесенной гипертермии у крыс достоверно снижалась выносливость, интерпретируемая по времени работы до отказа на тредбане, при этом она восстанавливалась на вторые сутки после однократной гипертермии и оставалась достоверно измененной на вторые сутки после многократного гипертермического воздействия. В тоже время наибольшее снижение выносливости и работоспособности крыс наблюдалось при многократном отравлении монооксидом углерода, как изолированно, так и в сочетании с гипертермией.

Таблица 57 - Показатели исследований по методикам принудительного плавания «Порсолта» и бега на тредбане, М±σ

Показатель	Однократная						Продолжительная						Фон (контроль)
	Гипертермия		СО		Гипертермия+СО		Гипертермия		СО		Гипертермия+СО		
	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	
Результаты теста «Порсолта»													
Иммобилизация, с	251,4 ±28,6*	145,9 ±26,5*^	272,3 ±24,5*^	147,3 ±17,3*^	296,4 ±25,8*^	151,4 ±17,8*^	242,9 ±24,3*^	216,9 ±22,8*^	272,5 ±28,2*^	251,7 ±22,4*^	281,7 ±31,5*^	263,2 ±23,6*^	139,6 ±41,4
Активное плавание, с	92,5 ±31,1*	104,5 ±28,1*^	86,9 ±7,6*^	94,5 ±12,3*^	82,8 ±9,5*^	89,7 ±8,7*^	73,6 ±27,9*^	78,5 ±34,6*^	68,2 ±7,1*^	71,4 ±7,6*^	62,4 ±6,8*^	70,4 ±6,3*^	96,3 ±21,8
Пассивное плавание, с	206,6 ±27,3*	298,5 ±32,4	192,3 ±24,6*^	299,6 ±25,3	184,6 ±27,8*^	297,3 ±28,2	168,6 ±31,8*^	235,4 ±39,2*^	178,4 ±21,3*^	159,6 ±17,9*^	172,5 ±16,7*^	152,6 ±16,2*^	304,7 ±41,2
Результаты бега на тредбане													
Время работы до отказа на тредбане, мин	34,8 ±3,4*	43,2 ±4,1*^	31,2 ±3,8*	41,6 ±3,5*^	29,3 ±2,8*	39,8 ±3,2*^	21,4 ±3,6*^	29,1 ±2,9*^	26,2 ±2,4*^	36,3 ±3,2*^	23,4 ±3,6*^	32,4 ±2,9*^	47,2 ±3,7

Примечание: * - различия по сравнению с фоновыми значениями (контроль), $p < 0,001$; # - различия по сравнению с группами однократного аналогичного воздействия, $p < 0,001$; & - различия по сравнению с значениями аналогичного изолированного гипертермического воздействия, $p < 0,001$; ^ - различия по сравнению с результатами первых суток после аналогичного воздействия, $p < 0,001$

Таким образом, хроническое отравление монооксидом углерода вызывает серьезные и стойкие метаболические изменения со стороны кислотно-основного равновесия и водно-электролитного баланса, что сопровождается выраженными нарушениями регуляции физиологических систем организма, вызванная повышением температуры окружающей среды гипертермия усиливает негативные воздействия монооксида углерода.

6.2 Оценка сочетанного воздействия монооксида углерода, шума и вибрации на нейрогуморальную регуляцию

Экспериментальная модель виброакустического воздействия на животных показала возникновение изменений уровней трех основных гормонов стресса в крови животных после окончания однократного и многократного воздействия на животных монооксидом углерода в сочетании с виброакустическим воздействием (табл. 58).

Уровни адреналина, норадреналина и кортизола как после однократного, так и после многократного изолированного виброакустического воздействия достоверно увеличивались относительно фоновых значений. Через сутки после окончания однократного воздействия все показатели восстанавливались до уровня исходных. В группе, которая перенесла многократное изолированное виброакустическое воздействие, на вторые сутки после прекращения воздействия уровни гормонов не восстанавливались до исходных значений и оставались достоверно выше как относительно фоновых значений, так и по сравнению с аналогичным периодом после окончания однократного виброакустического воздействия.

Таблица 58 – Уровни гормонов стресса в крови крыс после перенесенного виброакустического воздействия, нг/мл, М±σ

Показатель	Однократное воздействие						Продолжительное воздействие						Фон (контроль)
	Виброакуст. воздействие		СО		Виброакуст. воздействие +СО		Виброакуст. воздействие		СО		Виброакуст. воздействие +СО		
	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	
Адреналин	216,5 ±18,6*	158,4 ±21,8	182,2 ±9,7* [§]	169,3 ±17,1 [§]	245,2 ±12,3* ^{&§}	162,5 ±14,6	224,7 ±23,5*	178,4 ±19,2* [#]	185,7 ±11,2* ^{#§}	171,2 ±14,1* ^{#§}	259,4 ±17,6* ^{#§}	198,3 ±15,4* ^{#&§}	164,2 ±12,4
Норадреналин	231,6 ±14,6*	112,3 ±15,8	173,4 ±15,2* [§]	126,3 ±11,3 [§]	251,2 ±18,7* ^{&§}	125,7 ±11,3	198,4 ±12,9* [#]	152,4 ±16,1* [#]	178,2 ±13,4* ^{#§}	131,5 ±9,8 ^{#§}	267,5 ±18,3* ^{#§}	171,6 ±21,3* ^{#&§}	124,7 ±13,5
Кортизол	187,3 ±21,3*	136,5 ±19,7	161,7 ±14,1* [§]	124,1 ±15,7	204,6 ±19,2* ^{&§}	138,7 ±16,4	194,2 ±18,9* [#]	182,7 ±22,4* [#]	169,5 ±11,6* ^{#§}	127,5 ±16,3* ^{#§}	219,5 ±16,8* ^{#§}	194,8 ±18,2* ^{#&§}	142,4 ±17,8

Примечание: * - различия по сравнению с фоновым значением (контроль), $p < 0,05$; # – различия по сравнению с аналогичным воздействием после окончания однократного воздействия, $p < 0,05$; & – различия по сравнению с изолированным воздействием монооксида углерода в аналогичном периоде, $p < 0,05$; § – различия по сравнению изолированным виброакустическим воздействием в аналогичном периоде, $p < 0,05$.

При изолированном воздействии монооксидом углерода изменения рассматриваемых гормонов были выражены в меньшей степени и достоверно отличались от показателей после виброакустического воздействия, при этом также в сравнении с контрольной группой на вторые сутки после однократного воздействия возвращались к нормальным значениям. После многократного изолированного воздействия монооксидом углерода показатели гормонов изменялись в сторону восстановления к фоновым значениям (на вторые сутки достоверных отличий к фоновым значениям не наблюдалось) в отличие от показателей при многократном изолированном виброакустическом воздействии.

Однако при сочетанном воздействии монооксида углерода, шума и вибрации показатели гормонов были достоверно выше, чем при изолированных воздействиях монооксидом углерода и виброакустикой, как при однократном, так и многократном воздействии. Особого внимания заслуживает значения показателей гормонов на вторые сутки после многократного сочетанного воздействия, которые оставались статистически значимо выше фоновых значений и при этом достоверно превышали показатели при изолированных воздействиях в аналогичном периоде.

Таким образом виброакустическое воздействие усугубляет негативное влияние монооксида углерода на регуляцию гормонов стресса катехоламинов и кортизола.

После изолированного и сочетанного воздействия монооксидом углерода, шума и вибрации поведение крыс анализировалось с применением тестов на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность (тест «Открытое поле»), скорость ориентировочных реакций, степень выраженности эмоциональной реакции страха и тревоги (тест «Приподнятый крестообразный лабиринт»), а также методики поведенческого отчаяния (тест Порсолта). Некоторые из полученных результатов представлены в таблицах 59-61.

Тест «Открытое поле» является классической моделью исследования поведения, основанной на конфликте инстинктивной тенденции к исследованию нового окружения и тенденцией минимизировать возможную опасность с его стороны. Исследовательское поведение в «Открытом поле» изменялось относительно фоновых показателей как после однократных, так и после длительных воздействий монооксида углерода, шума и вибрации (табл. 59). В структуре поведения крыс в тесте «Открытое поле» при изолированном однократном воздействии шума и вибрации в первые сутки время исследования территории и норок достоверно снижалось, отмечалось общее снижение двигательной активности, снижение времени вертикальной активности, и, наоборот, достоверно увеличивалось время фризингов. На второй день после однократного изолированного виброакустического воздействия все показатели возвращались к исходным позициям. После длительного виброакустического воздействия изменения некоторых показателей поведенческих реакций были менее выражены. Показатели времени двигательной активности, времени обследования территории, времени груминга были достоверно выше, а время фризингов ниже чем у крыс при однократном виброакустическом воздействии, что свидетельствует о некотором привыкании к виброакустическому воздействию, но при этом показатели теста были достоверно изменены относительно фоновых показателей и не восстанавливались до исходных на вторые сутки после прекращения воздействия, что свидетельствует о нервно-эмоциональном напряжении у крыс.

Таблица 59 – Показатели исследований по методике «Открытое поле», $M \pm \sigma$

Показатель	Однократное воздействие						Продолжительное воздействие						Фон (контроль)
	Виброакуст. Воздействие		СО		Виброакуст. Воздействие +СО		Виброакуст. Воздействие		СО		Виброакуст. Воздействие +СО		
	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	
Двигательная активность, количество	123,5 $\pm 11,2^*$	153,7 $\pm 14,2$	124,5 $\pm 9,6^*$	152,1 $\pm 7,9^{*\$}$	121,2 $\pm 8,2^{*\&\$}$	161,2 $\pm 5,0^{\&\$}$	138,2 $\pm 12,6^*$	142,4 $\pm 15,3^*$	127,2 $\pm 9,1^{*\#}$	151,4 $\pm 6,1^{\$}$	113,5 $\pm 14,7^{*\#\&\$}$	121,3 $\pm 4,7^{*\#\&\$}$	154,3 $\pm 11,8$
Двигательная активность, с	29,8 $\pm 11,7^*$	51,4 $\pm 8,6$	21,2 $\pm 7,9^*$	54,5 $\pm 9,1^{\$}$	17,4 $\pm 5,8^{*\&\$}$	59,7 $\pm 7,3^{*\&\$}$	25,3 $\pm 12,8^{*\#}$	31,4 $\pm 13,6^{*\#}$	34,1 $\pm 5,3^{*\#}$	53,7 $\pm 11,2^{\$}$	12,3 $\pm 3,7^{*\#\&\$}$	23,1 $\pm 5,1^{*\#\&\$}$	51,3 $\pm 6,9$
Время обследования территории, с	12,7 $\pm 4,3^*$	24,8 $\pm 2,7$	14,2 $\pm 2,7^*$	21,2 $\pm 4,7^{*\$}$	9,4 $\pm 1,8^{*\&\$}$	24,3 $\pm 6,2^{\&\$}$	15,9 $\pm 3,2^{*\#}$	19,7 $\pm 2,4^{*\#}$	19,1 $\pm 2,3^{*\#}$	24,9 $\pm 3,6^{\$}$	9,8 $\pm 1,5^{*\#\&\$}$	12,3 $\pm 4,6^{*\#\&\$}$	25,3 $\pm 3,8$
Время исследования «норок», с	11,5 $\pm 2,7^*$	24,1 $\pm 3,9$	14,2 $\pm 6,1^*$	25,2 $\pm 7,1^{*\$}$	9,7 $\pm 1,3^{*\&\$}$	23,5 $\pm 4,9^{\&\$}$	12,2 $\pm 2,4^*$	14,1 $\pm 3,4^{*\#}$	17,6 $\pm 3,5^{*\#}$	27,1 $\pm 2,4^{\$}$	6,9 $\pm 1,1^{*\#\&\$}$	9,4 $\pm 1,3^{*\#\&\$}$	23,6 $\pm 5,9$
Стойка с упором, с	9,8 $\pm 2,4^*$	6,8 $\pm 1,4$	7,4 $\pm 1,6$	7,6 $\pm 2,1^{\$}$	9,6 $\pm 1,3^{*\&\$}$	7,1 $\pm 2,2^{\&\$}$	11,2 $\pm 2,5^*$	9,3 $\pm 2,1^{*\#}$	7,2 $\pm 1,3^{\#}$	7,5 $\pm 1,3^{\$}$	6,1 $\pm 0,7^{*\#\&\$}$	6,2 $\pm 0,6^{*\#\&\$}$	7,4 $\pm 1,2$
Вертикальная стойка, с	1,8 $\pm 0,6^*$	3,8 $\pm 0,9$	2,1 $\pm 1,2^*$	4,1 $\pm 1,2^{*\$}$	1,4 $\pm 0,6^{*\&\$}$	4,3 $\pm 1,6^{\&\$}$	2,3 $\pm 0,7^*$	2,7 $\pm 0,8^{*\#}$	2,9 $\pm 0,4^{*\#}$	3,7 $\pm 0,9^{\$}$	1,2 $\pm 0,3^{*\#\&\$}$	2,1 $\pm 1,1^{*\#\&\$}$	3,9 $\pm 1,4$
Фризинг, с	9,8 $\pm 1,3^*$	2,2 $\pm 1,1$	4,2 $\pm 1,5^*$	2,9 $\pm 1,5^{*\$}$	12,3 $\pm 1,7^{*\&\$}$	2,3 $\pm 0,8^{\&\$}$	7,2 $\pm 1,8^{*\#}$	6,8 $\pm 1,4^{*\#}$	3,9 $\pm 1,5^{*\#}$	2,4 $\pm 1,7^{\$}$	17,3 $\pm 1,7^{*\#\&\$}$	9,8 $\pm 1,2^{*\#\&\$}$	2,1 $\pm 1,1$
Груминг, с	9,3 $\pm 2,7^*$	17,2 $\pm 2,8$	11,4 $\pm 1,1^*$	12,1 $\pm 1,4^{*\$}$	9,3 $\pm 1,2^{*\&\$}$	14,5 $\pm 1,7^{\&\$}$	12,4 $\pm 2,3^{*\#}$	15,4 $\pm 2,2^{*\#}$	12,6 $\pm 1,4^{*\#}$	15,7 $\pm 1,6^{\$}$	8,1 $\pm 1,2^{*\#\&\$}$	11,3 $\pm 1,5^{*\#\&\$}$	16,8 $\pm 1,2$

Примечание: * – различия по сравнению с фоновыми значениями (контроль), $p < 0,05$; # – различия по сравнению с аналогичным воздействием после окончания однократного воздействия, $p < 0,05$; & – различия по сравнению с изолированным воздействием монооксида углерода в аналогичном периоде, $p < 0,05$; \$ – различия по сравнению изолированным виброакустическим воздействием в аналогичном периоде, $p < 0,05$.

Изолированное воздействие монооксида углерода оказывало меньшее влияние, чем сочетанное воздействие шума и вибрации, тем не менее даже после однократного воздействия крысы демонстрировали снижение двигательной и познавательной активности, увеличение времени фризингов, снижения времени груминга. Эти изменения также через сутки не возвращались к фоновым значениям. Похожая картина наблюдалась и при многократном изолированном воздействии монооксида углерода, некоторые показатели, относящиеся к исследовательскому поведению, изменялись в меньшей степени, чем при однократном воздействии, что свидетельствует о так называемой гипоксической тренировке и временном привыкании, которое приводит к декомпенсации и срыву адаптации к гипоксии через некоторое время. Показатели при сочетанном воздействии монооксида углерода, шума и вибрации демонстрировали наиболее сильные изменения относительно изолированных воздействий, при этом если при однократном воздействии показатели через сутки возвращались к фоновым значениям, то при многократном - оставались достоверно измененными.

Таким образом, вибрация и шум усугубляют влияние монооксида углерода на поведенческие реакции крыс. При многократном отравлении угарным газом в сочетании с виброшумовым воздействием количество актов двигательной активности было на 18% ниже чем при изолированном виброакустическом воздействии и на 11% чем при изолированной заправке CO, а время двигательной активности соответственно на 52% ниже чем при изолированном виброакустическом воздействии и на 64% чем при изолированной заправке CO, что свидетельствует о значительном уменьшении активности. Время исследования норок при сочетанном многократном воздействии было меньше на 34%, чем при виброакустическом воздействии и на 61%, чем при изолированной заправке CO, что свидетельствует о снижении исследовательской активности. Время фризингов при сочетанном многократном воздействии было на 69% больше, чем при изолированном виброакустическом воздействии и на 78%, чем при

изолированном отравлении, что в совокупности со снижением исследовательской активности свидетельствует о формировании депрессивноподобных психических расстройств. В целом эти изменения демонстрируют усугубление нарушений поведенческих реакций при хроническом отравлении монооксидом углерода физическими факторами, которые могут сопровождать пожары и работу механизмов при пожаротушении.

Тест «Крестообразный приподнятый лабиринт» является одной из наиболее чувствительных моделей для исследования тревожности животного.

Согласно данным, полученным с применением теста «Крестообразный приподнятый лабиринт» (табл. 60), животные, перенесшие как однократное, так и длительное изолированное виброакустическое воздействие в первые сутки после окончания воздействия проводили в закрытом рукаве лабиринта достоверно большее количество времени по сравнению с фоновыми значениями, при этом время нахождения животных на центральной площадке было достоверно ниже. При изолированном воздействии монооксида углерода изменения показателей имели аналогичные тенденции, однако, достоверных различий с фоновым периодом не отмечалось. На вторые сутки после однократного изолированного воздействия как монооксида углерода, так и виброакустического фактора, время нахождения животных в открытом и закрытом рукавах, на центральной площадке, практически возвращалось к исходным значениям. При сочетанном воздействии указанные выше тенденции сохранялись, но изменения показателей было более значительным, чем при изолированных воздействиях, тем не менее через сутки показатели возвращались к фоновым. При многократном изолированном виброакустическом воздействии время нахождения в «закрытом рукаве» было достоверно выше фоновых значений, также достоверно снижалось время нахождения на центральной площадке. На вторые сутки после окончания воздействия время нахождения в закрытом

рукаве оставалось выше фоновых значений и достоверно выше в сравнении с аналогичным периодом при однократном воздействии.

При изолированном воздействии монооксида углерода достоверных изменений в сравнении с фоновым периодом не отмечалось, однако, получены достоверные изменения в сравнении с изолированным виброакустическим воздействием в аналогичном периоде. При сочетанном воздействии монооксида углерода и виброакустического фактора получены более выраженные изменения всех показателей относительно фоновых значений, значений после однократного воздействия, а также в сравнении со значениями, полученными при изолированных воздействиях, на вторые сутки показатели не восстанавливались до исходных значений и оставались достоверно измененными.

Таким образом, нарушения поведения животных, формирующиеся при хроническом отравлении монооксидом углерода, усугублялись сочетанным влиянием шума и вибрации, время нахождения в «закрытом рукаве» при сочетанном воздействии было на 10% больше, чем при изолированном многократном виброакустическом воздействии и на 28% больше, чем при изолированном отравлении СО. Так же время нахождения в «открытом рукаве» при сочетанном воздействии было на 32% меньше, чем при изолированном многократном виброакустическом воздействии и на 58% меньше, чем при изолированном отравлении СО, при этом при сочетанном воздействии крысы практически не задерживались на центральной площадке.

Изменения показателей теста «Крестообразный приподнятый лабиринт» свидетельствуют о значительном возрастании уровня тревожности при усугублении хронического отравления монооксидом углерода, такими физическими факторами как вибрация и шум.

Таблица 60 – Показатели исследований по методике «Крестообразный приподнятый лабиринт», $M \pm \sigma$

Показатель	Однократное воздействие						Продолжительное воздействие						Фон (контроль)
	Виброакуст. воздействие		СО		Виброакуст. воздействие +СО		Виброакуст. воздействие		СО		Виброакуст. воздействие +СО		
	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	
Время нахождения в «закрытом рукаве», с	262,6 ±14,7*	214,7 ±16,8	231,4 ±9,6 ^{\$}	224,5 ±11,7 ^{\$}	271,8 ±17,9* ^{&}	229,4 ±9,5	298,5 ±29,3* [#]	242,5 ±18,3 [#]	237,9 ±18,2 ^{\$}	221,7 ±15,3 ^{\$}	329,2 ±24,5* ^{#&\$}	278,9 ±21,3* ^{#&\$}	226,2 ±12,8
Время нахождения в «Открытом рукаве», с	131,4 ±11,2*	168,4 ±9,5	182,3 ±8,1 ^{\$}	179,2 ±14,7 ^{\$}	116,1 ±12,5* ^{&}	174,1 ±16,1	93,5 ±11,2* [#]	142,4 ±12,6* [#]	151,5 ±11,6 ^{\$}	184,3 ±13,8 ^{\$}	64,3 ±9,2* ^{#&\$}	94,3 ±14,1* ^{#&\$}	176,5 ±11,4
Время нахождения на «Центральной площадке», с	14,6 ±4,8*	19,4 ±5,2	18,3 ±3,1 ^{\$}	24,8 ±2,7 ^{\$}	12,3 ±2,7* ^{&}	23,1 ±2,4	16,4 ±7,4*	17,2 ±4,7*	16,1 ±2,3 ^{\$}	23,2 ±1,9 ^{\$}	8,1 ±1,6* ^{#&\$}	14,1 ±2,3* ^{#&\$}	21,5 ±2,9

Примечание: * - различия по сравнению с фоновыми значениями (контроль), $p < 0,05$; # - различия по сравнению с аналогичным воздействием после окончания однократного воздействия, $p < 0,05$; & - различия по сравнению с изолированным воздействием монооксида углерода в аналогичном периоде, $p < 0,05$; \$ - различия по сравнению с изолированным виброакустическим воздействием в аналогичном периоде, $p < 0,05$.

Тест «Порсолта» основан на предположении, что при помещении животного в прозрачную емкость с водой, оно начинает прилагать усилия к избеганию стрессующего фактора путем активных движений, но, в конечном итоге, проявляет неподвижность, считающуюся отражением отчаяния (табл. 61).

В тесте оценивают время различных слагаемых плавания: продолжительность активного (энергичные движения всеми лапами), пассивного (слабые гребки задними лапами, наиболее экономичные в предложенной ситуации) плавания и иммобилизации (неподвижности). Увеличение длительности иммобилизации и изменение биоритмологической структуры плавания характеризовалось как «поведенческое отчаяние» и отражало депрессивный компонент поведения. Анализ данных, полученных в тесте Порсолта, подтвердил развитие депрессивноподобных состояний в результате перенесенного отравления монооксидом углерода сопровождающегося виброакустическим воздействием. На это указывало достоверное увеличение времени иммобилизации как при однократных, так и при многократных токсических и виброакустических воздействиях. На 2-е сутки после однократного виброакустического воздействия все показатели теста возвращались к исходным значениям. Показатели, полученные сразу после окончания многократного виброакустического воздействия, в меньшей степени изменялись относительно фонового периода, но на 2-е сутки оставались достоверно измененными как относительно фонового периода, так и относительно аналогичного периода однократного воздействия. При изолированном отравлении монооксидом углерода показатели теста Порсолта изменялись за счет увеличения времени пассивного плавания, при этом животные не проявляли ажитации, похожие изменения демонстрировались и при многократном отравлении монооксидом углерода. В тоже время, при сочетанном влиянии монооксида углерода и виброакустического воздействия, наблюдалось существенное увеличение времени активного плавания, переходящего в иммобилизацию.

Таблица 61 - Показатели исследований по методике принудительного плавания «Порсолта», $M \pm \sigma$

Показатель	Однократное воздействие						Продолжительное воздействие						Фон (контроль)
	Виброакуст. воздействие		СО		Виброакуст. воздействие +СО		Виброакуст. воздействие		СО		Виброакуст. воздействие +СО		
	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	I-е сутки	II-е сутки	
Иммобилизация, с	267,5 $\pm 24,3^{*\&}$	141,5 $\pm 24,8$	149,3 $\pm 21,7$	142,2 $\pm 29,6$	281,2 $\pm 31,7^{*\$ \&}$	151,4 $\pm 39,2$	216,7 $\pm 28,2^{*\&\#}$	189,7 $\pm 26,5^{*\#}$	156,2 $\pm 32,4^{*\#\$}$	152,4 $\pm 16,8^{\$}$	294,6 $\pm 26,5^{*\#\&}$	282,3 $\pm 22,9^{*\#\&}$	143,7 $\pm 36,5$
Активное плавание, с	212,6 $\pm 26,8^{*\&}$	96,2 $\pm 23,6$	61,6 $\pm 25,2^{*}$	95,3 $\pm 18,9$	225,2 $\pm 28,1^{\&\$*}$	96,4 $\pm 27,6$	152,9 $\pm 24,8^{*\&\#}$	116,4 $\pm 29,3^{*\#}$	58,5 $\pm 17,5^{*\#\$}$	94,7 $\pm 21,3^{\$}$	237,8 $\pm 33,2^{*\#\&}$	223,5 $\pm 27,1^{*\#\&}$	92,5 $\pm 23,6$
Пассивное плавание, с	147,6 $\pm 29,1^{*\&}$	321,7 $\pm 21,9$	340,7 $\pm 34,3^{*}$	316,8 $\pm 29,4$	115,4 $\pm 18,7^{*\$ \&}$	297,3 $\pm 32,4$	241,3 $\pm 27,5^{*\&\#}$	258,5 $\pm 27,4^{*\#}$	352,6 $\pm 31,2^{*\#\$}$	302,7 $\pm 41,2^{\$}$	112,3 $\pm 27,5^{*\#\&}$	294,6 $\pm 24,2^{*\#\&}$	312,6 $\pm 37,8$

Примечание: * - различия по сравнению с фоновым значением (контроль), $p < 0,05$; # - различия по сравнению с аналогичным воздействием после окончания однократного воздействия, $p < 0,05$; & - различия по сравнению с изолированной затравкой угарным газом в аналогичном периоде, $p < 0,05$; \$ - различия по сравнению изолированным виброакустическим воздействием в аналогичном периоде, $p < 0,05$.

При этом достоверные изменения регистрировались не только относительно контрольной группы, но и относительно изолированных воздействий. Депрессивноподобные нарушения поведения животных, формирующиеся при хроническом отравлении монооксидом углерода, усугублялись сочетанным влиянием шума и вибрации, время активного плавания при сочетании воздействия было на 27% больше, чем при изолированном многократном виброакустическом воздействии и на 68% больше, чем при изолированном отравлении монооксидом углерода. Также время пассивного плавания при сочетании воздействия было на 36% меньше, чем при изолированном многократном виброакустическом воздействии и на 75% меньше, чем при изолированном отравлении монооксидом углерода. В тоже время, при сочетании воздействия время иммобилизации было на 54% больше, чем при воздействии шума и вибрации и на 69% больше, чем при изолированном отравлении монооксидом углерода.

Таким образом, вибрация и шум при длительном отравлении монооксидом углерода усугубляют влияние интоксикации на формирование изменений уровня катехоламинов, кортизола и депрессивноподобных нарушений поведенческих реакций, что приводит к стойким нарушениям нейрогуморальной регуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Химический фактор является одним из основных вредных параметров, воздействующих на организм пожарных. При горении синтетических полимерных и полимерсодержащих строительных и отделочных материалов выделяется широкий спектр загрязняющих веществ, концентрации которых многократно превышают нормативные уровни и их снижение практически невозможно. Через сутки после ликвидации пожара концентрации большинства токсичных продуктов горения снижаются до уровня, близкого к ПДК. Однако концентрации диоксинов остаются на высоком уровне еще долгое время.

Несмотря на то, что основным путем поступления диоксинов в организм считается алиментарный, при их высоких концентрациях в атмосферном воздухе во время пожара попадание в организм осуществляется также через дыхательные пути. Высокая способность к кумуляции приводит к накоплению диоксинов в жировой ткани организма. Оценка концентрации диоксинов липидов крови показала значимую зависимость от стажа работы пожарных. Как все ксенобиотики, диоксины подвергаются биотрансформации в организме, которая протекает в две фазы.

Анализ взаимосвязи различных полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков и концентрации диоксинов липидов крови, свидетельствует о более высоком уровне диоксинов в крови носителей аллелей, ассоциированных с более низкой детоксикационной активностью ферментов. При этом вклад полиморфных вариантов генов первой и второй фаз биотрансформации, ассоциированных с более низкой детоксикационной активностью, 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 аллелей, ассоциированных с более низкой

детоксикационной активностью ферментов, показала существенные различия. Так, у носителей комбинации аллелей, ассоциированных с более низкой детоксикационной активностью ферментов, концентрация диоксинов в липидах крови в четыре раза выше при любом стаже работы. Полученные результаты позволяют при генотипировании пожарных своевременно проводить мероприятия по детоксикации диоксинов, особенно у носителей аллелей генов биотрансформации ксенобиотиков, ассоциированных с более низкой детоксикационной активностью, что будет способствовать снижению заболеваемости и повышению профессионального долголетия у этой группы специалистов.

Результаты, полученные в исследовании, свидетельствуют о напряжении функциональных систем организма пожарных в зависимости от профессионального стажа. Это указывает на влияние токсичных продуктов горения на организм пожарных. Наиболее оптимальная резистентность организма пожарных к токсичным продуктам горения и гемической гипоксии, вызванной карбоксигемоглобином, определяющаяся более эффективной регуляцией физиологических систем кровообращения и дыхания, более высоким уровнем физической и умственной работоспособности, наблюдается у пожарных, носителей аллелей генов регуляторов метаболизма, ассоциированных преимущественно с аэробным типом метаболизма. В тоже время наибольшие негативные изменения определяются у носителей полиморфных вариантов генов регуляторов метаболизма, связанных с уменьшением аэробной производительности.

Для оценки влияния вредных физических и химических факторов на пожарных при пожаротушении создана экспериментальная модель сочетанного воздействия гипертермии и монооксида углерода на животных и проведена оценка изменений основных показателей гомеостаза, поведенческих реакций и физической работоспособности животных. Проведен анализ изменений водно-электролитного баланса, кислотно-

основного состояния, биохимических значений и показателей системы иммунитета.

Оценивали эти изменения в двух группах крыс: подвергавшихся однократной гипертермии и многократной ежедневной гипертермии в течение 14 дней. В обеих группах наблюдались значимые изменения показателей водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, биохимических значений и показателей системы иммунитета, при этом в группе однократной гипертермии эти показатели через сутки восстанавливались до фоновых, а в группе многократной гипертермии оставались измененными. Различие в стойкости изменений обусловлено тем, что при длительной гипертермии физиологическая регуляция систем организма и метаболические реакции переходили на другой уровень, при этом формировалось напряжение функциональных систем организма. Обращают на себя внимание значимые изменения показателей системы иммунитета после воздействия общей гипертермии, выявлено снижение относительного и абсолютного количества иммунокомпетентных клеток. Через сутки после теплового воздействия относительное и абсолютное количество CD3+, CD4+ и CD20+ лимфоцитов восстанавливалось и даже имело тенденцию к увеличению, что обусловлено рекрутированием лимфоцитов из костного мозга и лимфоидной ткани других органов. При этом относительное и абсолютное содержание CD8+ и CD16+ лимфоцитов в течение первых суток после однократной гипертермии полностью не восстанавливались.

Напряжение функциональных систем организма подтверждалось и изменениями поведенческих реакций, повышением уровня тревожности, снижением физической и умственной работоспособности на психофизиологических моделях.

Таким образом, экстремальное тепловое воздействие при выполнении профессиональных задач у пожарных оказывает существенное влияние на регуляторные механизмы, вызывает напряжение физиологических систем

организма, что при определенных обстоятельствах может приводить к срыву адаптации и формированию патологии.

Для оценки влияния на пожарных вредных физических факторов при пожаротушении создана модель вибрационно-акустического воздействия на животных с помощью вибрационной платформы и проведена оценка изменений показателей поведенческих реакций и гормонов стресса (проведен анализ изменений адреналина, норадреналина и кортизола).

Изменения этих показателей оценивали в шести группах крыс: подвергавшихся однократному акустическому воздействию и многократному ежедневному акустическому воздействию в течение 14 дней. В обеих группах наблюдались значимые изменения показателей гормонов и показателей поведенческих реакций, при этом в группе однократного акустического воздействия эти показатели через сутки восстанавливались до фоновых, а в группе многократного акустического воздействия оставались измененными. Показатели различались в стойкости изменений после однократного и многократного вибрационно-акустического воздействия. После однократного воздействия показатели восстанавливались до фоновых значений, в тоже время как после многократного оставались достоверно измененными. При этом значения изменений гормонов и показатели поведенческих реакций в меньшей степени изменялись при оценке сразу после воздействия, что вероятно связано с некоторыми привыканием к вибрационно-акустическому воздействию, в тоже время через сутки показатели оставались еще изменёнными.

Изменения поведенческих реакций, которые выражаются в повышении уровня тревожности, снижении двигательной и исследовательской активности и развитии депрессивноподобных состояний, свидетельствует о напряжении функциональных систем организма на фоне вибрационно-акустического воздействия на животных.

Таким образом, экстремальное виброакустическое воздействие при выполнении профессиональных задач у пожарных может оказывать

существенное влияние на регуляторные механизмы и вызывать напряжение физиологических систем организма, что при определенных обстоятельствах может приводить к срыву адаптации и формированию болезней.

Результаты, полученные с помощью молекулярно-генетического анализа для носителей различных полиморфизмов генов 5HTT, 5HT2A, DRD1, DRD2 и COMT показывают, что носители полиморфизмов LS и SS в гене 5HTT, CC в гене 5HT2A, ValVal, ValMet в гене COMT, GluGlu и GluLis в гене DRD2/ANKK1 отличались достоверно более высокими показателями концентрации, объема, устойчивости внимания и подвижности нервных процессов, чем пожарные носители гомозиготных аллелей ассоциированных с низкой подвижностью нервных процессов. При этом показатели концентрации, объема, устойчивости внимания и подвижности нервных процессов по всем методикам были достоверно ниже по сравнению с группой контроля.

Стоит отметить, что изменений уровня внимания и нейродинамических свойств нервной системы в зависимости от полиморфных вариантов гена DRD1 не наблюдалось. В тоже время у пожарных показатели объема, переключаемости, избирательности, устойчивости внимания, реакции на движущийся объект и простой зрительно-моторной реакции достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы с соответственными генотипами гена DRD1.

Так же полиморфизмы LS и SS в гене 5HTT, CC в гене 5HT2A, ValVal, ValMet в гене COMT, GluGlu и GluLis в гене DRD2/ANKK1 ассоциированы с хорошей зрительной и вербальной памятью, высокой устойчивостью когнитивных функций, связанных вычислением по интерпретации методик «Аналогии», «Арифметический счет», «Установление закономерностей» и «Числовые ряды».

В зависимости от полиморфных вариантов гена COMT у лиц контрольной группы показатели «Установление закономерностей», «Вербальная память» и «Образное мышление» были достоверно выше у

носителей гена COMT Met/Met. В тоже время показатели методик «Аналогии», «Числовые ряды», «Арифметический счет» и «Установление закономерностей», были достоверно выше у носителей генотипа COMT Val/Val. Анализ полиморфных вариантов гена DRD1 также выявил некоторые особенности, у носителей гена DRD1 T/T показатели методик «Аналогии», «Зрительная память», «Образное мышление», «Вербальная память», «Установление закономерностей» были достоверно выше, у носителей аллеля С.

Таким образом, определены генотипы генов регуляторов моноаминовой системы головного мозга, ассоциированные с высокой устойчивостью умственной работоспособности при долговременном воздействии неблагоприятных профессиональных факторов пожаротушения. Научно обоснована целесообразность генотипирования пожарных для принятия своевременных решений по предупреждению срывов адаптации к профессиональной деятельности на фоне воздействия экстремальных факторов. Использование молекулярно-генетических критериев для профессионального отбора позволит сохранять здоровье и профессиональное долголетие пожарных. Поддержание высокого уровня умственной работоспособности пожарных-операторов позволит повысить эффективность использования в пожаротушении робототехнических средств, что будет способствовать снижению материального ущерба, санитарных и невосполнимых потерь среди пострадавших при ликвидации чрезвычайных ситуаций.

Результаты исследования демонстрируют взаимосвязь между полиморфизмами генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков, регуляторов метаболизма и моноаминовых систем головного мозга с показателями резистентности организма к токсичным продуктам горения, физическим и нервно-эмоциональным нагрузкам в экстремальных условиях пожаротушения.

С помощью полученных результатов исследований стала возможной разработка концептуальных основ медико-психологического сопровождения профессиональной деятельности пожарных.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Полученные результаты анализа резистентности организма к токсичным продуктам горения позволяют инициировать исследования более глубоко раскрывающие молекулярно-генетические механизмы регуляции процессов детоксикации продуктов горения. Разработанные, неинвазивные методы оценки биологического отклика на влияние стойких органических загрязнителей представляют возможность проведения исследования по определению уровня антропогенного загрязнения крупных городов и промышленных центров.

Планируется проведение дальнейших исследований, более широко охватывающее различные слои населения, особенно проживающих в экологически неблагоприятных регионах, посвященное оценке влияния на состояние их здоровья и регуляцию функциональных систем антропогенных загрязнителей. Для сравнительной характеристики реакции организма на влияние стойких органических загрязнителей у различных представителей населения крупных городов планируется более детально изучить нарушение регуляции различных систем и органов в зависимости от концентрации этих экотоксикантов в биосредах организма.

В перспективе дальнейших исследований целесообразно расширить теоретическое обоснование эффективности внедрения генетических паспортов лиц, профессиональная деятельность которых связана с влиянием токсичных продуктов горения, что позволит более эффективно осуществлять медицинское сопровождение профессиональной деятельности, мониторинг их здоровья и своевременно проводить мероприятия по диагностике и коррекции нарушений, вызванных токсичными продуктами горения.

ВЫВОДЫ

1. Химический фактор является одним из основных вредных факторов, воздействующих на организм пожарных. При горении синтетических полимерных и полимерсодержащих строительных и отделочных материалов выделяется широкий спектр загрязняющих веществ, концентрации которых многократно превышают нормативные уровни и их снижение практически невозможно. Через сутки после ликвидации пожара концентрации большинства токсичных продуктов горения снижаются до уровней, близких к ПДК для воздуха рабочей зоны. Однако концентрации диоксинов превышают ПДК для атмосферного воздуха городских и сельских поселений в течение 2 недель. Наибольшая концентрация диоксинов наблюдается при пожарах на промышленных предприятиях и в жилых домах.

2. У сотрудников ФПС МЧС России концентрации в крови отдельных химических соединений, относящихся к диоксинам и диоксиноподобным ПХБ, в 2-7 раза выше, а по показателю диоксинового эквивалента в 15 раз выше по сравнению с контрольной группой. С увеличением стажа работы у сотрудников ФПС МЧС России статистически значимо растет концентрация диоксинов в липидах крови, различия по разным химическим соединениям между стажевой группой 0-1 год и 6 лет и более достигают 2,3-6,8 раза, между группой 2-5 лет и группой 6 лет и более - 1,3-1,7 раза.

3. В группе пожарных, носителей генотипов EPHX1 Tyr/Tyr, CYP1A1 A/A, GSTT1 I/I, GSTM1 I/I, GSTP1 A/A, GSTP1 C/C, концентрации диоксинов в крови во всех рассматриваемых стажевых группах в 4 раза меньше по сравнению с другими обследуемыми группами.

4. У пожарных, носителей генотипов генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков, ассоциированных с высокой активностью ферментов 1-й и 2-й фазы биотрансформации (EPHX1 Tyr/Tyr, CYP1A1 A/A, GSTT1 I/I, GSTM1 I/I, GSTP1 A/A, GSTP1 C/C), риск возникновения

кариопатологии под воздействием генотоксикантов значительно ниже, чем в группе пожарных, генотипы генов которых ассоциированы с низкой детоксикационной активностью ферментов.

5. В крови пожарных после выполнения задач по пожаротушению, а также в течение трех часов после окончания пожаротушения определяются концентрации карбоксигемоглобина, соответствующие легкой степени отравления.

6. При увеличении профессионального стажа у пожарных наблюдается напряжение физиологических систем кровообращения и дыхания, снижение физической работоспособности, снижение уровня нейродинамических свойств нервной системы. Наибольшие негативные изменения выявлены у пожарных, носителей генотипов генов регуляторов метаболизма, ассоциированных преимущественно с низкой аэробной производительностью (ACTN3 R/R, TFAM Ser/Ser, PPARA C/C и PPARGC1A Ser/Ser).

7. Пожарные, носители генотипов генов 5HTT L/L, 5HT2A C/C, COMT Val/Val, DRD2/ANKK1 Glu/Glu отличаются достоверно более высокой устойчивостью нервной системы к воздействию токсичных продуктов горения, чем пожарные, носители генотипов 5HTT S/S, 5HT2A T/T, COMT Met/Met, DRD2/ANKK1 Lis/Lis, и в то же время более низкими показателями относительно лиц с аналогичными генотипами из группы контроля.

8. Однократное сочетанное действие токсичных продуктов горения и высокой температуры воздуха вызывает у лабораторных животных изменение показателей водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, биохимических, клинических и системы иммунитета, снижение двигательной, исследовательской активности и физической выносливости, повышение уровня тревожности, а многократное действие значительно усугубляет эти нарушения.

9. Однократное сочетанное действие токсичных продуктов горения, шума и вибрации оказывает негативное влияние на нейрогуморальную регуляцию, выражающуюся в изменении уровней гормонов стресса, а также вызывает у лабораторных животных снижение двигательной и исследовательской активности, повышение уровня тревожности, а многократное воздействие значительно усугубляет эти нарушения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности медицинского сопровождения профессиональной деятельности пожарных рекомендуется проводить оценку полиморфизмов генов-регуляторов метаболизма ACTN3, TFAM, PPARA и PPARGC1A и полиморфизмы генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков EPHX1, CYP1A1, GSTT1, GSTM1, GSTP1.

2. Для своевременной диагностики профессионально обусловленных заболеваний, связанных с хроническим действием токсичных продуктами горения, во время диспансеризации, рекомендуется использовать цитогенетические методы оценки кариопатологии и генетической нестабильности в пробах буккального эпителия.

3. В программу профессионального отбора кандидатов на управление робототехническими комплексами, разработанными для ликвидаций пожаров, для выявления лиц с высокой нейрофизиологической устойчивостью при влиянии токсических продуктов горения, рекомендуется включить оценку полиморфизмов генов-регуляторов моноаминовых систем головного мозга 5HTT, 5HT2A и DRD2/ANKK1.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 16-ФЛО – методика «16-факторный личностный опросник» Р. Кеттелла
- RWC170 – статоэргометрическая нагрузочная проба
- АД – артериальное давление
- АДДп – диастолическое давление в покое
- АДДр – диастолическое давление при выполнении физической нагрузки
- АДСп – систолическое давление в покое
- АДСр – систолическое давление при выполнении физической нагрузки
- АСС – «Анкета самооценки состояния»
- АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
- БПТ – боевая психическая травма
- В – возраст
- ВИК – вегетативный индекс Кердо
- ВИп – вегетативный индекс Кердо в покое
- ВИр – вегетативный индекс Кердо при выполнении физической нагрузки
- ВМА – Военно-медицинская академия
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВПН – военно-профессиональная направленность
- ВСР – вариабельность сердечного ритма
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИН – индекс напряжения
- ИР – индекс Робинсона
- ИРД – индекс Рида
- ИС – индекс Старра
- ИФИ – индекс функциональных изменений
- К атер. – коэффициент атерогенности
- КВ – коэффициент выносливости

КЖ – качество жизни
КорП – корректурная проба
КП – шкала «Коммуникативный потенциал» методики МЛЮ «Адаптивность»
КРГ – кардиоритмограмма
КФ – креатинфосфорная кислота
ЛАП – шкала «Личностный адаптационный потенциал» методики МЛЮ «Адаптивность»
ЛТ – личностная тревожность
МЛЮ – Многоуровневый личностный опросник «Адаптивность»
ММУ – максимальное мышечное усилие
МОД – минутный объем дыхания
МОК – минутный объем кровообращения
МПК – максимальное потребление кислорода
МТ – масса тела
НПА – нервно-психическая адаптация
НПН – нервно-психическая неустойчивость
НПУ – нервно-психическая устойчивость
НТ – нейротензин
НЦД – нейроциркуляторная дистония
ОИР – общее интеллектуальное развитие
ОП – открытое поле
ПД – пульсовое давление
ПДп – пульсовое давление в покое
ПДр – пульсовое давление при выполнении физической нагрузки
ПЗМР – простая зрительно-моторная реакция
ППС – профессионально-психологическое сопровождение
ППСС – показатель периферического сопротивления сосудов
ПР – шкала «Психическая регуляция» методики МЛЮ «Адаптивность»
ПСД – плечевое систолическое артериальное давление
ПТСР – посттравматические стрессовые расстройства

- РДО – реакция на движущийся объект
- РТ – реактивная или ситуационная тревожность
- САД – систолическое артериальное давление
- САН – тест дифференциальной самооценки функционального состояния
- СД – систолическое (максимальное) давление
- СДД – среднее диастолическое давление
- СДДп – среднединамическое давление в покое
- СДДр – среднединамическое давление при выполнении физической нагрузки
- СР – сердечный ритм
- СТ – ситуативная (реактивная) тревога
- ТГ – триглицериды
- УО – ударный объем
- УР – умственная работоспособность
- УСК – уровень субъективного контроля
- ФПНП – функциональная подвижность нервных процессов
- ФПС ГПС – Федеральная противопожарная служба государственной противопожарной службы
- ФС – функциональное состояние
- ФСО – функциональное состояние организма
- ХС – холестерин
- ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
- ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
- ЦНС – центральная нервная система
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЧССп – частота сердечных сокращений в покое
- ЧССр – частота сердечных сокращений при выполнении физической нагрузки
- ШРЛТ – Шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина
- ЭО – экспертная оценка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкина, Н.Г. Ориентировочно–исследовательское поведение у крыс при вибрационно-шумовом воздействии / Н.Г. Абдулкина, А.А. Зайцев, О.Б. Жукова, А.А. Гостюхина, В.А. Воробьев, К.В. Зайцев // Медицина и образование в Сибири. 2015. – №6. – С. 52.
2. Авалиани, Т.В. Гендерные особенности поведения и липидного спектра у крыс в отдаленном периоде после вибрационного шума / Т.В. Авалиани, Н.Н. Ключева, Н.К. Апраксина, С.Г. Цикунов // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2018. – Т.54. – №2. – С. 109–115.
3. Адамян, В.Л. Медико-биологические аспекты трудовой деятельности пожарных / В.Л. Адамян, И.В. Мальков // Центральный научный вестник. – 2017. – Т.2. – №19(36). – С. 3.
4. Ажикова, А.К. Оценка функционального состояния печени белых крыс в условиях гипертермии / А.К. Ажикова // Естественные науки. – 2016. – №2(55). – С. 33–39.
5. Алексанин, С.С. Медицинские последствия влияния производственных факторов на пожарных / С.С. Алексанин, М.В. Санников, О.М. Астафьев // Вестник Российской военно–медицинской академии. – 2008. – №3(Прил. 2). – С. 158.
6. Алексанин, С.С. Показатели профессионального травматизма и смертности у сотрудников государственной противопожарной службы России (1996–2015 гг) / С.С.Алексанин, Е.В.Бобринев, В.И.Евдокимов, А.А. Кондашов, В.И. Сибирко, В.В. Харин // Медико–биологические и социально–психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2018. – №3. – С. 5–25.
7. Алексанин, С.С., Состояние здоровья специалистов опасных профессий МЧС России / С.С. Алексанин, О.М. Астафьев // Медикопсихологическая помощь в чрезвычайных ситуациях: материалы международной научно–практической конференции. – СПб., 2010. – С. 3–11.

8. Алибоев, М.А. Пожар и методы пожаротушения/ М.А. Алибоев, Ш. Жумабоев // ТесНика. – 2020. – №2. – С. 43–45.

9. Афанасьева Е.Ю. и др. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: Учебное пособие для вузов: учебное пособие для студентов медицинских и фармацевтических вузов / под ред. Калетиной Н.И. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2008. – 1015 с.

10. Ахметов, И.И. Молекулярно–генетические маркеры физических качеств человека: автореф. дис... докт. мед. наук: 03.02.07; 14.03.11 / Ахметов Ильдус Ильясович. – СПб., 2010. – С. 12–18.

11. Башарин, В.А. Токсикология продуктов горения полимерных материалов: Учебное пособие / В.А. Башарин, С.В. Чепур, П.Г. Толкач, Н.Г. Венгерович, М.А. Юдин, А.С. Никифоров, М.А. Тюнин, Д.А. Халютин, Н.Ф. Маркизова, А.В. Дмитриев, А.В. Завирский. – СПб.: Издательство «Левша. Санкт–Петербург», 2022. – 104 с.

12. Башарин, В.А. Токсикология пульмонотоксикантов: Учебное пособие / В.А. Башарин, С.В. Чепур, П.Г. Толкач, Н.Г. Венгерович, М.А. Юдин, А.С. Никифоров, О.А. Кузнецов, Д.В. Овчинников, П.К. Потапов, Д.Т. Сизова. – СПб.: Издательство «Левша. Санкт–Петербург», 2021, – 88 с.

13. Бердышев, О.В. Влияние шума на организм человека. профилактика шума / О.В. Бердышев, А.Е. Шевченко // Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Безопасность и управление рисками. – 2014. – №1. – С. 42–51.

14. Блохин, Е.А. Влияние стресс факторов на психику пожарных / Е.А. Блохин, В.А. Синцов // Научное сообщество студентов. Междисциплинарные исследования. Сборник статей по материалам LXXXIV студенческой междунар. научно-практической конференции. – Новосибирск, 2020. – С. 180–183.

15. Богомолова, Е.С. Динамика морфологических нарушений нервной ткани головного мозга белых крыс при длительном воздействии шума / Е.С. Богомолова // Здоровье населения и окружающая среда. Материалы Всероссийской конференции. – Иркутск, 2017. – С. 212–216.
16. Бокатуев, П.С. Влияние продуктов горения на здоровье пожарного и его трудоспособность / П.С. Бокатуев // Актуальные проблемы строительства, ЖКХ и техносферной безопасности материалы VI Всероссийской (с междунар. участием) научно–технической конференции молодых исследователей. Под общей редакцией Н.Ю. Ермиловой, И.Е. Степановой. – Волгоград, 2019. – С. 127–129.
17. Боландина, Е.С. Влияние опасных факторов пожара на организм человека / Е.С. Боландина // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – №2. – С. 36.
18. Бортулёв, С.А. Токсическое поражение миокарда при тяжелых отравлениях продуктами горения / С.А. Бортулёв, М.В. Александров, С.А. Васильев, А.А. Трофимов // Скорая медицинская помощь. – 2013. – №14 (2). – С. 78–83.
19. Бортулев, С.А. Электрофизиологическая характеристика токсической кардиомиопатии при остром отравлении продуктами горения: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.03.04; 14.01.04 / Бортулев, Сергей Александрович. – СПб., 2013. – 28 с.
20. Быкова, В.Ю. Актуальность обеспечения безопасности профессиональной деятельности сотрудников оперативных подразделений МЧС России / В.Ю. Быкова, А.А. Домрачев, О.А. Домрачева // Современные технологии обеспечения гражданской обороны и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций. – 2015. – №1–1(6). – С. 16–18.
21. Васильев, А.В. Проблемы оценки сочетанного влияния шума и других физических факторов на здоровье человека / А.В.

Васильев // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Т.14, №6. – С. 158–164.

22. Васильева, И.Н. Низкочастотный шум как вредный фактор, повышающий частоту хромосомных aberrаций и усиливающий клеточную гибель / И.Н. Васильева, В.Г. Беспалов, В.Н. Зинкин // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – №3. – С. 22–26.

23. Васькина, Е.А. Состояние иммунной реактивности у экспериментальных животных с карциносаркомой walker 256 при воздействии общей гипертермии / Е.А. Васькина, М.Е. Тулеутаев, О.Ж. Узаков, А.В. Ефремов // Медицина Кыргызстана. – 2019. – №1. – С. 37–44.

24. Волошенко, А.А. Экспресс–оценка теплового потока для определения безопасных зон работы пожарных подразделений / А.А. Волошенко // Технологии техносферной безопасности. – 2017. – №4(74). – С. 66–72.

25. Воробьева, В.В. Патологические механизмы неврологических нарушений у экспериментальных животных, подвергнутых вибрационному воздействию / В.В. Воробьева, О.С. Левченкова, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т.18, №3. – С. 213–224.

26. Гаврюченков, Д.В. Отравление окисью углерода / Д.В. Гаврюченков, И.В. Карпенко // Медицинская сестра. – 2016. – №5. – С. 15–19.

27. Генералова, К.Р. Влияние интенсивной физической нагрузки и гипертермии на биохимические маркеры стресс-реакции плазмы крови у крыс / К.Р. Генералова, Н.В. Лапина // Международный научно–исследовательский журнал. – 2015. – №10–3(41). – С. 87–88.

28. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Издательство Н–Л, 2009. – 528 с.

29. Гладких, В.Д. Оксиды углерода. Физиологическая значимость и токсичность / В.Д. Гладких. – М.: Комментарий, 2021. – 272 с.
30. Гладких, В.Д. Токсикология продуктов горения. Клинико–экспериментальные аспекты / В.Д. Гладких, М.Б. Иванов, А.В. Алехнович, В.А. Баринов, Н.В. Баландин, Г.В. Вершинина, Н.В. Лапина, М.В. Мелихова. – М.: Комментарий, 2020. – 224 с.
31. Глотов, О.С. Способ определения предрасположенности человека к различным видам физической работоспособности и генетическая панель для осуществления этого способа / О.С. Глотов, А.С. Глотов, М.В. Асеев // Патент на изобретение № 2339701 (2008г).
32. Годовой отчет за 2019 год обзор деятельности Токийского пожарного департамента в 2018 году.
33. Годовой отчет. Комиссия пожарной службы Новой Зеландии. 2019.
34. Горбачев, А.Ю. Воздействия опасных и вредных факторов при тушении пожара в цехе подачи топлива тэц на работников пожарной охраны / А.Ю. Горбачев, В.В. Игumenьщева // Вестник Ангарского государственного технического университета. – 2020. – №14. – С. 166–170.
35. Горелова Л.Е. Яды и противоядия // РМЖ. 2002. – №26. – С. 1237.
36. Горюнов, А.Ю. Воздействие опасных факторов пожара на психику пожарного–спасателя / А.Ю. Горюнов, Д.Т. Загробский, Ю.Л. Бутенко // Пожарная и техносферная безопасность: проблемы и пути совершенствования. – 2019. – №2(3). – С. 64–68.
37. Григорьева, С.А. Связь аллельных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков с цитогенетическим ответом на действие мутагена / С.А. Григорьева, В.А. Никитина, Ю.А. Ревазова // Гигиена и санитария. – 2007. – №5. – С. 62–63.

38. Гумерова, Г.И. Иммуноферментные и биологические методы определения диоксинов / Г.И. Гумерова, Э.В. Гоголь, О.С. Сибгатуллина // Матер. XVII Межд. Науч. Конф. «Химия и инженерная экология». – Казань, 2017. – С. 250–253.

39. Гусева, И.В. Психологические детерминанты успешности профессиональной деятельности пожарных МЧС/ И.В. Гусева // European Social Science Journal. – 2016. – №8. – С. 237–239.

40. Данные по статистике пожаров 25 стран в 2018 году. Пожарная безопасность и пожарная безопасность в 2018 году, Статистический журнал, Статистика пожаров и их анализ – Москва, Россия, ВНИИПО, 2019.

41. Деревщикова, Д.М. Вредные вещества, выделяющиеся при горении и термическом разложении строительных и декоративно-отделочных материалов, как основной опасный фактор пожара/ Д.М. Деревщикова, А.М. Зайцев // Студент и наука. – 2019. – №2. – С. 77–84.

42. Дигурова, И.И. Влияние гипертермии и иммобилизации на деформируемость эритроцитов у крыс / И.И. Дигурова // Актуальные вопросы биологической физики и химии. – 2017. – Т.2, №1. – С. 47–50.

43. Долотина, Н.В. Состояние костномозгового кроветворения крыс при воздействии общей гипертермии / Н.В. Долотина, Е.Н. Самсонова, Ц.С. Матхеев, О.Н. Логачева, С.Н. Алексеенко, И.А. Кривошапкин, А.В. Ефремов, М.Г. Пустоветова // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2014. – Т.12, №2. – С. 12–17.

44. Домрачев, А.А. Сопровождение профессиональной деятельности пожарных оперативных подразделений как направление обеспечения эффективности функционирования федеральной противопожарной службы МЧС России / А.А. Домрачев, А.А. Мельник, Л.А. Михайлова // Психолого-педагогические проблемы безопасности человека и общества. – 2009. – №1(2). – С. 49–54.

45. Дранников, А.А. Методы корректировки психологического состояния пожарного при тушении пожаров и ликвидации чрезвычайных ситуаций / А.А. Дранников, В.С. Мандрыка, Ю.Л. Бутенко // Пожарная и техносферная безопасность: проблемы и пути совершенствования. – 2020. – №2(6). – С. 136–139.

46. Дьякович, М.П. Медикопсихологические последствия воздействия факторов пожара на ОАО "Иркутсккабель" на пожарных ликвидаторов / М.П. Дьякович, О.И. Шевченко // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – №1. – С. 29–35.

47. Ежегодник Эстонского спасательного совета за 2018 год.

48. Еникеев, Д.А. Основы патофизиологи. Типовые патологические процессы: учебное пособие / Д.А. Еникеев, Э.Н. Хисамов, Е.А. Нургалеева, Д.В. Срубиллин, Г.А. Байбурина, В.И. Лехмус, Г.Г. Халитова, Е.Р. Фаршатова, Л.В. Нагаева, В.П. Головин. - Уфа: Издательство ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2015, – 113 с.

49. Заболотских, В.В. Синергетические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов / В.В. Заболотских, А.В. Васильев, Ю.П. Терещенко // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2016. – Т.18, №5(2). – С. 290–295.

50. Завирский, А.В. Экспериментальная модель комбинированного радиационно–химического поражения в результате воздействия рентгеновского излучения и монооксида углерода / А.В. Завирский, В.В. Зацепин, В.А. Башарин, П.Г. Толкач, С.А. Мешков // Медлайн.ру. – 2019. – Т.21, №2. – С. 11–22.

51. Захарова, И.Н. Методики для диагностики свойств внимания (концентрация, объем, устойчивость) и уровня развития интеллектуальных операций (анализ, обобщение, классификация) у младших школьников / И.Н. Захарова // Молодой ученый. – 2019. – №45(283). – С. 232–234.

52. Зобнин, Ю.В. Отравление монооксидом углерода (угарным газом) / Ю.В. Зобнин, Т.Н. Саватеева–Любимова, А.Л. Коваленко, А.Ю. Петрова, С.А. Васильев, Б.В. Батоцыренов, М.Г. Романцов. – СПб.: Тактик–Студио, 2011. – 86 с.

53. Иванов, А.О. Неспецифические безмедикаментозные технологии для повышения устойчивости человека к переохлаждению / А.О. Иванов, Ю.Е. Барачевский, С.М. Грошинин, В.А. Степанов, О.В. Лобозова, С.Н. Линченко, К.С. Караханян, В.Ю. Скокова // Экология человека. – 2020. – №7. – С. 51–58.

54. Иличкин, В.С. Токсичность продуктов горения полимерных материалов. Принципы и методы определения / В.С. Иличкин. – СПб.: Химия, 1993. – 136 с.

55. Иронова, С.Ш. Влияние высокой температуры на выбор разнокачественной пищи у белых крыс / С.Ш. Иронова // Наука и инновация. – 2020. – №1. – С. 115–121.

56. Казанцев, С.Я. Медицинские и биологические аспекты поражения организма угарным газом / С.Я. Казанцев, В.И. Красильников // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2019. – №1. – С. 13–16.

57. Казанцева, Е.А. Шум. Влияние шума на организм человека / Е.А. Казанцева, М.В. Старчикова // Здоровье и профилактика болезней современного общества. Здоровые дети – будущее страны. Материалы Краевой региональной научно–практической конференции. – СПб., 2018. – С. 52–54.

58. Какарека, С.В. Источники поступления стойких органических загрязнителей в окружающую среду: опыт выявления и изучения / С.В. Какарека, Т.И. Кухарчик // Природопользование. – 2012. – №22. – С. 157–164.

59. Камышников, В.С. Справочник по клинико–биохимической лабораторной диагностике. Т. 2. / В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2002. – 896 с.

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

61. Карнюшкин, А. И. Расчет параметров пожара: методические указания / А. И. Карнюшкин, В. В. Татаринov. – Москва: МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2017. – 32 с.

62. Карькин, И.Н. Моделирование защиты людей и оборудования от теплового потока пожара на территории производственных объектов / И.Н. Карькин, Н.А. Контарь, С.В. Субачев, А.А. Субачева // Техносферная безопасность. – 2019. – №2(23). – С. 103–108.

63. Кибитов, А.О. Молекулярно–генетический профиль дофаминовой нейромедиаторной системы при алкоголизме и героиновой наркомании: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.27 / Кибитов Александр Олегович – М., 2013. – 25 с.

64. Кирильчук, И.О. Состав продуктов горения при техносферных пожарах и их негативное воздействие на атмосферу / И.О. Кирильчук, М.М. Ишков // Актуальные проблемы экологии и охраны труда. Сборник статей XI Международной научно–практической конференции. Посвящается 55–летию Юго–Западного государственного университета. – Курск, 2019, – С. 197–202.

65. Козловский, В.Л. Биологические предпосылки формирования лекарственной резистентности в психиатрии и фармакодинамические подходы к ее преодолению / В.Л. Козловский, М.Ю. Попов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – 120(10). – 137–142.

66. Колычева, И.В. Актуальные вопросы медицины труда пожарных (обзор литературы) / И.В. Колычева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – №8(46). – С. 133–139.

67. Колычева, И.В. Оценка профессионального риска развития болезней органов дыхания и кожи у пожарных / И.В. Колычева, Н.Н.

Несмеянова, Л.М. Соседова, Н.А. Тараненко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – №2(40). – С. 50–53.

68. Колычева, И.В., Рукавишников В.С. Оценка риска профессиональных и производственно обусловленных заболеваний у пожарных / И.В. Колычева, В.С. Рукавишников // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – №12. – С. 11–17.

69. Кондаурова, О.П. Особенности показателей стрессоустойчивости у сотрудников государственной противопожарной службы МЧС России / О.П. Кондаурова, Я.А. Горбунова // Тенденции развития науки и образования. – 2020. – №62(19). – С. 72–75.

70. Кривошапкин, И.А. Особенности иммунного ответа после воздействия общей гипертермии на экспериментальных животных / И.А. Кривошапкин, А.В. Ефремов, Е.Н. Самсонова, М.Г. Пустоветова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т.9, №5. – С. 159 – 262.

71. Круглов, Э.А., Экологическая безопасность и проблемы нормирования стойких органических загрязнителей (СОЗ) / Э.А. Круглов, З.К. Амирова // Башкирский экологический вестник. – 2009. – №1. – С. 21–23.

72. КТО. Статистика здравоохранения и информационные системы.

https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html

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

74. Куликова, Т.И. Влияние профессионального стресса на психическое здоровье специалистов пожарной службы МЧС / Т.И. Куликова // Научно-методический электронный журнал Концепт. – 2017. – №43. – С. 34–38.

75. Кулинский, В.И. Обезвреживание ксенобиотиков / В.И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – №1. – С. 8–12.
76. Куралева, О.О. Физиологические резервы организма / О.О. Куралева, А.Д. Давыдова // Вестник науки. – 2020. – Т.3, №4(25). – С. 20–21.
77. Кустов, В.В. Комбинированное действие промышленных ядов / В.В. Кустов, Л.А. Тиунов, Г.А. Васильев. – М.: Медицина, 1975. – 256 с.
78. Кухар, И.В. Влияние вредных и опасных факторов лесных пожаров на окружающую среду / И.В. Кухар, Л.Н. Бердникова, С.Н. Орловский, С.Н. Мартыновская, В.Н. Коршун, А.И. Карнаухов // Хвойные бореальной зоны. – 2019. – Т.37, №5. – С. 307–312.
79. Куценко, С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – СПб.: Издательство Фолиант, 2004. – 570 с.
80. Кушнир, Л.А. Объективная оценка профессионального химического риска и его восприятие сотрудниками Государственной противопожарной службы / Л.А. Кушнир, В.В. Бояринцев, А.Н. Гребенюк // Воен.–мед. журн. – 2009. – Т.330, №2. – С. 63–64.
81. Лапач, С.Н. Статистические методы в медико–биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: МОРИОН, 2001. – 408 с.
82. Лахман, О.Л. Диагностическая значимость электронейромиографического обследования периферических нервов при воздействии вредных производственных факторов (вибрация, ртуть, комплекс токсических веществ, выделяющийся на пожаре). Методические рекомендации / О.Л. Лахман, Д.В. Русанова, Н.В. Картапольцева. – Ангарск, 2006. – С. 15–17.
83. Леванчук, А.В. Гигиеническая оценка шума автомобильного транспорта в зависимости от расстояния и высоты от

источника шума / А.В. Леванчук, Д.Е. Курепин // Интернет–журнал Науковедение. – 2014. – №6(25). – С. 21.

84. Леонова, Е.В. Реактивность организма и ее роль в патологии: Учебно–метод. Пособие / Е.В. Леонова Ф.И. Висмонт – Мн.: БГМУ, 2002. – 24 с.

85. Лизарев, А.В. Остояние гормональной регуляции у экспериментальных животных, подвергшихся воздействию шума и вибрации / А.В. Лизарев, В.А. Панков // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т.59, № 9. – С. 680–681.

86. Лимборская, С.А. Этническая геномика народонаселения Восточно–европейского региона / С.А. Лимборская, Д.А. Вербенко, А.В. Хрунин, П.А.Сломинский / в кн.: Молекулярный полиморфизм человека: индивидуальное разнообразие биомакромолекул. – М.: РУДН, 2007. – С. 707–749.

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

88. Лотфуллина, Э.Р. Гибридные методы определения диоксинов / Э.Р. Лотфуллина, Г.И. Гумерова // XVII Междунар. Науч. Конф. «Химия и инженерная экология». – Казань, 2017. – С. 292–296.

89. Лупанов, С.А. Пожары и пожарная безопасность в 2010 году: Статистический сборник / С.А. Лупанов, А.Г. Фирсов, Н.А. Зуева, В.И. Сибирко, Т.А. Чечетина, Н.Г. Чабан / Под общей редакцией В.И. Климкина. – М.: ВНИИПО, 2011. – 140 с.

90. Ляшенко, В.Н. Вибрационный стресс и резистентность эритроцитов / В.Н. Ляшенко // Актуальные вопросы естественных и гуманитарных наук: идеи молодых исследователей. Материалы студенческой научной конференции. – 2018. – С. 90–94.

91. Ляшенко, В.Н. Оценка адаптационной реактивности организма крыс при действии вибрации / В.Н. Ляшенко // Новая наука: Стратегии и векторы развития. – 2016. – №118–3. – С. 11–14.
92. Максиняева, М.Р. Диоксины и их воздействие на здоровье человека / М.Р. Максиняева, А.В. Орешкина // Окружающая среда и здоровье. Сборник статей II Международной научно–практической конференции. – 2020. – С. 74–78.
93. Маркизова, Н.Ф. Токсичные компоненты пожаров / Н.Ф. Маркизова, Т.Н. Преображенская, В.А. Башарин, А.Н. Гребенюк. – СПб.: Фолиант, 2008. – 208 с.
94. Марковская, В.А. Патофизиологические аспекты острой тепловой травмы (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... кандидата биологических наук: 14.03.03 // Марковская Вера Александровна: – М., 2011. – 25 с.
95. Мартинович, Н.В. Влияние монооксида углерода на личный состав пожарно–спасательных подразделений / Н.В. Мартинович, И.Н. Татаркин, А.В. Антонов // Научно–аналитический журнал Вестник Санкт–Петербургского университета Государственной противопожарной службы МЧС России. – 2014. – №2. – С. 1–6.
96. Маслова, О.В. Диоксины – современные супертоксиканты / О.В. Маслова // Новая наука: Проблемы и перспективы. – 2015. – №5–2. – С. 231–234.
97. Матюшин, А.В. Профессиональный риск пожарных / А.В. Матюшин, А.А. Порошин, Ю.И. Харин, В.С. Путин, Е.Ю. Удавцова // Пожарная безопасность. – 2009. – №3. – С. 112–118.
98. Маштаков, В.А. Оценка рисков и опасностей, которым подвержены пожарные при выполнении профессиональных обязанностей / В.А. Маштаков, Е.Ю. Удавцова, Е.В. Бобринев, А.А. Кондашов // Пожарная и техносферная безопасность: проблемы и пути совершенствования. – 2020. – №2(6). – С. 269–273.

99. МВ 3.3.8.–129 – 2006. Проведення психофізіологічного професійного відбору кандидатів на навчання до вищих навчальних закладів Міністерства України з питань надзвичайних ситуацій та у справах захисту населення від наслідків Чорнобильської катастрофи. Київ; 2006.
100. МВ 8.8.2.4–127–2006. Визначення та гігієнічна оцінка показників токсичності продуктів горіння полімерних матеріалі. Одеса, 2006.
101. Мешков, Н.А. Оценка факторов риска профессиональной деятельности и состояние здоровья сотрудников противопожарной службы / Н.А. Мешков, И.В. Бухтияров, Е.А. Вальцева // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – Т.60, №10.– С. 658–673.
102. Мовчан, В.Н. Экология человека. – Санкт–Петербург: Издательство Санкт-Петербургского университета, 2004. – 290 с.
103. Могиленкова, Л.А. Роль генетического полиморфизма и различия в детоксикации химических веществ в организме человека / Л.А. Могиленкова, В.Р. Рембовский // Гигиена и санитария. – 2016. – Т.95, №3. – С. 255–262.
104. Мочалова, И.С. Ультраструктурные изменения гепатоцитов крыс, перенесших воздействие хронической гипертермии, и их коррекция инозином / И.С. Мочалова // Знание. – 2016. – №3–5(32). – С. 46–51.
105. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 528 від 27 грудня 2001 р. «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу».
106. Наташкина, Е.Г. Влияние лесных пожаров на окружающую среду и внедрение систем обнаружения пожара / Е.Г. Наташкина, К.К. Кузнецов // Научные исследования молодых ученых. Сборник статей

VIII Международной научно–практической конференции. В 2–х частях. – 2020. – С. 106–108.

107. Невельский, А.Н. Белки крови как индикатор реактивности организма крыс при действии вибрации / А.Н. Невельский, В.Н. Ляшенко // Новая наука: Проблемы и перспективы. – 2016. – №10–2. – С. 5–7.

108. Нестеров, Ю.В. Влияние гипертермии на активность каталазы, супероксиддисмутазы и свободнорадикальных процессов в лёгочной ткани разновозрастных крыс / Ю.В. Нестеров, А.С. Чумакова // Молодые учёные в решении актуальных проблем современной физиологии. Сборник материалов Всероссийской научно–практической конференции. – 2020. – С. 35–37.

109. Нестеров, Ю.В. Изменение активности антиоксидантной ферментной системы легких крыс разного постнатального возраста при экзогенной гипертермии / Ю.В. Нестеров // Естественные науки. – 2018. – №1(62). – С. 49–55.

110. Нехорошкова, Ю.В. Влияние токсичных продуктов горения на нейрогуморальную регуляцию у пожарных–спасателей / Ю.В. Нехорошкова, А.А. Гризанова // Материалы III съезда токсикологов России. – М., 2008. – С. 195–197.

111. Нехорошкова, Ю.В. Исследование обмена катехоламинов в различных профессиональных группах работников МЧС / Ю.В. Нехорошкова // Український журнал з проблем медицини праці.– 2012. – №2. – С. 56–60.

112. Никифоров, А.Л. Оценка эффективности боевой одежды пожарного по сдерживанию теплового потока / А.Л. Никифоров, Д.В. Сорокин, С.Н. Животягина, О.Г. Циркина, В.Ю. Бобылев // Молодые ученые – развитию текстильно–промышленного кластера (Поиск). – 2017. – №2. – С. 80–81.

113. Николаев, В.Ю. Адаптивные реакции системы гемостаза у крыс в остром периоде после общей однократной гипертермии / В.Ю.

Николаев, В.И. Киселев, И.И. Шахматов, В.М. Вдовин // Научные труды IV Съезда физиологов СНГ. – 2014. – С. 111.

114. Николаев, В.Ю. Гемостазиологический профиль крыс в постгипертермическом периоде после общей гипертермии высокого уровня / В.Ю. Николаев, И.И. Шахматов, В.И. Киселёв, О.М. Улитина, О.В. Алексеева, Ю.А. Бондарчук, К.С. Николаева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 11–16. – С.1068–1071.

115. Николаева, А.Д. Диоксины и их влияние на здоровье человека / А.Д. Николаева // Техногенная и природная безопасность. материалы IV Всероссийской научно–практической конференции. Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова. – 2017. – С. 299–303.

116. Николаева, Л.В. Оценка действия угарного газа на организм человека / Л.В. Николаева, Н.Н. Кривенко // Проблемы обеспечения безопасности при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций. – 2016. – №1–2(5). – С. 77–79.

117. Обзор Департамента пожарной службы Гонконга за 2019 год.

118. Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека. Методические рекомендации / М.: Науч. совет РАМН и МЗ и СР РФ по экологии человека и гигиене окружающей среды, 2005. – 37 с.

119. Ошевенский, Л.В. Изучение состояния здоровья человека по функциональным показателям организма / Л.В. Ошевенский, Е.В. Крылова, Е.А.Уланова. – Нижний Новгород: ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 2007. – 64 с.

120. Павлова, Т.В. Влияние теплового стресса на физическую и психическую работоспособность в экстремальных ситуациях / Т.В.

Павлова, В.А. Марковская // Проблемы правоохранительной деятельности. – 2017. – №4. – С. 34–38.

121. Паниотова, Д.Ю. К вопросу об особенностях стресса и стрессоустойчивости пожарных / Д.Ю. Паниотова, Н.Э. Красавин // Пожарная и техносферная безопасность: проблемы и пути совершенствования. – 2020. – №2(6). – С. 312–314.

122. Панков, В.А. Влияние вибрации на функциональную активность нервной системы у животных в эксперименте / В.А. Панков, М.В. Кулешова, Е.В. Катаманова, Н.В. Картапольцева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – №3–2(91). – С. 113–119.

123. Паритов, А.Ю. Изучение частоты встречаемости вариантов промоторного участка гена серотонинового транспортера 5-HTTLPR в группе долгожителей Кабардино–Балкарской Республики / А.Ю. Паритов, З.Х. Нажмутдинова // Актуальные исследования. – 2020. – №21(24). – С. 33–37.

124. Плешков, Е.Н. Влияние токсичных продуктов горения на организм человека при горении современных строительных материалов / Е.Н. Плешков // Техносферная безопасность: наука и практика Материалы международной научно–практической конференции. Кафедра «Техносферная безопасность и транспортно–технологические машины». – 2015. – С. 17–20.

125. Пожарноспасательный статистический выпуск. Великобритания. Департамент по делам общин и местного самоуправления 2019.

126. Пожары и пожарная безопасность в 2015 году: Статистический сборник / Под общ. ред. А.В. Матюшина. – М.: ВНИИПО, 2016. – 124 с.

127. Полехин, П.В. Пожары и пожарная безопасность в 2018 году: Статистический сборник / П.В. Полехин, М.А. Чебуханов, Т.Б. Долаков, А.А. Козлов, Ю.А. Матюшин, А.Г. Фирсов, В.И. Сибирко, В.С.

Гончаренко, Т.А. Чечетина / под общей редакцией Д.М. Гордиенко. – М.: ВНИИПО, 2019. – 125 с.

128. Полоников А.В. Эколого–токсикогенетическая концепция мультифакториальных заболеваний: от понимания этиологии до клинического применения / А.В. Полоников, В.П. Иванов, М.А. Солодилова // Медицинская генетика: ежемесячный научно–практический журнал. – 2008. – Т.7, №11. – С. 3–20.

129. Порошин, А.А. Анализ заболеваемости сотрудников Федеральной противопожарной службы России в 2005–2007 гг. / А.А. Порошин и др. // Мед.–биол. и соц.–психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2009. – №1. – С. 16–19.

130. Потапов, П.К. Поражение легких при интоксикации продуктами пиролиза хлорсодержащих полимерных материалов (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.04 / Потапов Петр Кириллович. – СПб., 2021. – 24 с.

131. Потапов, П.К., Структурно–функциональные нарушения дыхательной системы у лабораторных животных при интоксикации продуктами пиролиза хлорсодержащих полимерных материалов / П.К. Потапов, Ю.В. Дмитриев, П.Г. Толкач // Медицинский академический журнал. – 2020. – Т.20, №3. – С. 13–22.

132. Приказ МЧС России № 710 от 20.11.2008 г. «Об утверждении Концепции совершенствования медицинского обеспечения системы МЧС России на период до 2020 года и Плана основных мероприятий реализации первого этапа Концепции на 2009–2011 годы».

133. Причины смерти. Ханна Ричи и Макс Розер. <https://ourworldindata.org/causes-of-death>.

134. Пырерко, Л.В. Воздействие диоксинов на здоровье человека / Л.В. Пырерко // Мат–лы Междунар. (заочной) науч–практ. конф. «Актуальные научные исследования в современном мире» / под общей редакцией А.И. Вострецова. – 2018. – С. 22–25.

135. Райе, Р.Х. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций / Р.Х. Райе, Л.Ф. Гуляева. – Новосибирск, 2003. – 208 с.

136. Расин, М.С. Липиды, воспаление и патология человека: роль рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом / М.С. Расин // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – №5(53). – С. 52–56.

137. Рева, И.А. Антиоксидантная система крыс при чрезмерных физических нагрузках в сочетании с гипертермией / И.А. Рева // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 77-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – 2019. – С. 500–501.

138. Рева, И.А. Состояние антиоксидантной системы у крыс, подвергнутых чрезмерным физическим нагрузкам в сочетании с гипертермией / И.А. Рева, М.И. Соснин // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 52-й ежегодной Всероссийской конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Павла Васильевича Дунаева. – 2018. – С. 49.

139. Рукавишников, В.С. Медицина труда пожарных: итоги и перспективы исследований / В.С. Рукавишников, И.В. Колычева // Мед. труда и пром. экол. – 2007. – №6. – С. 1–5.

140. Рукавишников, В.С. Некоторые подходы к мониторингу условий труда и состояния здоровья пожарных / В.С. Рукавишников, И.В. Колычева, В.Б. Дорогова и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – №2(40). – С. 7–14.

141. Рукавишников, В.С. Профилактика профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний у пожарных. Методические

рекомендации / В.С. Рукавишников, О.Л. Лахман, В.Б. Дорогова, Г.М. Бодиенкова. – Ангарск, 2006. – 52 с.

142. Румак, В. С. Молекулярная токсикология диоксинов / В.С. Румак, Н. В. Умнова, Г.А. Софронов, Д.С. Павлов. – СПб.: Наука, 2013.– 63 с.

143. Румак, В.С. Молекулярные и клеточные аспекты токсичности диоксинов / В.С. Румак, Н.В. Умнова, Г.А. Софронов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т.69, №3–4.– С. 77–84.

144. Румак, В.С. Диоксины и безопасность биосистем: результаты натуральных исследований / В.С. Румак, Н.В. Умнова // Жизнь Земли. – 2018. – №40(3). – С. 308–323.

145. Румянцева, В.Д. DA–система как генетический маркер заболеваний, связанных с нарушением функций центральной нервной системы / В.Д. Румянцева, М.А. Толкачева, А.Н. Лысенко, С.А. Зятьков // Молодой ученый. – 2019. – №50(288). – С. 29–34.

146. Савенкова, О.О. Results of use of immunohistochemical methods in researches of processes vasculogenesis and their infringements after influence hypoxia and hyperthermia / О.О. Савенкова, С.В. Козлов, В.В. Кошарний, В.Ф. Шаторна // Вестник проблем биологии и медицины. – 2016. – Т.1, №3(131). – С. 133–136.

147. Саматова, И.М. Структурная характеристика коры надпочечников беременных крыс при вибрационном воздействии разной продолжительности / И.М. Саматова, Ю.И. Склянов, Н.Н. Дубинина, Е.А. Попп, Н.В. Саломейна // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – №3. – С. 8.

148. Самохвалов, И.М. Динамика эндокринного ответа при стресс–реакциях в хирургическом лечении калькулезного холецистита / И.М. Самохвалов, Г.В. Зачиняев, Б.Г. Андрюков, К.П. Головкин, В.Я.

Апчел // Вестник Российской Военно–медицинской академии. – 2013. – №3(43). – С. 38–42.

149. Санников, М.В. Эпидемиологический анализ результатов углубленных медицинских осмотров профессиональных спасателей МЧС России / М.В. Санников, С.С. Алексанин // Мед.–биол. и соц.–психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2009. – №4. – С. 5–9.

150. Саприн, А.Н. Ферменты метаболизма и детоксикации ксенобиотиков / А.Н. Саприн // Успехи биологической химии. – 1991. – Т.32. – С. 146–172.

151. Сарманаев, С.Х. Токсико–химическое поражение на пожаре / С.Х. Сарманаев, В.А. Башарин, К.А. Шербашов и др. // Биомедицинский журн. Medline.ru. – 2015. – Т.16. – С. 434–442.

152. Сатюкова, Л.П. Диоксины и диоксиноподобные вещества / Л.П. Сатюкова, К.С. Проскурина, И.Р. Смирнова // Ветеринария. – 2015. – №4. – С. 55–59.

153. Северов, Н.В. Основы спасательной робототехники. Учебное пособие / Н.В. Северов, А.В. Байков, С.С. Носков и др. – Химки: АГЗ МЧС РФ, 2017. – 99 с.

154. Седов, А.В. Количественная оценка сочетанного действия на организм человека оксида углерода, толуола и нагревающего микроклимата / А.В. Седов, В.В. Кустов, Н.А. Суровцев, Т.А. Лукичева и др. // Гигиена труда и проф. Заболевания. – 1990. – №8. – С. 11–14.

155. Симон, В.А. Цитохром P450 и взаимодействие лекарственных веществ / В.А. Симон // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002 – №6. – С. 25–30.

156. Симонов, Е.А. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов [Электронный ресурс]: Электронное приложение к учебному пособию для студентов медицинских и фармацевтических вузов

/ Симонов Е.А., Калетина Н.И.; под ред. Калетиной Н.И. – электрон. дан. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2008 – 1 электрон. опт. диск (CD–ROM).

157. Сингапурские силы гражданской обороны. Годовой отчет за 2019 год.

158. Скальный, А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека, – М.: ОНИКС 21 век, Мир, 2004. – 215 с.

159. Смакова, И.Э. Структура нервно–психических расстройств в отдалённом периоде профессиональной интоксикации у пожарных / И.Э. Смакова, В.Г. Колесов, О.В. Фрик, Е.В. Катаманова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – №2. – С. 109–111.

160. Сметанникова, А.П. Воздействие продуктов горения пластмасс на организм человека / А.П. Сметанникова // Новая наука: От идеи к результату. – 2016. – №12–4. – С. 213–215.

161. Смиловенко, О.О. Повышение безопасности труда пожарного–спасателя / О.О. Смиловенко, И.Г. Курлович // Вестник Университета гражданской защиты МЧС Беларуси. – 2017. – №1(4). – С. 459–467.

162. Смирнова, В.М. Токсикология: промышленные и экологические аспекты: Учебное пособие / В.М. Смирнова, А.В. Борисов, Г.Н. Борисова, Е.Г. Ивашкин. – Нижний Новгород: Издательство «Нижегородский государственный технический университет им. Р. Е. Алексеева», 2019. – 240 с.

163. Смирнова, Т.Ю. Распределение структурных полиморфизмов генов ангиотензин – превращающего фермента и рецептора серотонина 5–HT_{2A} у долгожителей Северо–Запада России / Т.Ю. Смирнова, Д.Л. Спивак, Г.С. Якупова и др. // Успехи геронтол. – 2011. – Т.24, №4. – С. 620–625.

164. Сорокин, Д.В. К вопросу защиты пожарных от опасных тепловых воздействий / Д.В. Сорокин, А.Л. Никифоров, И.Ю. Шарабанова, С.Н. Животягина, Е.В. Стрижак // Современные

пожаробезопасные материалы и технологии. Сборник материалов Международной научно–практической конференции, посвященной Году гражданской обороны. – 2017. – С. 346–353.

165. Софронов, Г.А. Современные взгляды на механизм токсического действия диоксинов и их санитарно–гигиеническое нормирование / Г.А. Софронов, В.Р. Рембовский, А.С. Радилов и др. // Медицинский академический журнал. – 2019.– №19(1). – С. 17–28.

166. Софронов, Г.А. Возможные риски хронического воздействия малых доз диоксинов для здоровья населения: к методологии выявления токсических эффектов / Г.А. Софронов, В.С. Румак, Н.В. Умнова и др. // Медицинский академический журнал. – 2016. – №16(3). – С. 7–18.

167. Софронов, Г.А. Качество жизни лиц, перенесших острое отравление продуктами горения / Г.А. Софронов, В.С. Черный, А.М. Александров // Вестн. Росс. воен.–мед. акад. – 2012. – №2(38). – С. 5–10.

168. Софронов, Г.А. Современные взгляды на механизм токсического действия диоксинов и их санитарно–гигиеническое нормирование / Г.А. Софронов, В.Р. Рембовский, А.С. Радилов, Л.А. Могиленкова // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т.19, №1. – С. 17–28.

169. Софронов, Г.А. Экстренная токсикология / Г.А. Софронов, М.В. Александров. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2021. – 272 с.

170. Старикова, Т.А. Реактивность и резистентность: Метод. Рекомендации / Т.А. Старикова. – Гомель: Учреждение образования Гомельский государственный медицинский университет. 2003. – 33 с.

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

172. Суходольская, Е.М. Изучение аллельного полиморфизма генов нейромедиаторных систем, ассоциированных с поведенческими

реакциями: автореф. Дис. ... канд. биол. наук: 03.01.07 / Суходольская Евгения Михайловна. – М., 2016. – 25 с.

173. Сычева, Л.П. Цитогенетический мониторинг для оценки безопасности среды обитания человека / Л.П. Сычева // Гигиена и санитария. – 2012. – №6. – С. 68–72.

174. Татаркин, И.Н. Некоторые токсикологические аспекты деятельности личного состава пожарной охраны / И.Н. Татаркин, Н.В. Мартинович // Молодые ученые в решении актуальных проблем безопасности. – 2014. – С. 11–14.

175. Тимчук, И.А. Стрессовые состояния пожарных / И.А. Тимчук, К.Е. Соколов // Научный электронный журнал Меридиан. – 2019. – №15(33). – С. 495–497.

176. Тиунов, Л.А. Токсикология окиси углерода / Л.А. Тиунов, В.В. Кустов. – М.: Медицина, 1980. – 288 с.

177. Тихонов, Е.В. Процесс образования диоксинов при сжигании твёрдых бытовых отходов, пути снижения выбросов диоксинов / Е.В. Тихонов, К.В. Меняев // Современные тенденции котлостроения. Материалы II международной научно–практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Алтайский государственный технический университет имени И.И. Ползунова. – 2018. – С. 180–183.

178. Травникова, Е.Е. Уровень адаптивности и нервно–психическая устойчивость у пожарных на примере сотрудников пожарной службы ФГКУ "2 отряд ФПС" (по Приморскому краю) / Е.Е. Травникова // Молодой ученый. – 2016. – №11(115). – С. 1785–1790.

179. Третьякова, Е.А. Влияние диоксинов на заболеваемость органов дыхания у детей и подростков / Е.А. Третьякова, О.А. Свицерский // Системы обеспечения техносферной безопасности. Материалы V Всероссийской конференции и школы для молодых ученых (с международным участием). – 2018. – С. 275–277.

180. Третьякова, О.В. Токсиколого–гігієнічна оцінка продуктів горіння полімерних матеріалів транспортного призначення / О.В. Третьякова // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2009. – №4. – С. 110–123.

181. Трифонов, А.П. Шумы и меры борьбы с шумом, вибрацией / А.П. Трифонов, Л.И. Рослякова // Проблемы и перспективы развития России: Молодежный взгляд в будущее. Сборник научных статей Всероссийской научной конференции. – 2018. – С. 78–81.

182. Фуфаева, И.Г. Анализ влияния стресса на развитие соматогенной патологии у пожарных–спасателей МЧС / И.Г. Фуфаева, В.А. Гудилина // Пожарная и техносферная безопасность: проблемы и пути совершенствования. – 2019. – №1(2). – С. 274–278.

183. Хисамова, З.Ж. Диоксины и диоксиноподобные соединения / З.Ж. Хисамова // Наука и инновации в АПК XXI века. Материалы Всероссийской научно–практической конференции молодых ученых, посвященной 145–летию академии. – 2018. – С. 454–456.

184. Хисамова, З.Ж. Диоксины и диоксиноподобные соединения / З.Ж. Хисамова // Мат–лы Всерос. Науч.–практ. конф. молодых ученых «Наука и инновации в АПК XXI века, посвященной 145–летию академии». – 2018. – С. 454–456.

185. Хрунин, А.В. Полиморфизм генов глутатион–S–трансфераз в популяции русского населения Евразийской части России / А.В. Хрунин, Д.В. Хохрин, С.А. Лимборская // Генетика. – 2008. – Т.44, №10. – С. 1429–1434.

186. Худолей, В.В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия / В.В. Худолей. – СПб.: НИИХимииСПбГУ, 1999. – 419 с.

187. Цыган, В.Н. Патологическое обоснование путей модернизации качественного состава инфузий в остром периоде ожоговой

болезни / В.Н. Цыган [и др.] // Вестн. Росс. воен.мед. акад. – 2011. – №4(36). – С. 155–159.

188. Черкесов, В.В. Профессионально–важные качества пожарных–спасателей МЧС / В.В. Черкесов, В.А. Ермак // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Т.24, №2. – С. 207–209.

189. Чернусь, В.Е. Состояние системы гемостаза у крыс в остром эксперименте после воздействия водной гипертермии / В.Е. Чернусь, А.А. Зеленкова, И.И. Заудинов, С.А. Киселёв //Scientist (Russia). – 2018. – №1(1). – С. 18.

190. Черняк, Ю.И. Влияние диоксинов, возраста, курения и полиморфизма СYP1A2*1F (–163C>A) гена СYP1A2 на состояние фазы I биотрансформации ксенобиотиков у пожарных / Ю.И. Черняк, А.А. Шелепчиков, Д.А. Грассман и др. // IV Съезд токсикологов России: сборник трудов. Под ред. Г.Г. Онищенко и Б.А. Курляндского. – М.: Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ, 2013. – С. 541–543.

191. Черняк, Ю.И. Влияние стойких органических загрязнителей на биотрансформацию ксенобиотиков / Ю.И. Черняк, Д.А. Грассман, С.И. Колесников. – Новосибирск.: Наука, 2007. – 134 с.

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

193. Черняк, Ю.И. Модификация диоксин–сигнального пути у высокоэкспонированных пожарных / Ю.И. Черняк, А.А. Шелепчиков, Д.А. Грассман // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – №2(54). – С. 65–71.

194. Черняк, Ю.И. Определение энзиматической активности цитохрома P450(суп)1a2 у "шелеховских" пожарных / Ю.И. Черняк, Н.И. Портяная, А.П. Меринова и др. // Токсикологический вестник. – 2002. – №2. – С. 5–10.

195. Шаповалов, С.Г. Комбустиология чрезвычайных ситуаций. Учебное пособие. / С.Г. Шаповалов. – СПб., 2014. – 234 с.
196. Шафран, Л.М. Комплексная гигиеническая оценка условий труда и трудового процесса пожарных–спасателей / Л.М. Шафран, Ю.В. Нехорошкова // Гигиена и санитария. – 2015. – №1. – С. 77–82.
197. Шафран, Л.М. Сравнительные санитарно–гигиенические исследования газообразных продуктов термоокислительной деструкции и пиролиза полимерных материалов / Л.М. Шафран, Л.В. Басалаева, М.Р. Копа // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2009. – №4. – С. 124–131.
198. Шафран, Л.М. Теория и практика профессионального психофизиологического отбора моряков / Л.М. Шафран, Э.М. Псядло. – Одесса: Феникс, 2008. – 291 с.
199. Шебеко, А.Ю. Роль декоративно–отделочных, облицовочных материалов стен и потолков, покрытий полов в развитии пожара и формировании его опасных факторов / А.Ю. Шебеко, Н.И. Константинова, О.В. Кривошапкина // Пожарная безопасность. – 2020. – №1(98). – С. 16–25.
200. Шелепчиков, А.А. Полихлорированные дибензо–п–дтоксины, дибензофураны и бифенилы в сыворотке крови пожарных Иркутского региона / А.А. Шелепчиков, Ю.И. Черняк, Е.С. Бродский и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – №3. – С. 53–59.
201. Шилов, В.Н. Молекулярные механизмы структурного гомеостаза / В.Н. Шилов. – М.: Интерсигнал, 2006. – 286 с.
202. Ширшов, Д.Н. Анализ профессиональных заболеваний пожарных / Д.Н. Ширшов, П.В. Шевцов, Н.А. Честнов, О.В. Хонгорова // Актуальные вопросы естествознания. Материалы IV Всероссийской научно–практической конференции с международным участием. – 2019. – С. 185–188.

203. Шныпарков, А.В. Обоснование времени ношения боевой одежды пожарных по устойчивости ее к воздействию теплового потока / А.В. Шныпарков, В.В. Копытков, А.Г. Кравцов // Вестник Технологического университета. – 2017. – Т.20, №23. – С. 48–52.

204. Штрыкова, Е.В. Акустический фактор (шум и вибрация) влияние шума и вибрации на здоровье человека / Е.В. Штрыкова, А.Б. Кузнецов, А.Е. Смирнов // Безопасность и охрана труда. – 2016. – №3(68). – С. 74–80.

205. Шустов, Е.Б. Фармакологическая коррекция переносимости одновременного гипоксического и температурного воздействия на функциональное состояние организма / Е.Б. Шустов, Ю.В. Фокин, С.Л. Люблинский, О.В. Алимкина, А.Е. Ким, Д.Ю. Ивкин, Е.Л. Матвеев, А.С. Ивкина, Г.А. Плиско, М.А. Поверяева // Биомедицина. – 2021. – Т.17, №1. – С. 57–69.

206. Эргашева, Н.О. Изучение белкового обмена при воздействии химических и физических факторов / Н.О. Эргашева // Медицинские новости. – 2019. – №6(297). – С. 81–82.

207. Юнкеров, В.И. Математико–статистическая обработка данных медицинских исследований: 3–е изд., доп. / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМА, 2011. – 318 с.

208. Якимова, Н.Л. Нейрофизиологические и морфологические эффекты воздействия вибрации в динамике постконтактного периода при экспериментальном моделировании / Н.Л. Якимова, А.В. Лизарев, В.А. Панков, М.В. Кулешова, Е.В. Катаманова, В.С. Рукавишников, Е.А. Титов, Д.В. Русанова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т.59, №5. – С. 284–290.

209. Ярош, А.С. Анализ математических моделей развития опасных факторов пожара в системе зданий и сооружений / А.С. Ярош, М.Н. Чалаташвили, А.Н. Кроль, Е.А. Попова, В.В. Романова, А.В. Сачков

// Вестник научного центра по безопасности работ в угольной промышленности. – 2019. – №1. – С. 50–56.

210. Adeninskaya, E.E. Медико–социальная эффективность модели медицинского наблюдения за работниками, занятыми в условиях шума / E.E. Adeninskaya, Yu.Yu. Gorblyansky // Молодой ученый. – 2014. – №1–2(04). – С. 138–143.

211. Ahsan, H. Measures of genotype versus gene products: promise and pitfalls in cancer prevention / H. Ahsan, A.G. Rundle // Carcinogenesis. – 2003. – Vol. 24, №9. – P. 1429–1434.

212. Annuario statistico del corpo nazionale dei vigili del fuoco (Ежегодная статистика пожарной службы Италии) 2019.

213. Anzenbacher, P. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics / P. Anzenbacher, E. Anzenbacherov // Cell. Mol. Life Sci. CMLS. – 2001. – Vol. 58(5–6). – P. 737–747.

214. Arnold, C. Cytochrome P450–dependent metabolism of omega–6 and omega–3 long–chain polyunsaturated fatty acids / C. Arnold, A. Konkel, R. Fischer et al. // Pharmacol Rep. – 2010. – Vol.62(3). – P. 536–547.

215. Bahring, S. The study of gene polymorphisms. How complex is complex genetic disease? / S. Bahring, A. Aydin, F.C. Luft // Methods. Mol. Med. – 2003. – Vol.86. – P. 221–235.

216. Beata, D.P. Polymorphisms in human soluble epoxide hydrolase / D.P. Beata, PK. Srivastava, J. Vazquez–Matms et al. // Mol. Pharmacol. – 2003. Vol.64. – P. 482–490.

217. Brushlinsky N., Ahrens M., Sokolov S., Wagner P. World of Fire Statistics = Мировая пожарная статистика = Die Feuerwehrstatistik der Welt: Report = отчет = Bericht [Electronic resource] / Center of Fire Statistics of CTIF. [S. l.]. – 2021. – № 26. – 66 p. URL: <http://www.ctif.org>.

218. Carlson, C.S. Mapping complex disease loci in whole–genome association studies / C.S. Carlson, M.A. Eberle, L. Kruglyak, D.A. Nickerson // Nature. – 2004. – Vol.249. – P. 446–452.

219. Chang, T.K.H. Real-time polymerase chain reaction analysis of CYP1B1 gene expression in human liver / T.K.H. Chang, J. Chen, V. Pillay et al. // *Toxicol. Sci* – 2003. – Vol.71. – P. 11–19.
220. Chernyaka, Y.I. Impact of AhRR (565C > G) polymorphism on dioxin dependent CYP1A2 induction / Y.I. Chernyaka, J.A. Grassmanb // *Toxicology Letters*. – 2020. – №320. – P. 58–63.
221. Chernyaka, Y.I. Impact of dioxins on antipyrine metabolism in firefighters / Y.I. Chernyaka, A.P. Merinova, A.A. Shelepchikovb, S.I. Kolesnikova, J.A. Grassmanc // *Toxicology Letters*. – 2016. – №251. – P. 35–41.
222. Diamond, A. Biological and social influences on cognitive control processes dependent on prefrontal cortex / A. Diamond // *Prog. Brain Res*. – 2011. – Vol.189. – P. 319–339.
223. Ding, X. Human extrahepatic cytochromes P450: Function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts X. Ding, L.S. Kaminsky / X. Ding // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2003. – Vol.43. – P. 149–173.
224. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and scientific purposes. Strasbourg, 18.III.1986. – *European Treaty Series*. – № 123.
225. Francesco, P. Genetic Dissection of the Role of Catechol-O-Methyltransferase in Cognition and Stress Reactivity in Mice / P. Francesco, J. Crawley, J. Song et al. // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol.28(35). – P. 8709–8723.
226. Gao, L-Y. Identification and characterization of differentially expressed lncRNA in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced cleft palate / L-Y. Gao, X-L. Hao, L. Zhang et al. // *Human & Experimental Toxicology*. – 2020. – Vol. 39(5). – P. 748–761.
227. Gilliland, F.D. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised,

placebo-controlled crossover study / F.D. Gilliland, Y.-F. Li, A. Saxon et al. // *Lancet*. – 2004. – Vol.363. – P. 119–125.

228. Hall, C.S. Emotional behavior in the rat. I., Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality / C.S. Hall // *J. Comp. Psychol.* – 1934. – Vol.18. – P. 385–403.

229. Hayes, J.D. Glutathione transferases / J.D. Hayes, J.U. Flanagan, I.R. Jowsey // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2005. – Vol.45. – P. 51–88.

230. Hosák, L. Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: a review / L. Hosák // *European Psychiatry*. – 2007. – №22(5). – P. 276–281.

231. Hung, R.J. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis / R.J. Hung, P. Boffetta, J. Brockmüller et al. // *Carcinogenesis*. – 2003. – Vol.24(5). – P. 875–882.

232. Johanson, H. DNA elution from buccal cells stored on Whatman FTA Classic Cards using a modified methanol fixation method / H. Johanson, [et al] // *Biotechniques*. – 2009. – Vol.46(4). – P. 309–311.

233. Karen, M. Jiménez. A Functional Polymorphism in the DRD1 Gene, That Modulates Its Regulation by miR-504, Is Associated with Depressive Symptoms / Karen M. Jiménez, Angela J. Pereira-Morales, Diego A. Forero. // *Psychiatry Investig.* – 2018. – №15(4). – P. 402–406.

234. Klein, T. A. Genetically determined differences in learning from errors / T. A. Klein, J. Neumann, M. Reuter, J. Hennig, D.Y.von Cramon, M. Ullsperger // *Science*. – 2007. – №318. – P. 1642–1645.

235. Krushkal, J. Linkage and Association of Adrenergic and Dopamine Receptor Genes in the Distal Portion of the Long Arm of Chromosome 5 With Systolic Blood Pressure Variation / J. Krushkal, M. Xiong, R. Ferrell, Ch.F. Sing, S.T. Turner, E. Boerwinkle // *Human Molecular Genetics*. – 1998. – Vol.7, Iss.9. – P. 1379–1383.

236. Les Statistiques des Services d'Incendie et de Secours (Статистика вызовов пожарной службы во Франции) – Издание 2019 года.
237. LFB / Fire Facts. Пожары в Большом Лондоне в 2018 году. www.london-fire.gov.uk and на
238. Masetti, S. Interactive effect of the glutathione S-transferase genes and cigarette smoking on occurrence and severity of coronary artery risk / S. Masetti, N. Botto, S. Manfredi et al. // *J Mol Med.* – 2003. – V.81(8). – P. 488–94.
239. Masud, S. Effect of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis / S. Masud, S. Ye // *Journal of medical genetics.* – 2003. – V.40. – P. 773–780.
240. Masud, S. Effect of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis / S. Masud, S. Ye // *Journal of medical genetics.* – 2003. – V.40. – P. 773–780.
241. Mullaney, J.M. Small insertions and deletions (INDELs) in human genomes / J.M. Mullaney, R.E. Mills, W.S. Pittard, S.E. Devine // *Human Molecular Genetics.* – 2010. – №19(R2). – P. 131–136.
242. Murdoch, J.D. Worldwide Population Variation and Haplotype Analysis at the Serotonin Transporter Gene SLC6A4 and Implications for Association Studies / J.D. Murdoch, W.C. Speed, A.J. Pakstis, C.E. Heffelfinger, K.K. Kidd // *Biological Psychiatry.* – 2013. – №74. – P. 879–889.
243. Nicklas, B.J. Genetic variation in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene (Pro12Ala) affects metabolic responses to weight loss and subsequent weight regain / B.J. Nicklas, E.F. van Rossum, D.M. Berman, A.S. Ryan, K.E. Dennis, A.R. Shuldiner // *Diabetes.* – 2001. – V. 50(9). – P. 2172–2176.
244. Palmer, C.N. Glutathione S-transferase M1 and P1 genotype, passive smoking, and peak expiratory flow in asthma / C.N. Palmer, A.S. Doney, S.P. Lee et al. // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 118(2). – P.710–716.

245. Pavanello, S. Biological indicators of genotoxic risk and metabolic polymorphisms / S. Pavanello, E. Clonfero // *Mutat. Res.* – 2000. – Vol.463(3). – P. 285–308.

246. Phillips, K.A. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review / K.A. Phillips, D.L. Veenstra, E. Oren et al. // *JAMA.* – 2001. – Vol. 286(18). – P. 2270–2279.

247. Polonikov, A.V. Genetic variation of genes for xenobiotic–metabolizing enzymes and risk of bronchial asthma: The importance of gene–gene and gene–environment interactions for disease susceptibility / A.V. Polonikov, V.P. Ivanov, M.A. Solodilova // *Journal of Human Genetics.* – 2009. – Vol. 54 (8). – P. 440–449.

248. Polonikov, A.V. The ecological toxicogenetic concept of multifactorial diseases: from understanding the etiology to clinical application / A.V. Polonikov, V.P. Ivanov M.A. Solodilova // *Medical Genetics.* – 2008. – Vol.7 (11). – P. 3–20.

249. Ronkainen, P. Catechol–o–methyltransferase gene polymorphism is associated with skeletal muscle properties in older women alone and together with physical activity / P. Ronkainen, E. Pöllänen, T. Törmäkangas et al. // *PLoS ONE.* – 2008. – Vol.19(3). – e1784.

250. Rosendaal, F.R. Forum on genetic studies in complex disease / F.R. Rosendaal, P.H. Reitsma // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol.2. – P.342.

251. Rotunno, M. Phase I metabolic genes and risk of lung cancer: multiple polymorphisms and mRNA expression / M. Rotunno, K. Yu, J.H. Lubin et al. // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4(5). – e5652.

252. Rubtsova, L.Yu. Cellular Composition of White Blood Cells in Rats Under Physical Loads of Different Intensity / L.Yu. Rubtsova, N.P. Mongalev, V.D. Shadrina, A.A. Chernykh, N.A. Vakhnina, I.A. Makarova, A.M. Romanova, N.Zh. Alisultanova, T.F. Vasilenko, E.R. Boyko // *Journal of Medical and Biological Research.* – 2019. – Vol. 7, №1. – P. 23–31.

253. Sarmanova, J. Genetic polymorphisms of biotransformation enzymes in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas / J. Sarmanova, K. Benesova, I. Gut et al. // *Hum. Mol. Genet.* – 2001. – Vol.10(12). – P.1265–1273.

254. Shin, A. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms and breast cancer risk in Korean women / A. Shin, D. Kang, J.Y. Choi et al. // *Exp. Mol. Med.* – 2007. – Vol.39(3). – P. 361–366.

255. Sigmund, J.C. Fine-mapping at the HTR2A locus reveals multiple episodic memory-related variants / J.C. Sigmund, C. Vogler, K.D. Huynh, D.J. de Quervain, A. Papassotiropoulos // *Biol Psychol.* – 2008. – №79. – P.239–242.

256. Siraj, A.K. Polymorphisms of selected xenobiotic genes contribute to the development of papillary thyroid cancer susceptibility in Middle Eastern population / A.K. Siraj, M. Ibrahim, M. Al-Rasheed et al. // *BMC Med Genet.* – 2008. – Vol. 5. – P. 9–61.

257. Spirina, L.V. Regulation of insulin-like growth factors and NF- κ B by proteasome system in endometrial cancer / L.V. Spirina, N.V. Bochkareva, I.V. Kondakova et al. // *Mol. Biol. (Mosk.)*. – 2012. – Vol.46 (3). – P. 452–460.

258. Stefan, N. Genetic variations in PPARG and PPARGC1A determine mitochondrial function and change in aerobic physical fitness and insulin sensitivity during lifestyle intervention / N. Stefan, // *J. clin. endocr. metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 1827–1833.

259. The Allele Frequency Database. Available at: <http://alfred.med.yale.edu>.

260. Thornton-Wells, T.A. Genetics, statistics, and human disease: Analytical retooling for complexity / T.A. Thornton-Wells, J.H. Moore., J.L. Haines // *Trends Genet.* – 2004. – Vol.20. – P. 640–647.

261. Tiihonen, J. Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism / J.

Tiihonen, T. Hallikainen, H. Lachman, T. Saito, J. Volavka, J. Kauhanen, J.T. Salonen, O.–P. Ryyanen, M. Koulu, M.K. Karvonen, T. Pohjalainen, E. Syvalahti, J. Hietala // *Molec. Psychiat.* – 1999. – №4. – P. 286–289.

262. Tsuchiya, Y. Human CYP1B1 is regulated by estradiol via estrogen receptor / Y. Tsuchiya, M. Nakajima, S. Kyo et al. // *Cancer Res.* – 2004. – Vol.64. – P.3119–3125.

263. Vimalaswaran, K.S. The Gly482Ser genotype at the PPARGC1A gene and elevated blood pressure: a meta-analysis involving 13,949 individuals / K.S. Vimalaswaran, J. Luan, G. Andersen, Y.L. Muller, E. Wheeler, E.C. Brito, S. O'Rahilly, O. Pedersen, L.J. Baier, W.C. Knowler, I. Barroso, N.J. Wareham, R.J. Loos, P.W. Franks // *J Appl Physiol.* – 2008. – Vol.105(4). – P. 1352–1358.

264. Volokitina, A.V. Creation of the russian wildfire behaviour prediction system / A.V. Volokitina, T.M. Sofronova // *Science and World.* – 2019. – T.1, №4(68). – P. 72–77.

265. Watson, J.D. A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid / J.D. Watson, F.H.C. Crick // *Nature.* – 1953. – №3(171). – P. 737–738.

266. Wang, X. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight / X. Wang, B. Zuckerman, C. Pearson et al. // *JAMA.* – 2002. – Vol.287. – P. 195–202.

267. Wang, Z. The relationship between combat-related posttraumatic stress disorder and the 5-HTTLPR/rs25531 polymorphism / Z. Wang, D.G. Baker, J. Harrer et al. // *Depress Anxiety.* – 2011. – Vol. 28(12). – P. 1067–1073.

268. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects // 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013 [Электронный ресурс] / World Medical Association. – Ferney–Voltaire, 2015. – Режим доступа: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. – Дата доступа: 30.07.2015.

269. Wright, C.M. Genetic association study of CYP1A1 polymorphisms identifies risk haplotypes in nonsmall cell lung cancer / C.M. Wright, J.E. Larsen, M.L. Colosimo et al. // *Eur Respir J.* – 2010. – Vol.35(1). – P. 152–159.

270. Yasunari, K., Kohno M., Kano H., Hanehira T., Minami M., Yoshikawa J. Anti- atherosclerotic action of vascular D1 receptors / K. Yasunari, M. Kohno, H. Kano, T. Hanehira, M. Minami, J. Yoshikawa // *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl.* – 1999. – №26. – P. 36–840.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Статистические данные о динамике числа пожаров, динамике числа жертв пожаров, а также численности противопожарных служб в городах мира за 2001-2018 гг.

Таблица 1 - Динамика числа пожаров в странах мира за 2014-2018

№ п/п	Страна	Население, тыс. чел.	Число пожаров					Среднее	
			2014	2015	2016	2017	2018	в год	на 1000 чел. в год
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Индия	1 359 000	-	-	-	-	1600000	1600000	1,18
2	США	327 167	1298000	1345500	1342000	1319500	1318500	1324700	4,05
3	Бангладеш	162 951	17 830	17 488	-	18 105	19 642	18 266	0,11
4	Россия	146 781	150 437	145 900	139 500	132 844	144 199	142 576	0,97
5	Япония	128 130	43 741	39 111	36 831	39 773	-	39 864	0,31
6	Филиппины	106 700	-	-	-	-	16 675	16 675	0,16
7	Вьетнам	95 990	2 375	2 792	3 006	4 074	4 182	3 286	0,03
8	Германия	83 020	175 354	192 078	179 083	203 419	-	187 484	2,26
9	Франция	66 628	270 900	300 667	285 700	306 600	305 500	293 873	4,41
10	Великобритания	64 553	212 500	191 647	201 009	200 056	204 525	201 947	3,13
11	Италия	61 000	189 375	234 675	245 727	325 941	213 116	241 767	3,96
12	Республика Корея	51 629	-	-	-	-	42 338	42 338	0,82
13	Мьянма	51 486	1 629	-	-	1 832	-	1 731	0,03
14	Испания	46 570	128 000	137 000	122 828	130 985	-	129 703	2,79
15	Аргентина	44 556	-	-	-	55 265	-	55 265	1,24
16	Балтимор разбивает окна автомобилей	42 270	68 879	79 640	74 221	84 089	78 602	77 086	1,82
17	Польша	38 411	145 237	184 847	126 228	125 892	149 434	146 328	3,81
18	Канада	35 544	36 445	-	-	-	-	36 445	1,03
19	Перу	32 000	9 430	9 473	12 648	12 114	13 729	11 479	0,36
20	Малайзия	31 800	54 540	40 865	49 875	-	-	48 427	1,52
21	Непал	30 430	958	-	-	-	-	958	0,03
22	Тайвань	23 069	1 417	1 704	1 856	-	-	1 659	0,07
23	Румыния	20 121	-	26 247	27 804	33 351	-	29 134	1,45
24	Казахстан	18 611	14 477	14 452	13 952	14 724	14 557	14 432	0,78
25	Нидерланды	17 181	91 160	125 200	79 560	72 980	76 020	88 984	5,18
26	Греция	10 788	-	-	-	-	24 459	24 459	2,27
27	Чешская Республика	10 650	17 388	20 232	16 253	16 757	20 720	18 270	1,72
28	Иордания	10 378	20 795	32 488	28 693	23 041	24 490	25 901	2,50
29	Швеция	10 230	-	22 785	-	27 783	31 376	27 315	2,67
30	Венгрия	9 778	19 536	21 056	17 534	25 303	19 355	20 557	2,10
31	Беларусь	9 475	7 489	7 339	5 999	5 460	6 435	6 544	0,69
32	Австрия	8 837	43 336	45 349	47 559	47 951	43 554	45 550	5,15
33	Швейцария	8 500	11 658	12 477	11 803	13 437	13 178	12 511	1,47
34	Израиль	8 300	-	-	47 000	-	-	47 000	5,66

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
35	Сербия	7 187	16 805	-	-	-	-	16 805	2,34
36	Болгария	7 050	23 199	30 009	37 362	34 373	29 448	30 878	4,38
37	Дания	5 786	14 014	12 959	13 142	13 107	15 081	13 661	2,36
38	Сингапур	5 612	4 724	4 604	4 114	3 871	3 885	4 240	0,76
39	Кыргызстан	5 522	4 361	4 029	3 813	-	4 808	4 253	0,77
40	Финляндия	5 483	14 027	11 220	12 063	11 851	14 264	12 685	2,31
41	Словакия	5 450	-	-	-	-	9 288	9 288	1,70
42	Норвегия	5 109	8 672	-	-	-	-	8 672	1,70
43	Коста-Рика	4 973	-	-	-	19 533	23 862	21 698	4,36
44	Ирландия	4 920	-	-	23 922	-	26 534	25 228	5,13
45	Новая Зеландия	4 748	10 245	10 515	10 314	9 095	18 519	11 738	2,47
46	Кувейт	4 137	4 889	4 914	4 771	4 882	-	4 864	1,18
47	Хорватия	4 087	7 317	12 156	11 143	14 507	9 968	11 018	2,70
48	Молдова	3 553	1 890	1 816	-	-	-	1 853	0,52
49	Монголия	3 201	4 222	4 561	3 710	3 536	3 612	3 928	1,23
50	Оман	3 200	3 335	3 684	4 157	4 748	4 602	4 105	1,28
51	Армения	2 973	-	6 617	4 615	5 573	-	5 602	1,88
52	Литва	2 848	13 324	13 512	10 041	9 394	11 848	11 624	4,08
53	Катар	2 839	1 135	1 179	1 444	-	1 922	1 420	0,50
54	Словения	2 081	5 917	6 983	-	-	4 119	5 673	2,73
55	Латвия	1 950	12 873	11 004	9 929	9 137	9 134	10 415	5,34
56	Эстония	1 317	6 871	5 564	5 065	4 733	5 353	5 517	4,19
57	Святой маврикий	1 300	8 369	6 143	7 911	6 940	6 664	7 205	5,54
58	Бутан	750	35	-	-	-	100	68	0,09
59	Люксембург	602	-	-	-	-	1 995	1 995	3,31
60	Суринам	585	3 274	3 465	-	-	-	3 370	5,76
61	Бруней	442	1 002	1 503	1 852	804	1 249	1 282	2,90
62	Мальта	421	-	1 938	1 749	-	-	1 844	4,38
63	Барбадос	277	-	-	-	-	1 925	1 925	6,95
64	Андорра	78	257	246	274	-	-	259	3,32
65	Лихтенштейн	38	24	42	-	-	42	36	0,95
Всего		3 271 053	3202384	3405946	3284185	3396556	4589592	3575733	1,09

Таблица 2 - Динамика числа пожаров в городах мира за 2014-2018

№ п/п	Город	Население, тыс. чел.	Число пожаров					Среднее	
			2014	2015	2016	2017	2018	за год	на 1000 чел.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Дели	18 000	23 240	27 089	-	-	31 264	27 198	1,5
2	Токио	13 743	4 805	4 433	3 982	4 205	3 973	4 280	0,3
3	Москва	12 600	6 845	6 034	5 516	5 101	4 874	5 674	0,5
4	Лима	9 900	4 947	4 937	5 499	5 153	5 914	5 290	0,5
5	Сеул	9 674	-	-	-	-	6 368	6 368	0,7
6	Хо Ши Мин	8 993	686	539	1 960	-	342	882	0,1
7	Лондон	8 908	19 622	20 923	20 388	19 863	19 675	20 094	2,3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8	Нью-Йорк	8 550	42 043	45 476	41 225	42 423	40 783	42 390	5,0
9	Ханой	8 053	166	149	831	-	563	427	0,1
10	Тегеран	8 000	-	-	-	27 209	-	27 209	3,4
11	Гонконг	7 440	36 335	34 320	38 112	33 934	33 463	35 233	4,7
12	Париж	6 773	13 064	-	13 776	14 480	13 524	13 711	2,0
13	Санкт-Петербург	5 380	3 197	3 135	3 089	3 050	2 932	3 081	0,6
14	Берлин	3 613	6 456	7 165	7 230	6 909	7 570	7 066	2,0
15	Мадрид	3 166	-	-	7 030	6 085	-	6 558	2,1
16	Афины	3 074	-	-	-	-	4 448	4 448	1,4
17	Киев	2 943	4 875	6 038	4 615	5 262	6 101	5 378	1,8
18	Рима	2 806	9 214	14 135	-	24 596	-	15 982	5,7
19	Осака	2 752	-	-	849	-	741	795	0,3
20	Тайбэй	2 650	101	103	165	-	2 163	633	0,2
21	Хайфон	2 028	66	54	-	-	119	80	0,0
22	Минск	1 992	447	388	335	304	270	349	0,2
23	Бухарест	1 944	-	1 660	1 470	1 540	-	1 557	0,8
24	Вена	1 888	9 984	10 040	10 740	10 622	10 685	10 414	5,5
25	Гамбург	1 787	11 292	11 424	11 702	-	-	11 473	6,4
26	Варшава	1 777	4 257	4 903	-	4 903	4 484	4 637	2,6
27	Будапешт	1 749	2 421	2 819	2 569	2 994	2 558	2 672	1,5
28	Алматы	1 700	681	709	696	-	-	695	0,4
29	Белград	1 659	3 333	-	-	-	-	3 333	2,0
30	Мускат	1 560	732	1 036	1 204	1 296	1 398	1 133	0,7
31	Киото	1 472	-	-	256	-	249	253	0,2
32	Улан-Батор	1 452	-	3 249	2 474	2 266	-	2 663	1,8
33	Милан	1 350	7 636	10 195	-	11 220	-	9 684	7,2
34	Прага	1 309	2 073	2 387	2 025	1 974	2 226	2 137	1,6
35	София	1 242	2 929	3 305	3 385	1 140	3 488	2 849	2,3
36	Дублин	1 186	-	-	10 763	-	11 204	10 984	9,3
37	Дананг	1 134	124	29	-	-	245	133	0,1
38	НурСултан	1 078	807	870	811	699	650	767	0,7
39	Ереван	1 068	3 293	2 602	1 842	1 956	-	2 423	2,3
40	Одеколон	1 017	1 761	1 891	1 938	-	-	1 863	1,8
41	Неаполь	972	6 806	10 681	-	14 549	-	10 679	11,0
42	Стокгольм	962	1 089	1 626	-	1 894	1 829	1 610	1,7
43	Турин	890	7 357	8 631	-	11 959	-	9 316	10,5
44	Загреб	804	1 154	1 289	1 187	1 590	1 218	1 288	1,6
45	Франкфурт-на-Майне	732	1 516	1 634	1 470	-	-	1 540	2,1
46	Генуя	700	1 628	1 920	-	-	-	1 774	2,5
47	Кишинев	681	302	320	-	-	-	311	0,5
48	Палермо	676	7 989	6 288	-	7 435	-	7 237	10,7
49	Хельсинки	643	-	871	945	887	912	904	1,4
50	Рига	641	3 033	2 691	2 378	2 298	-	2 600	4,1
51	Осло	624	1 089	-	-	-	-	1 089	1,7
52	Копенгаген	616	-	-	-	1 605	1 550	1 578	2,6
53	Вильнюс	545	1 771	1 459	1 532	1 350	-	1 528	2,8
54	Таллин	430	1 731	1 515	1 369	1 181	1 284	1 416	3,3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
55	Любляна	293	591	930	-	-	1 099	873	3,0
Всего		187619	263488	271892	215358	283932	230166	252967	1,3

Таблица 3 - Динамика числа жертв пожаров в странах мира за 2014-2018

№ п/п	Страна	Население, тыс. чел.	Число погибших					Среднее число		
			2014	2015	2016	2017	2018	в год	на 100 тыс.чел.	на 100 пожаров
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Индия	1 359 000	19 513	17 700	16 896	-	12747	16 714	1,23	1,04
2	США	327 167	3 275	3 280	3 390	3 400	3 655	3 400	1,04	0,26
3	Бангладеш	162 951	70	68	-	45	130	78	0,05	0,43
4	Россия	146 781	10 138	9 405	8 749	7 816	7 913	8 804	6,00	6,18
5	Япония	128 130	1 678	1 563	1 452	1 456	-	1 537	1,20	3,86
6	Филиппины	106 700	-	-	-	-	326	326	0,31	1,96
7	Вьетнам	95 990	90	62	98	96	90	87	0,09	2,65
8	Германия	83 020	372	367	348	-	-	362	0,44	0,19
9	Франция	66 628	280	335	289	277	262	289	0,43	0,10
10	Великобритания	64 553	326	324	366	328	400	349	0,54	0,17
11	Италия	61 000	141	222	295	288	-	237	0,39	0,10
12	Республика Корея	51 629	-	-	-	-	369	369	0,71	0,87
13	Мьянма	51 486	60	-	-	104	-	82	0,16	4,74
14	Испания	46 570	162	143	175	212	-	173	0,37	0,13
15	Украина	42 270	2 246	1 948	1 872	1 819	1 967	1 970	4,66	2,56
16	Польша	38 411	493	512	488	475	527	499	1,30	0,34
17	Канада	35 544	150	-	-	-	-	150	0,42	0,41
18	Малайзия	31 800	139	158	142	-	-	146	0,46	0,30
19	Непал	30 430	67	-	-	-	-	67	0,22	6,99
20	Тайвань	23 069	124	117	169	-	-	137	0,59	8,24
21	Румыния	20 121	-	646	258	241	-	382	1,90	1,31
22	Казахстан	18 611	401	386	371	342	434	387	2,08	2,68
23	Нидерланды	17 181	75	81	42	40	52	58	0,34	0,07
24	Греция	10 788	-	-	-	-	131	131	1,21	0,54
25	Чешская Республика	10 650	114	115	124	92	100	109	1,02	0,60
26	Иордания	10 378	35	52	28	28	24	33	0,32	0,13
27	Швеция	10 230	81	108	105	105	74	95	0,92	0,35
28	Венгрия	9 778	94	108	114	121	106	109	1,11	0,53
29	Беларусь	9 475	737	578	538	490	525	574	6,05	8,76
30	Израиль	8 300	-	-	19	-	-	19	0,23	0,04
31	Сербия	7 187	73	-	-	-	-	73	1,02	0,43
32	Болгария	7 050	103	109	129	146	145	126	1,79	0,41
33	Дания	5 786	84	68	52	61	71	67	1,16	0,49
34	Сингапур	5 612	-	-	1	1	4	2	0,04	0,05
35	Кыргызстан	5 522	80	48	80	-	59	67	1,21	1,57
36	Финляндия	5 474	86	74	82	61	58	72	1,32	0,57

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
37	Словакия	5 450	44	54	52	55	49	51	0,93	0,55
38	Норвегия	5 109	54	35	40	26	39	39	0,76	0,45
39	Коста-Рика	4 973	13	12	18	14	30	17	0,35	0,08
40	Ирландия	4 922	37	41	20	41	18	31	0,64	0,12
41	Новая Зеландия	4 748	-	13	19	14		15	0,32	0,13
42	Кувейт	4 137	19	38	50	31	-	35	0,83	0,71
43	Хорватия	4 087	21	24	22	32	23	24	0,60	0,22
44	Молдова	3 553	118	107	-	-	-	113	3,17	6,07
45	Монголия	3 238	61	59	60	44	77	60	1,86	1,53
46	Армения	2 973	-	-	32	6	-	19	0,64	0,34
47	Литва	2 848	125	125	101	103	315	154	5,40	1,32
48	Катар	2 839	18	18	1	-	2	10	0,34	0,69
49	Словения	2 081	0	3	-	-	7	3	0,16	0,06
50	Латвия	1 950	94	88	95	79	81	87	4,48	0,84
51	Эстония	1 317	54	50	39	38	50	46	3,51	0,84
52	Бутан	817	-	-	-	-	3	3	0,37	4,44
53	Люксембург	602	-	-	-	-	0	0	0,00	0,00
54	Бруней	430	7	4	3	4	-	5	1,05	0,35
55	Исландия	357	0	-	2	-	3	2	0,47	-
56	Лихтенштейн	37	0	0	-	-	0	0	0,00	0,00
Всего		3 171 740	41 945	39 244	37 221	18 527	30860	38 785	1,22	1,08

Таблица 4 - Численность противопожарных служб в городах мира в 2001-2018 годах

№ п/п	Город	Население, тыс. чел.	Площадь, кв. км	Пожарные депо	Число пожарных			
					проф.	совмест.	добров.	всего
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Шанхай	24 644	1 600	107	-	-	-	-
2	Пекин	19 000	6 200	139	6 900	-	-	6 900
3	Дели	18 000	1 483	56	3 616	0	0	3 616
4	Токио	13 745	2 189	285	18 620	0	23 500	42 120
5	Москва	12 600	2 561	112	11 500	0	0	11 500
6	Джакарта	10 000	460	85	-	-	850	850
7	Сеул	9 674	605	24	7 002	0	4 496	11 498
8	Лондон	8 825	1 707	114	5 992	0	0	5 992
9	Нью-Йорк	8 550	834	218	11 051	-	-	11 051
10	Ханой	8 053	3 324	20	951	-	19 181	20 132
11	Тегеран	8 000	730	130	4 939	-	8 540	13 479
12	Гонконг	7 440	1 104	88	7 200	-	-	7 200
13	Париж	6 773	760	76	7 872	0	-	7 872
14	Бангкок	5 662	1 569	43	1 502	0	4 000	5 502
15	Дамаск	5 500	400	20	690	0	0	690
16	Санкт-Петербург	5 380	1 436	62	4 630	0	421	5 051
17	Чикаго	5 000	776	100	4 500	0	0	4 500
18	Лос-Анджелес	4 000	1 217	106	3 586	0	0	3 586
19	Иокогама	3 709	437	96	3 479	-	-	3 479
20	Берлин	3 613	891	92	4 328	0	1 493	5 821

1	2	3	4	5	6	7	8	9
21	Сидни	3 600	531	75	1 800	0	0	1 800
22	Кувейт-Сити	3 500	1 000	33	3 500	-	-	3 500
23	Мадрид	3 166	608	14	1 800	0	0	1 800
24	Мельбурн	3 150	811	46	1 956	60	0	2 016
25	Афины	3 074	412	15	2 412	263	247	2 922
26	Киев	2 942	848	26	2 030	0	7 365	9 395
27	Осака	2 752	222	89	3 484	-	-	3 484
28	Тайбэй	2 650	272	44	1 575	0	1 585	3 160
29	Йоханнесбург	2 300	573	15	810	0	0	810
30	Гаванна	2 100	740	18	800	0	0	800
31	Минск	1 982	348	35	1 121	-	0	1 121
32	Бухарест	1 944	228	28	3 017	0	0	3 017
33	Вена	1 888	415	68	1 802	0	202	2 004
34	Гамбург	1 787	755	107	-	0	-	3 086
35	Варшава	1 777	517	22	1 112	0	324	1 436
36	Будапешт	1 749	525	26	1 385	0	824	2 209
37	Белград	1 659	360	19	719	0	-	719
38	Улан-Батор	1 452	400	12	506	-	52	558
39	Куала-Лумпур	1 401	243	13	608	0	271	879
40	Мюнхен	1 367	310	32	1 445	-	687	2 132
41	София	1 242	492	10	872	-	62	934
42	Дублин	1 186	921	14	842	-	-	842
43	Ереван	1 078	227	13	583	-	-	583
44	НурСултан	1 078	797	11	1 600	-	-	1 600
45	Брюссель	1 048	161	9	961	0	0	961
46	Одеколон	1 021	405	37	1 957	-	743	2 700
47	Стокгольм	962	207	9	514	41	-	555
48	Бишкек	874	169	9	384	-	-	384
49	Загреб	792	661	70	489	0	4 022	4 511
50	Кишинев	732	120	5	656	-	-	656
51	Франкфурт-на-Майне	676	248	38	906	-	847	1 753
52	Рига	641	304	10	525	-	-	525
53	Хельсинки	635	716	29	403	0	355	758
54	Осло	624	454	8	456	2	-	458
55	Копенгаген	615	89	6	453	28	-	481
56	Роттердам	600	280	15	-	-	-	-
57	Дортмунд	588	280	27	748	-	707	1 455
58	Эссен	587	210	26	750	0	550	1 300
59	Дюссельдорф	587	217	17	890	0	294	1 184
60	Сиэтл	563	217	33	1 044	-	-	1 044
61	Бремен	547	325	26	478	0	603	1 081
62	Вильнюс	545	401	7	368	0	0	368
63	Ганновер	525	204	21	596	0	636	1 232
64	Братислава	462	368	4	293	0	301	594
65	Таллин	430	159	8	208	0	194	402
66	Любляна	293	275	38	150	0	1 359	1 509
67	Бруней-Даруссалам	240	570	9	644	0	1 700	2 344

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
68	Веллингтон (Новая Зеландия)	214	444	9	156	0	73	229
Всего		253 793	50 322	3 228	158 166	394	86 484	245 044