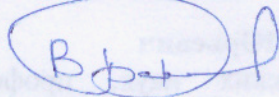


На правах рукописи

В печать.

Председатель диссертационного
совета 62.1.005.01



В.А. Бузинов

18.10.2022г.

КРИИТ

Владимир Евгеньевич

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

ГОРЕНИЯ

3.3.4. Токсикология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

доктора биологических наук

Санкт-Петербург - 2022

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный консультант:

Рейнюк Владимир Леонидович
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Кравцов Вячеслав Юрьевич

доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», профессор-исследователь научно-образовательного центра инфохимии

Малышев Михаил Евгеньевич

доктор биологических наук, Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», заведующий Городской лабораторией иммуногенетики и серодиагностики

Черный Валерий Станиславович

доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное казенное образовательное учреждение высшего образования «Военный институт физической культуры» Министерства обороны Российской Федерации, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин

Ведущая организация:

Федеральное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Защита состоится «___» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 68.1.005.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке и на сайте (www.toxicology.ru) Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Луковникова Любовь Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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-тетрахлордibenзо-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 диоксиноподобных 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., Радилов 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 пожарных 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 пожарных 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.

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 болезней 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).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении представлено обоснование актуальности и степень разработанности темы исследования, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, даны сведения об апробации результатов и внедрении в практику, определены основные положения, выносимые на защиту. В первой главе диссертации проведен обзор современной отечественной и зарубежной научной литературы по проблеме влияния токсичных продуктов горения на регуляцию физиологических систем организма человека. Во второй главе описаны материалы и методы исследований. Третья глава посвящена оценке концентраций токсичных продуктов горения в приземном воздухе на пожарах различной локализации, анализу содержания диоксинов в липидах крови, кариопатологическим проявлениям генотоксических эффектов диоксинов у пожарных в зависимости от стажа работы и полиморфизмов генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков. В четвертой главе представлены результаты исследования изменений регуляции функциональных систем организма у пожарных с различным стажем профессиональной деятельности в зависимости от полиморфных вариантов генов регуляторов метаболизма. В пятой главе приведены результаты исследования когнитивных психических процессов и нейродинамических свойств центральной нервной системы у пожарных в зависимости от полиморфизмов генов регуляторов моноаминовой системы головного мозга. В шестой главе рассмотрены результаты экспериментального исследования по изучению сочетанного воздействия монооксида углерода и повышенной температуры воздуха, а также монооксида углерода, шума и вибрации на лабораторных животных. Представлено заключение, выводы и практические рекомендации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка концентрации токсичных продуктов горения в приземном слое атмосферного воздуха при пожаре. Концентрацию токсических продуктов горения в приземном слое атмосферного воздуха при пожаре оценивали экспресс-методами с применением переносных газоанализаторов ЭЛАН, ГАНК-4 (АР) и классическими методами с применением приборов Рихтера, сорбционных трубок и U-подобных трубок. Монооксид углерода в приземном воздухе при пожаротушении на высоте 1,5 метра определяли с помощью газоанализатора, оснащенного зондом угарного газа (тип FYA600CO). Содержание карбоксигемоглобина СОНб в выдыхаемом воздухе пожарных оценивали с помощью прибора «Micro CO» (Великобритания).

Концентрацию диоксинов в воздушной среде и липидах крови проводилась в лаборатории с помощью газохроматографического разделения и количественной масс-спектрометрии путем подключения разделительной колонки хроматографа к ионному источнику масс-спектрометра. Кумулятивный эффект диоксинов оценивали в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз биотрансформации.

Объект исследования. Для оценки влияния токсичных продуктов горения 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 было обследовано 82 спасателя, участвующих в ликвидации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера, не входящих в состав противопожарной службы и, как следствие, не принимающих участие в ликвидации пожаров. Обследуемые специалисты были разделены на три группы в зависимости от стажа работы: 0-1 год, 2-5 лет, 6 и более лет (табл. 1).

Таблица 1 – 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%)

Токсический эффект диоксинов оценивали в зависимости от полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков 1-й и 2-й фаз биотрансформации CYP1A1, EPHX1, GSTM1, GSTT1, GSTP1. Основным методом исследования – полимеразно-цепная реакция (ПЦР). Оценку частоты аллелей проводили с помощью анализа полиморфизма длин

рестрикционных фрагментов. 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.

Цитогенетическое исследование включало определение частоты встречаемости клеток с микроядрами, протрузиями, ядерными мостами, атипичными клетками, патологическими митозами и другими кариопатологическими изменениями с помощью микроскопии мазков буккального эпителия, окрашенных ацетоорсеином.

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).

Для оценки взаимосвязи степени кариопатологических изменений и активности ферментов детоксикации ксенобиотиков из 120 вариантов комбинаций генотипов 6 генов-кандидатов выбрали 2 крайних варианта сочетания генов, при которых у сотрудников ФПС МЧС России были выявлены статистически значимые цитогенетические изменения в клетках буккального эпителия. В первой обобщенной группе пожарных – $(22,1 \pm 1,4)\%$ 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. Вторую 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).

Второй этап заключался в определении наследственных особенностей резистентности организма с проведением оценки регуляции функциональных систем кровообращения и дыхания, а также уровня нейродинамических свойств нервной системы в зависимости от полиморфизмов генов регуляторов метаболизма. Генотипирование проводили по 4 кандидатным генам регуляторам метаболизма (ACTN3, TFAM, PPARA, PPARGC1A).

Третий этап включал оценку наследственной нейрофизиологической устойчивости организма к влиянию вредных факторов пожаров в зависимости от полиморфных вариантов пяти генов регуляторов моноаминовой системы головного мозга (COMT, 5HTT, 5HT2A, DRD1, DRD2).

Физиологические и психофизиологические исследования. Для оценки функционального состояния систем кровообращения и дыхания определяли частоту пульса, артериальное давление по Короткову, использовали функциональные пробы с задержкой

дыхания (Генча и Штанге), рассчитывали индекс Богомазова. Уровень физической работоспособности определяли с помощью методики PWC₁₇₀ (Вт) на кардиовелотренажере Cardioline XR 100.

Для оценки нейродинамических свойств нервной системы использовали общепринятые методики: реакцию на движущийся объект (РДО), «Корректирную пробу с кольцами Ландольта (КорПК)», простую зрительно-моторную реакцию (ПЗМР) и красно-черную таблицу (КЧТ). Изучение внимания проводилось с применением методик «Корректирная проба с кольцами Ландольта», «Тест Мюнстерберга» и «Таблицы Шульте» (по методу А.Ю. Козыревой). Оценку психических познавательных процессов проводили с помощью батареи тестов КР-3-85 (тесты структуры интеллекта), состоящей из 7 субтестов.

Анализ полиморфизма генов. Основной метод исследования – ПЦР. Оценку частоты аллелей проводили с помощью анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Для выявления рестрикционных полиморфизмов проводилась обработка продуктов ПЦР рестриктазами производства фирмы «NewEnglandBioLabs» (Великобритания) в соответствии с инструкцией и последующим разделением полученных фрагментов в 3% агарозном геле (табл. 2).

Таблица – 2 Исследуемые полиморфизмы генов

Ген	Полиморфный локус	Хромосомная локализация	Rs номер	Рестриктаза	t °C инкуб.
ACTN3	R577X	11q13.2	rs 1815739	Dde I	37
TFAM	Ser12Thr	10q21.1	rs 1937	Dde I	37
PPARA	2498 G>C	22q13	rs 4253778	Taq I	65
PPARGC1A	Gly482Ser	4p15	rs 8192678	Msp I	37
COMT	Val158Met (G472A)	22q11.21	rs 4680	Nla III	62
5HTT	L/S	17q11.2-12	rs 25532	—	58
5HT2A	T102C	13q14-q21	rs 6313	Msp I	58
ANKK1/DRD2	C2137T	11q23.2	rs 1800497/ rs 2075654	Taq I	65
CYP1A1	A1384G, ile462Val	15q24.1	rs 1048943	HincII	55
EPHX1	C/T Tyr113His	1q42.1	rs 1051740	EcoRV	53
GSTM1	+/0; I/D; (I/I делеция)	1q13.3	rs 147565	RsaI	55
GSTT1	+/0; I/D; (I/I делеция)	22q11.2	rs 71748309	—	59
GSTP1	A/G; Ile105Val	11q13	rs 1695	—	55

GSTP1	C/T; Ala114Val	11q13	rs 1138272	BsoMAI	55
-------	----------------	-------	------------	--------	----

Методы экспериментального исследования на лабораторных животных. 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 г. по 2021 г. 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) и Директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза, 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.).

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. 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, в камере поддерживалась концентрация CO - 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 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 (+35⁰С) куском материи. В образцах венозной крови определяли биохимические показатели, величину pH, 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 (HTC, 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.

Результаты исследования изменений поведенческой активности и физической работоспособности животных получены с применением следующих методик: «Открытое поле», «Крестообразный приподнятый лабиринт», тест Порсолта и «Бег на тредбане».

Для оценки сочетанного действия шума, вибрации и монооксида углерода на поведенческую активность животных и изменение уровней 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. Продолжительность воздействия и уровни шума и вибрации были максимально приближены к нагрузкам, встречающимся в реальных условиях при выполнении пожарными профессиональных задач, концентрация монооксида углерода в камере составляла 250 мг/м³.

Процедуру виброакустического воздействия выполняли по 4 ч в день на вибростенде ВЭДС-400А. Работающий вибростенд генерировал на платформу общую вибрацию вертикальной направленности по оси Z 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 дБА 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.

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

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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 пожаров свидетельствуют, что во время пожара концентрации вредных химических веществ значительно превышают ПДК в воздухе рабочей зоны (ПДКр.з.), установленные СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» Через сутки в приземном атмосферном воздухе концентрации токсичных продуктов горения снижаются практически до уровня ПДКр.з., за исключением гидрохлорида и диоксида серы.

Несмотря на то, что концентрация диоксинов в течение 1-х суток после пожаров снижалась, она оставалась значительно выше ПДК для атмосферного воздуха городских и сельских поселений. Наибольшая концентрация диоксинов наблюдалась при пожарах на промышленных предприятиях и в жилых домах, что может быть обусловлено горением полимерных материалов.

Проведенный анализ содержания диоксинов в крови сотрудников ФПС МЧС России и контрольной группы (табл. 3) показал, что у сотрудников ФПС (пожарные, инспекторы) 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 3 - Содержание диоксинов в крови сотрудников ФПС МЧС России и контрольной группы, М±σ

Химическое соединение	Концентрация, в группах сравнения, 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-ТХДД, 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, также, как и у пожарных, 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 (инспекторы), оказалась в разы больше по сравнению с контрольной группой, для дальнейшего исследования группы пожарных и инспекторов объединили в одну - сотрудники ФПС МЧС России.

Анализ содержания диоксинов в крови сотрудников ФПС МЧС России в разных группах по стажу работы показал, 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 об увеличении концентрации диоксинов в крови сотрудников ФПС МЧС России с увеличением стажа работы по специальности, что еще раз подтверждает кумулятивные свойства диоксинов (табл. 4).

Таблица 4 – Содержание диоксинов в крови сотрудников ФПС МЧС России в зависимости от стажа работы, $M \pm \sigma$

Группа	Концентрации, 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. Анализ содержания диоксинов в крови пожарных с различными вариантами генов, кодирующих микросомальные ферменты, в зависимости от стажа работы показал, что носители генотипов, ассоциированных с высокой активностью фермента, отличаются достоверно более низкой концентрацией диоксинов в крови в стажированных группах (носители генотипа Ttg/Ttg EPHX1 и генотипа AA CYP1A1). Анализ содержания диоксинов в крови пожарных с различными вариантами генов, кодирующих глутатион-S-трансферазу (GSTM1 и GSTT1), в зависимости от стажа работы показал, что носители генотипов, ассоциированных с высокой активностью фермента, отличаются достоверно более низкой концентрацией диоксинов в крови

в стажированных группах (носители генотипа I/I). Анализ содержания диоксинов в крови пожарных с различными вариантами генов, кодирующих глутатион-S-трансферазу (GSTP1), в зависимости от стажа работы показал, что носители генотипов, ассоциированных с высокой активностью фермента, отличаются достоверно более низкой концентрацией диоксинов в крови в стажированных группах (носители генотипов A/A и C/C).

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-ти 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 6-ти 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. 5).

Таблица 5 – 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, свидетельствует, 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.

Дальнейшее исследование было связано с изучением каріопатологических проявлений генотоксических эффектов диоксинов у пожарных в зависимости от стажа профессиональной деятельности и различных полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков.

Для оценки генотоксического эффекта диоксинов провели анализ клеток буккального эпителия. Определяли цитогенетические показатели, представленные микроядрами, протрузиями ядер, атипичными формами ядер, а также межъядерными мостами; оценивали показатели пролиферации клеток, представленные дву- и многоядерными клетками, клетками

со двояными 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.

Оценку риска возникновения цитогенетических аномалий в эпителиоцитах проводили в соответствии с методическими рекомендациями «Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека» и выражали в виде индекса накопления цитогенетических нарушений (Iac).

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

Таблица 6 – Индексы цитогенетического действия, пролиферации, апоптоза и накопления цитогенетических повреждений в клетках буккального эпителия пожарных с различными генотипами генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков, M±σ

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

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

Данные, представленные в таблице 6, свидетельствуют, что у лиц 1-й обобщенной группы индекс накопления цитогенетических нарушений Iac достоверно ниже, чем у лиц 2-й обобщенной группы, генотипы генов которых ассоциированы с низкой детоксикационной активностью.

Таким образом, у пожарных в зависимости от стажа работы и концентрации диоксинов в липидах крови отмечено увеличение частоты кариопатологических аномалий в клетках

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

В настоящем исследовании показатель содержания карбоксигемоглобина в крови пожарных использовался как маркер воздействия монооксида углерода, так как скорость образования СОНб прямо пропорциональна концентрации монооксида углерода в воздухе. Для повышения информативности метода, ограниченного коротким периодом полураспада СОНб, исследования проводились непосредственно после пожаротушения и через 3 и 8 часов после окончания работ по ликвидации пожара.

В зоне пожаротушения полученные средние концентрации монооксида углерода в воздухе составляли от $572,3 \pm 2,7$ мг/м³ до $650,7 \pm 3,4$ мг/м³. При этом в очаге пожара концентрации СО достигали $15376,7 \pm 34,9$ мг/м³. Через сутки после ликвидации пожара концентрации СО в приземном воздухе снижались практически до ПДК в воздухе рабочей зоны. В крови пожарных непосредственно после пожаротушения содержание карбоксигемоглобина составляло $24,6 \pm 0,6$ - $28,4 \pm 0,7$ % 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). Результаты исследования представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Концентрации монооксида углерода в приземном воздухе при пожаротушении и карбоксигемоглобина в крови пожарных, М±σ

Показатель	Промышленные предприятия	Бытовые постройки и жилые дома	Сельскохозяйственные объекты	Лесные объекты
Концентрация СО в приземном воздухе, мг/м ³				
В очаге пожара	15292,4±42,6	15376,7±34,9	1254,5±46,1	13468,3±28,9
В зоне пожаротушения	650,7±3,4	631,4±2,9	572,3±2,7	589,8±2,6
Содержание СОНб в крови пожарных, %				
После пожаротушения	28,4±0,7	27,9±0,4	24,6±0,6	25,4±0,3
Через 3 часа	22,7±0,5	22,5±0,4	21,5±0,3	20,9±0,4

Через 8 часов	14,4±0,6	13,8±0,3	12,3±0,2	11,8±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.

По результатам оценки полиморфизма генов регуляторов метаболизма, обследуемые были разделены на две группы: первую группу составили лица с сочетанием генотипов, ассоциированных с преобладанием склонности к аэробному метаболизму (ACTN3 X/X, TFAM Thr/Thr, PPARA G/G и PPARGC1A Gly/Gly), во вторую группу вошли обследуемые с различными сочетаниями генотипов, ассоциированных с низкой аэробной производительностью (ACTN3 R/R, TFAM Ser/Ser, PPARA C/C и PPARGC1A Ser/Ser). 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 8.

Таблица 8 - Показатели функционального состояния организма и психофизиологических функций пожарных с различными сочетаниями генотипов ACTN3, TFAM, PPARA и PPARGC1A, M±σ

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 ±0,4 [#]	77,2 ±0,5	78,3 ±1,7 ^{#*}	86,4 ±1,4*	82,3 ±1,8 [#]	87,5 ±2,7*	70,9 ±0,6	75,3 ±0,3
Индекс Богомазова	123,2 ±2,4	115,7 ±2,1	119,5 ±2,6 [#]	111,8 ±2,3	109,4 ±2,1 [#]	77,9 ±2,5*	122,9 ±2,7 [#]	118,3 ±2,4
Мощность нагрузки PWC ₁₇₀ , Вт	357,7 ±6,4 [#]	329,4 ±6,9	309,6 ±7,2*	261,8 ±8,4*	245,4 ±9,2 [#]	205,1 ±7,6*	348,5 ±5,3 [#]	334,5 ±4,2
Скорость переработки информации, бит/с (корректирующая проба)	1,65± 0,15 [#]	1,58± 0,12	1,49± 0,11 [#]	1,21± 0,12*	1,23± 0,13 [#]	1,09± 0,12*	1,67± 0,02 [#]	1,52± 0,05
Количество точных реакций (РДО)	15,7± 0,4	14,1± 0,5	12,8± 0,4 [#]	8,2± 0,6*	11,7± 0,4 [#]	7,2± 0,5*	15,1± 0,3	13,6± 0,4

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

Одной из важнейших современных задач профессиональной подготовки сотрудников в системе МЧС России является проблема оценки психофизиологических резервов. Кроме того, в настоящее время в МЧС России для пожаротушения и спасательных операций широко используются робототехнические средства (РТС), включающие как зарубежные РТС, так и

образцы отечественного производства, что требует от личного состава сохранения высоких кондиций нейродинамических и когнитивных функций. В настоящее время 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 (Барташ В.А., 2012; Гусева И.В., 2016). Несоответствие предъявляемых требований и функциональных резервов организма может приводить к истощению адаптационных и компенсаторных механизмов организма и развитию явлений дезадаптации (Гудков А.Б. и др., 2008; Дерягина Л.Е., 2001; Рыбников В.Ю. и др., 2009).

В настоящем исследовании проводилось изучение особенностей когнитивных психических процессов и нейродинамических свойств центральной нервной системы у пожарных в зависимости от полиморфизмов генов регуляторов моноаминовой системы головного мозга и стажа работы.

Анализ результатов исследования показал снижение функций познавательных психических процессов, нейродинамических свойств центральной нервной системы, объема, концентрации и устойчивости внимания у пожарных при длительной работе по специальности в сравнении как с аналогичной по стажу группой контроля, так и с пожарными со стажем работы 1 год. Необходимо также отметить, что статистически значимых различий в группах сравнения со стажем работы 1 год не отмечалось.

Результаты, полученные с помощью молекулярно-генетического анализа для носителей различных генотипов 5 кандидатных генов показали, что пожарные, носители генотипов 5HTT L/L, 5HT2A C/C, COMT Val/Val, DRD2/ANKK1 Glu/Glu отличаются статистически значимо 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 статистически значимо 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 статистически значимых различий в подвижности нервных процессов в контрольных группах относительно групп пожарных с аналогичными генотипами гена 5HT2A.

Результаты анализа познавательных психических процессов свидетельствуют, что по результатам тестирования с применением батареи тестов КР 3-85 оцениваемые показатели были статистически значимо выше 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 (по большинству субтестов), но статистически значимо ниже, чем в контрольной группе с аналогичными генотипами (по отдельным субтестам). Результаты изучения отдельных показателей внимания, нейродинамических свойств центральной нервной системы и познавательных психических процессов представлены для 2-х подгрупп, имеющих статистически значимые различия по большинству изучаемых показателей. Первую подгруппу 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 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 (табл. 9).

Таблица 9 – Показатели оценки внимания, нейродинамических свойств центральной нервной системы и познавательных психических процессов в зависимости от характера выполняемых профессиональных задач и генотипов генов регуляторов моноаминовой системы головного мозга, $M \pm \sigma$

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

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

Результаты исследования отдельных показателей, представленных в таблице 9, 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.

Результаты исследования в эксперименте на животных. В изучении экстремальных факторов пожара, а также сочетанного воздействия физических и химических факторов, одно из ведущих значений имеют результаты, полученные в эксперименте на животных. Доступность, высокая чувствительность поведенческих тестов, возможность количественно измерить поведение животных (как биологический параметр) и сопоставить полученные результаты с фоновыми значениями, определяют их широкое применение. Тест «Открытое поле» является классической моделью исследования поведения животных, основанной на конфликте инстинктивного стремления к исследованию нового окружения и стремлением минимизировать возможную опасность с его стороны. В тесте оценивались двигательная активность, время обследования территории, время исследования норок, вертикальная стойка, стойка с упором на стенку, груминг, фризинг. Тест «Крестообразный приподнятый лабиринт» был выбран как одна из наиболее чувствительных моделей для исследования тревожности животного, в котором фиксировались время пребывания в закрытых и открытых рукавах, на центральной площадке, число и время актов свешивания из открытых рукавов и выглядывания из закрытых рукавов.

Результаты оценки влияния монооксида углерода и высокой температуры воздуха на поведенческую активность животных представлена в таблице 10. Исследовательское поведение и двигательная активность в «Открытом поле» 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. 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. После сочетанного гипертермического и токсического воздействия животные демонстрировали выраженную гиподинамию, резкое снижение двигательной активности, исследовательского поведения.

Таблица 10 - Результаты исследований поведенческих реакций животных при воздействии монооксида углерода и высокой температуры воздуха, М±σ

Показатель	Гипертермия		СО		Гипертермия + СО		Фон
	1-е сутки	2-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	
Однократное воздействие							
Тест «Открытое поле»							
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*	159,7 ±12,3
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* ^{&}	21,2 ±6,7
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* ^{&}	2,4 ±0,7
Тест «Крестообразный приподнятый лабиринт»							
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 [^]	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 [^]	118,4 ±9,2
Продолжительное воздействие							
Тест «Открытое поле»							
Двигательная активность, количество	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
Время исследования «норок», с	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
Фризинг, с	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
Тест «Крестообразный приподнятый лабиринт»							
Время нахождения в «закрытом рукаве», с	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	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

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, $p < 0,001$; [^] - различия по сравнению с результатами первых суток после аналогичного воздействия, $p < 0,001$.

Анализ данных, полученных с применением теста «Крестообразный приподнятый лабиринт», 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.

Результаты оценки влияния монооксида углерода и виброакустического фактора на поведенческую активность животных представлена в таблице 11.

Таблица 11 - Результаты исследований поведенческих реакций животных при воздействии монооксида углерода, шума и вибрации, $M \pm \sigma$

Показатель	Виброакустическое воздействие		СО		Виброакустическое воздействие + СО		Фон
	1-е сутки	2-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	
Однократное воздействие							
Тест «Открытое поле»							
Двигательная активность, количество	123,5 ±11,2*	153,7 ±14,2	124,5 ±9,6*	152,1 ±7,9* ^{\$}	121,2 ±8,2* ^{&\$}	161,2 ±5,0 ^{&\$}	154,3 ±11,8
Время исследования «норок», с	11,5 ±2,7*	24,1 ±3,9	14,2 ±6,1*	25,2 ±7,1* ^{\$}	9,7 ±1,3* ^{&\$}	23,5 ±4,9 ^{&\$}	23,6 ±5,9
Фризинг, с	9,8 ±1,3*	2,2 ±1,1	4,2 ±1,5*	2,9 ±1,5* ^{\$}	12,3 ±1,7* ^{&\$}	2,3 ±0,8 ^{&\$}	2,1 ±1,1
Тест «Крестообразный приподнятый лабиринт»							
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	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	176,5 ±11,4
Продолжительное воздействие							
Тест «Открытое поле»							
Двигательная активность, количество	138,2 ±12,6*	142,4 ±15,3*	127,2 ±9,1* [#]	151,4 ±6,1 ^{\$}	113,5 ±14,7* ^{#&\$}	121,3 ±4,7* ^{#&\$}	154,3 ±11,8
Время исследования «норок», с	12,2 ±2,4*	14,1 ±3,4* [#]	17,6 ±3,5* [#]	27,1 ±2,4 ^{\$}	6,9 ±1,1* ^{#&\$}	9,4 ±1,3* ^{#&\$}	23,6 ±5,9
Фризинг, с	7,2 ±1,8* [#]	6,8 ±1,4* [#]	3,9 ±1,5* [#]	2,4 ±1,7 ^{\$}	17,3 ±1,7* ^{#&\$}	9,8 ±1,2* ^{#&\$}	2,1 ±1,1
Тест «Крестообразный приподнятый лабиринт»							
Время нахождения в «закрытом рукаве», с	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	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

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, $p < 0,05$.

Исследовательское поведение в «Открытом поле» изменялось относительно фоновых показателей как после однократных, так и после длительных воздействий монооксида углерода, шума и вибрации. 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. 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.

Согласно данным, полученным с применением теста «Крестообразный приподнятый лабиринт», 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. Результаты проведенного исследования показали, что сочетанное воздействие монооксида углерода и повышенной температуры воздуха, а также монооксида углерода и виброакустического фактора, приводит к более выраженным и стойким изменениям поведенческой активности животных как относительно фонового периода, так и в сравнении с результатами, полученными при изолированных воздействиях.

Экспериментальная модель сочетанного воздействия монооксида углерода и виброакустического фактора на животных показала возникновение изменений уровней трех основных гормонов стресса в крови животных (табл. 12).

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. При изолированном воздействии монооксида углерода изменения рассматриваемых гормонов были выражены в меньшей степени и достоверно отличались от показателей, полученных после виброакустического воздействия. При этом на вторые сутки после однократного воздействия уровни гормонов практически возвращались к фоновым значениям. На вторые сутки после многократного изолированного воздействия монооксида углерода уровни гормонов достоверно не отличались от фоновых значений в отличие от значений, полученных на вторые сутки после многократного изолированного виброакустического воздействия. При сочетанном воздействии монооксида углерода и виброакустического фактора показатели гормонов были достоверно выше, чем при изолированных воздействиях монооксида углерода и виброакустического фактора, как при однократном, так и при многократном воздействии. Таким образом виброакустическое воздействие усугубляет негативное влияние монооксида углерода на регуляцию катехоламинов и кортизола.

Таблица 12 – Результаты исследований гормонов стресса в крови животных при воздействии монооксида углерода, шума и вибрации, нг/мл, М±σ

Показатель	Виброакустическое воздействие		СО		Виброакустическое воздействие + СО		Фон
	1-е сутки	2-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	
Однократное воздействие							
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	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	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	142,4 ±17,8
Продолжительное воздействие							
Адреналин	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	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	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 изолированной затравкой угарным газом в аналогичном периоде, p<0,05; \$ – различия по сравнению изолированным виброакустическим воздействием в аналогичном периоде, p<0,05.

Экспериментальная модель сочетанного воздействия монооксида углерода и повышенной температуры воздуха на животных показала возникновение изменений показателей гомеостаза (табл. 13).

Таблица 13 - Показатели гомеостаза у крыс после гипертермического воздействия в сравнении с фоновым периодом в динамике, М±σ

Показатель	Гипертермия		СО		Гипертермия + СО		Фон
	1-е сутки	2-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	
Однократное воздействие							
Показатели водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния							
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^	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^	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*^	6,1±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*^	0,6±0,1
pCO 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*^	35,9±2,1
BE, 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^	15,2±0,6
Показатели биохимического, клинического анализа крови и состояния иммунитета							
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*^	0,9±0,1
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*^	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* ^{&^}	37,1±4,8
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*	59,9±5,1
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*	31,7±2,6
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*	19,6±1,3
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*	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*	17,2±1,4
Продолжительное воздействие							
Показатели водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния							
рН крови, ед.	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	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	6,6±0,6* [#]	6,5±0,4*	6,9±0,5* [#]	6,4±0,7	7,1±0,3* [#]	6,9±0,4* [#]	6,1±0,3
Магний, ммоль/л	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
pCO ₂ , мм.рт.ст.	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
BE, ммоль/л	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
Показатели биохимического, клинического анализа крови и состояния иммунитета							
Лактат, ммоль/л	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
Гемоглобин, г/л	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, %	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
CD3, %	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
CD4, %	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
CD8, %	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
ИРИ	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, %	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

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, $p < 0,001$

После перенесенного сочетанного как однократного, так и многократного воздействия монооксида углерода и гипертермии показатели водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния организма у крыс достоверно изменялись относительно фоновых показателей. Так, 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 сочетанных воздействиях, вероятной причиной являлись декомпенсация и истощение буферной емкости крови. При этом для калия и магния были характерны противоположные изменения, их концентрации достоверно повышались относительно фона. 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 тоже время при воздействии монооксида углерода, сопровождающегося гипертермией, нарушения ионного состава крови не только были выражены в большей степени, чем в случаях, изолированных гипертермии и воздействия монооксида углерода, но и сохранялись на вторые сутки после окончания воздействия. Парциальное давление углекислого газа при однократной гипертермии повышалось, что свидетельствует о скомпенсированности метаболического ацидоза. Однако, при воздействии на животных монооксида углерода, парциальное давление диоксида углерода у них снижается, что свидетельствует о декомпенсированном метаболическом ацидозе, при этом в обоих случаях показатели на следующий день восстанавливаются до фоновых значений. В тоже время при длительном воздействии гипертермии и монооксида углерода картина нарушений более выражена, при этом показатели парциального давления углекислого газа не восстанавливаются на вторые сутки после окончания воздействия.

Показатели кислотно-основного состояния у крыс после перенесенной однократной и многократной гипертермии также достоверно изменялись относительно контроля. Водородный показатель pH, сдвиг буферных оснований BE, 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 монооксида 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.

Уровень лактата при сочетанном длительном воздействии свидетельствовал о формировании лактатацидоза, что свидетельствует о декомпенсации при длительном перегревании и гемической гипоксии.

Концентрация гемоглобина достоверно снижалась как после однократной, так и после многократной гипертермии, при этом на вторые сутки после однократной гипертермии восстанавливалась до фоновых уровней, после многократной – оставалась достоверно более низкой. В тоже время после многократного воздействия монооксида углерода у животных регистрировались достоверные увеличения концентрации гемоглобина и количества эритроцитов, но при многократном сочетанном воздействии наблюдалось, наоборот, снижение этих показателей, что с наибольшей 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 монооксида углерода в первые сутки после воздействия гематокрит не изменялся, а на вторые сутки демонстрировал существенный подъем. Многократное изолированное воздействие монооксида углерода характеризовалась увеличением гематокрита как в первые, так и на вторые сутки после воздействия. При продолжительном воздействии монооксида углерода и гипертермии, наоборот, отмечалось уменьшение показателя, что также свидетельствует о декомпенсации при сочетанном воздействии.

Следует обратить внимание на изменение показателей системы иммунитета после воздействия однократной гипертермии, где выявлено снижение относительного количества иммунокомпетентных клеток. Через сутки после теплового воздействия относительное 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 содержание CD8+ CTL-лимфоцитов в течение первых суток после однократной гипертермии полностью не восстанавливалось, а после многократной - оставалось измененным.

При воздействии монооксида 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, при этом не восстанавливались на вторые сутки после прекращения эксперимента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги работы. 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 позволят 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 на пожарных вредных физических и химических факторов при пожаротушении были созданы две экспериментальные модели сочетанного воздействия гипертермии и монооксида углерода, а также виброакустического воздействия. Результаты проведенного исследования показали, что сочетанное воздействие монооксида углерода и повышенной температуры воздуха, а также монооксида углерода и виброакустического фактора, приводят к более выраженным и стойким изменениям поведенческой активности животных как относительно фонового периода, так и в сравнении с результатами, полученными при изолированных воздействиях.

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 диоксидам 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 тоже 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

1. **Крийт, В.Е.** Влияние полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков и стажа работы на уровень кумуляции диоксинов в организме сотрудников МЧС России / В.Е. Крийт, М.В. Санников, Ю.Н. Сладкова, А.О. Пятибрат // **Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.** - 2020. - № 2. - С. 55-68. <https://10.25016/2541-7487-2020-0-2-55-68>.
2. **Крийт, В.Е.** Состояние резидентной микробной ассоциации кишечника и ее взаимосвязь с концентрацией диоксинов в липидах крови у пожарных / В.Ю. Гацура, С.С. Бацков, М.В. Санников, В.Е. Крийт, Е.Д. Пятибрат // **Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.** - 2021. - № 3. - С. 77-82. <https://10.25016/2541-7487-2021-0-3-77-82>.
3. **Крийт, В.Е.** Гигиенические аспекты трудовой деятельности пожарных / В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова, М.В. Санников, А.О. Пятибрат // **Медицина труда и промышленная экология.** - 2020. - № 60(8). - С. 494-502. <https://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-8-494-501>.
4. **Крийт, В.Е.** К вопросу о гигиенических требованиях к качеству воздуха закрытых помещений на объектах жилищного строительства на стадии ввода в эксплуатацию / В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова, Е.А. Бадаева, В.В. Смирнов, Е.В. Зарицкая // **Гигиена и санитария.** - 2019. - № 98(6). - С. 608-612. <https://10.18821/0016-9900-2019-98-6-608-612>.
5. **Крийт, В.Е.** Оценка влияния высокой температуры воздуха на поведенческую активность и физическую работоспособность животных (в модели на крысах) / В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова, М.В. Санников, А.О. Пятибрат // **Гигиена и санитария.** - 2021. - № 100(8). - С. 782-786. <https://10.47470/0016-9900-2021-100-8-782-786>.
6. **Крийт, В.Е.** Основные показатели гомеостаза у млекопитающих после гипертермического воздействия / В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова, М.В. Санников, А.О. Пятибрат // **Гигиена и санитария.** – 2021. – Т. 100, № 12. - С. 1383-1389. DOI: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-8-1383-1389>.
7. **Крийт, В.Е.** Оценка концентрации диоксинов в липидах крови пожарных в зависимости от полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков / В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова, М.В.

Санников, А.О. Пятибрат // **Здоровье населения и среда обитания**. – 2020. - № 10 (331). - С. 65-74. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-331-10-65-74>.

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

9. **Крийт, В.Е.** Влияние токсичных продуктов горения на состояние микробиоты кишечника у пожарных в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени / В.Ю. Гацура, К.Е. Гуманенко, М.В. Санников, В.Е. Крийт, Е.Д. Пятибрат, А.О. Пятибрат // **Медицина катастроф**. - 2022. - № 1. - С. 59 - 65. <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2022-1-59-65>.

10. **Крийт, В.Е.** Наследственные особенности психофизиологической устойчивости к влиянию токсичных продуктов горения у пожарных / В.Е. Крийт, М.В. Санников, С.Б. Мельнов, Ю.Н. Сладкова, А.О. Пятибрат // **Профилактическая медицина**. - 2022. - Т. 25, № 3. - С. 62-72. <https://doi.org/10.17116/profmed20222503162>.

11. **Kriyt, V.E.** Results on laboratory-instrumental studies of atmospheric air after fire suppression / V.E. Kriyt, Yu.N. Sladkova, M.V. Sannikov, A.O. Pyatibrat // **E3S Web of Conferences**. – 2021. - Т. 311, № 04008 (2021). <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202131104008>.

12. **Крийт, В.Е.** Особенности когнитивных психических процессов и нейродинамических свойств центральной нервной системы у пожарных в зависимости от полиморфизмов генов-регуляторов моноаминовой системы головного мозга / В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова, М.В. Санников, А.Б. Гудков, А.О. Пятибрат // **Экология человека**. - 2022. - Т. 29. - №6. С. 437–456. <https://doi.org/10.17816/humeco83528>.

13. **Крийт, В.Е.** Влияние сочетанного воздействия шума и вибрации на уровни гормонов стресса и поведенческие реакции животных / В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова, В.Л. Рейнюк, А.О. Пятибрат // **Гигиена и санитария**. – 2022. – Т. 101, № 8. С. 904-909. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-8-904-909>.

ОБЪЕКТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

1. **Патент РФ № 2770435 С2.** Способ измерения воздушного ультразвука на рабочих местах, в жилых помещениях. Крийт В.Е., Сладкова Ю.Н., Смирнов В.В., Волчкова О.В. Патент на изобретение RU 2770435 С2, 16.11.2021. Заявка № 2019136842 от 15.11.2019.

2. **Свидетельство о регистрации базы данных РФ № RU 2021620488.** Оценка шума на территории жилой застройки в населенных пунктах Ленинградской области. Крийт В.Е., Сладкова Ю.Н., Смирнов В.В., Волчкова О.В., Новикова Ю.А. и др. Свидетельство о регистрации базы данных РФ № RU 2021620488, 15.03.2021. Заявка № 2021620363 от 05.03.2021.

МАТЕРИАЛЫ НАУЧНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ

1. **Крийт, В.Е.** Оценка функционального состояния систем кровообращения и дыхания у пожарных с различным стажем профессиональной деятельности в зависимости от полиморфных вариантов генов регуляторов метаболизма / В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова // Сборник материалов всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения». – Пермь, 2020. - С. 283-289.
2. **Крийт, В.Е.** Оценка нейродинамических свойств нервной системы у пожарных с различным стажем профессиональной деятельности в зависимости от полиморфных вариантов генов регуляторов метаболизма / В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова // Сборник материалов XV Ежегодной всероссийской научно–практической конференции с международным участием «Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». - СПб., 2020. - Т. 15, № 1. - С. 559-572.
3. **Крийт, В.Е.** Зависимость концентрации диоксинов липидов крови от различных полиморфных вариантов генов детоксикации ксенобиотиков у пожарных / В.Е. Крийт, М.В. Санников, А.О. Пятибрат // Многопрофильная клиника XXI века. Инновации и передовой опыт: материалы X международной научной конференции / под ред. чл.-кор. РАН проф. Алексанина С.С. – СПб.: ООО «ИПЦ «Измайловский», 2021. – С. 192-193.
4. **Крийт, В.Е.** Взаимосвязь различных полиморфных вариантов генов регуляторов метаболизма с уровнем напряжения функциональных систем дыхания и кровообращения у сотрудников ФПС ГПС МЧС России / В.Е. Крийт, М.В. Санников, С.Б. Мельнов, А.О. Пятибрат // Многопрофильная клиника XXI века. Инновации и передовой опыт: материалы X международной научной конференции / под ред. чл.-кор. РАН проф. Алексанина С.С. – СПб.: ООО «ИПЦ «Измайловский», 2021. – С. 193-194.
5. **Крийт, В.Е.** Влияние высокой температуры окружающей среды на изменение показателей поведенческой активности у животных (в модели на крысах) // В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова // Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях: материалы XI межрегиональной научно-практической online конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием (14-16 апреля 2021 г.): в 2-х т. / Саратов. СМНЦГ Роспотребнадзора - Саратов: ООО Издательство «КУБиК», 2021. – С. 41-43.
6. **Крийт, В.Е.** Оценка изменений уровней гормонов стресса и поведенческих реакций животных под влиянием шума и вибрации (в модели на крысах) / В.Е. Крийт В.Е., Ю.Н. Сладкова, А.О. Пятибрат. - Текст: непосредственный // Материалы XVI Ежегодной

всероссийской научно–практической конференции с международным участием «Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». - СПб., 2021. - Т. 16, № 3. - С. 945-950.

7. **Крийт, В.Е.** Влияние высокой температуры окружающей среды и монооксида углерода на изменение основных показателей гомеостаза у животных (в модели на крысах) / В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова // Материалы Всероссийской НПК молодых ученых и специалистов РПН «Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях». - Саратов: Амирит, 2022. – С. 122 - 124.

8. **Крийт, В.Е.** Оценка нейродинамических свойств нервной системы пожарных в зависимости от полиморфных вариантов генов регуляторов метаболизма (TFAM, ACTN3, PPARGA и PPARGC1A) // В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова // XII Всероссийская НПК с международным участием «Анализ риска здоровью - 2022». – Пермь, 2022. - С. 248-254.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

IFFA - Международная ассоциация пожарных

ФПС ГПС - Федеральная противопожарная служба государственной противопожарной службы

ФБУН – Федеральное бюджетное учреждение науки

ЭВМ – Электронно-вычислительная машина

ДПО – Дополнительного профессионального образования

ФГБУ – Федеральное государственное бюджетное учреждение

ВЦЭРМ – Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины

МЧС России – Министерство чрезвычайных ситуаций России

НИР – Научно-исследовательская работа

ВАК - Высшая аттестационная комиссия

Табл. – Таблица

КорПК - Корректирующая проба с кольцами Ландольта

ПЗМР - Простая зрительно-моторная реакция

КЧТ - Красно-черная таблица

ПЦР - Полимеразно-цепная реакция

ПДК – Предельно допустимая концентрация

ПДКр.з.- Предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны

ПХДД - Полихлорированные дибензодиоксины

ПХДФ - Полихлордибензофуран

ПХБ - Полихлорированные дифенилы

2,3,7,8-ТХДД - 2,3,7,8-Тетрахлордибензодиоксин

СОHb - карбоксигемоглобин

СО – монооксид углерода

ЧП – частота пульса

РДО – реакция на движущийся объект