

ВЛИЯНИЕ ТОКСИЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГОРЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ПОЖАРНЫХ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

В.Ю.Гацуро¹, К.Е.Гуманенко², М.В.Санников³, В.Е.Крийт⁴, Е.Д.Пятибрат⁵, А.О.Пятибрат²

¹ ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья», Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Медико-психологическое сопровождение профессиональной деятельности пожарных не учитывает их хронического отравления токсичными продуктами горения. Такие диагнозы сотрудникам Государственной противопожарной службы Федеральной противопожарной службы (ГПС ФПС) МЧС России ставятся только при острых отравлениях. Недостаточное внимание, уделяемое воздействию токсикантов, специфических для пожаров, в том числе диоксинов, не позволяет своевременно выявлять нарушения регуляции физиологических систем организма пожарных, что приводит к возникновению болезней.

Цель исследования – определить влияние диоксинов на состояние микробиоты.

Материалы и методы исследования. В исследовании участвовали 246 пациентов – мужчин, из них 121 – сотрудники ГПС ФПС МЧС России; 125 – гражданские лица и спасатели МЧС России.

Результаты исследования и их анализ. Результаты исследования микробиоты крови методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров свидетельствуют о выраженном дисбиозе кишечника у пожарных, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП), обусловленном снижением количества микробных маркеров нормальной микробиоты, на фоне увеличения общего количества микробных маркеров и условно-патогенной флоры. Дисбактериоз, выявленный у пожарных, не предъявляющих жалоб на состояние здоровья, может являться предиктором развития патологии печени, что свидетельствует о необходимости контроля и своевременной коррекции микробиологического статуса.

Ключевые слова: диоксины, дисбактериоз, микробиота кишечника, неалкогольная жировая болезнь печени, пожарные, токсичные продукты горения

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов

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

INFLUENCE OF TOXIC COMBUSTION PRODUCTS ON THE STATE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE PATHOGENESIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN FIREFIGHTERS

V.Y. Gatsura¹, K.E. Gumanenko², M.V. Sannikov³, V.E. Kriyt⁴, E.D. Pyatibrat⁵, A.O. Pyatibrat²

¹ Occupational Health Facility, the Ministry of Internal Affairs for the City of St. Petersburg and the Leningrad region, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

³ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ North Western Centre for Hygiene and Public Health, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ S.M.Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Medical and psychological support of professional activity of firefighters does not take into account their chronic poisoning by toxic products of burning. Such diagnoses are made to the firefighters of the State Fire Service of the Federal Fire Service of EMERCOM of Russia only in case of acute poisoning. Insufficient attention paid to the impact of fire-specific toxicants, including dioxins, does not allow timely detection of disturbances in the regulation of physiological systems of firefighters' organisms, which leads to the emergence of diseases.

The aim of the study was to determine the effect of dioxins on the state of the microbiota.

Materials and research methods. The study involved 246 male patients, of whom 121 were employees of the State Fire Service of the Federal Fire Service of EMERCOM of Russia and 125 were civilians and rescuers of EMERCOM of Russia.

Research results and their analysis. The data obtained in the study of the blood microbiota by chromatography-mass spectrometry of microbial markers indicate a pronounced intestinal dysbiosis in firefighters with non-alcoholic fatty liver

disease due to decreased number of microbial markers of the normal microbiota along with increased total number of microbial markers and opportunistic microorganisms.

The dysbacteriosis revealed in the firefighters having no health complaints can be a predictor of liver pathology development that testifies to necessity of control and timely correction of microecological status.

Key words: *combustion products, dioxins, dysbiosis, Firefighterstoxic microbiota.*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

For citation: Gatsura V.Y., Gumanenko K.E., Sannikov M.V., Kriy V.E., Pyatibrat E.D., Pyatibrat A.O. Influence of Toxic Combustion Products on the State of Intestinal Microbiota in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Firefighters. *Meditsina Katastrof = Disaster Medicine*. 2022; 1:59-65 (In Russ.). <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2022-1-59-65>

Контактная информация:

Пятибрат Александр Олегович – доктор мед. наук, доцент Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
Адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Тел.: +7 (812) 295-06-45
E-mail: a5brat@yandex.ru

Contact information:

Alexander O. Pyatibrat – Dr. Sci. (Med.), Associate Prof. of St. Petersburg State Pediatric Medical University
Address: 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia
Phone: +7 (812) 295-06-45
E-mail: a5brat@yandex.ru

Введение

Профессиональная деятельность пожарных в условиях экстремального воздействия физических, химических и психофизиологических факторов пожаров относится к наиболее опасным видам деятельности

Актуальность выявления хронических интоксикаций веществами, обладающими кумулятивным эффектом, определяется отсутствием регистрации в системе МЧС России длительности воздействия токсичных продуктов горения на организм пожарных. К веществам с высоким кумулятивным эффектом и очень длительным периодом выведения относятся стойкие органические загрязнители, в число которых входят диоксины и диоксиноподобные вещества [1]. Анализ заболеваемости пожарных, представленный научным отделом «Медицинский регистр МЧС России» ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова» МЧС России, свидетельствует, что структура заболеваемости пожарных отличается от средних значений в популяции.

Так, в отличие от популяционных данных, где преобладают сердечно-сосудистые заболевания, у пожарных на первом месте, с большим отрывом, находятся заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), четверть которых приходится на неалкогольную жировую болезнь печени (НЖБП).

Поражение печени, проявляющееся ее жировым перерождением, является одним из главных проявлений интоксикации и сопровождается, как правило, нарушением обмена жирорастворимых витаминов, порфиринового обмена и регуляции инсулина [2].

Несмотря на то, что даже крайне низкие концентрации диоксинов оказывают негативное влияние на метаболические процессы в организме, механизмы интоксикации у пожарных изучены недостаточно. При хроническом отравлении диоксинами прослеживается взаимоотношающее взаимодействие микробиоты кишечника и иммунной системы [3–5].

В своих работах Ю.И.Черняк отметил, что ферментативные нарушения клеток, связанные с активацией ферментов детоксикации таких ксенобиотиков, как цитохром CYP1A2, через комплекс арил-углеводородных рецепторов с диоксинами могут приводить к нарушению метаболизма гепатоцитов [6]. Одним из механизмов нарушений состава микробиоты кишечника

являются изменения процесса синтеза и экскреции компонентов желчи, что приводит к нарушениям функции внутренних органов и состава микробиоты. В настоящее время повышенный интерес к роли микробиоты в формировании различной патологии обусловлен широким внедрением инновационных молекулярно-генетических технологий секвенирования ДНК, позволяющих идентифицировать многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию [7].

Цели исследования – изучение комплексного воздействия на организм пожарных во время пожаротушения стойких органических загрязнителей, входящих в состав токсичных продуктов горения; анализ особенностей механизмов формирования заболеваний печени у лиц данного контингента.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 246 пациентов – мужчин, из них 121 – сотрудники Государственной противопожарной службы Федеральной противопожарной службы (ГПС ФПС) МЧС России; 125 – гражданские лица и спасатели МЧС России (далее – гражданские лица). Возраст обследованных – 31–46 лет; средний возраст – $(38,5 \pm 7,5)$ лет. Все сотрудники ГПС ФПС МЧС России имели стаж работы по пожаротушению не менее 5 лет. Среди гражданских лиц никто не подвергался влиянию токсичных продуктов горения. Группы сотрудников ГПС ФПС МЧС России и гражданских лиц были, в свою очередь, разделены: на лиц, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени (128), из них 63 сотрудника ГПС ФПС МЧС России и 65 – лица других профессий, и на лиц, не страдающих НЖБП (118), из которых 58 – сотрудники ГПС ФПС МЧС России и 60 – лица других профессий.

На основании оценки концентрации диоксинов липидов крови пожарные были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошел 41 чел. с концентрацией диоксинов липидов крови до 100 пг/г; во 2-ю – 37 с концентрацией липидов от 101 до 350 пг/г; в 3-ю группу – 43 чел. с концентрацией липидов более 350 пг/г. Контрольная группа состояла из 125 чел. с концентрацией диоксинов липидов крови ниже 55 пг/г липидов. У 36% наблюдаемых пожарных концентрация диоксинов липидов крови превышала 350 пг/г липидов. У 25% пожарных, больных НЖБП, концентрация диоксинов была выше 350 пг/г липидов; у 14 – от 101 до 350 пг/г липидов; у 11% пожарных с НЖБП – менее 100 пг/г липидов.

Дисбактериоз, диагностированный в соответствии с ОСТ 91500.11.0004-2003, определялся у 104 пожарных (86%), из них 52% – пожарные с концентрацией диоксинов выше 350 пг/г липидов; 21 – с концентрацией от 101 до 350 пг/г липидов; 13% – пожарные с концентрацией менее 100 пг/г липидов.

Критериями исключения были: онкологические заболевания, грубая соматическая патология, злоупотребление алкоголем.

Для оценки состояния микробиоты кишечника методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС) выполняли исследование микробных маркеров в крови [8]. Метод основан на количественном определении маркерных веществ микроорганизмов (жирных кислот, альдегидов, спиртов и стероидов) непосредственно в клиническом материале. Данный метод даёт возможность разложения суперпозиции всего пула микробных маркеров, что позволяет оценить вклад каждого из сотен видов микроорганизмов, обитающих в различных системах и органах.

Для анализа цельную венозную кровь с гепарином или этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) в количестве 40 мкл переносили пипеткой в вил емкостью 1,5 мл с закручивающейся крышкой с тефлонированной прокладкой, подсушивали, при снятой крышке, в термостате при 80 °С с добавлением 40 мкл метанола для ускорения сушки. К загустевшей пробе подливали 400 мкл 1М соляной кислоты в метаноле, плотно закручивали крышкой и подвергали кислотному метанолизу при 80 °С в течение одного часа. К охлажденной реакционной среде добавляли 300 нг стандарта – дейтерометилового эфира тридекановой кислоты, растворенного в гексане. Затем проводили экстракцию двумя порциями по 200 мкл гексана, встряхивая смесь на вортексе и позволяя ей отстояться в течение 5 мин при комнатной температуре. Объединенный экстракт переносили в чистый вил, высушивали в течение 5–7 мин при 80 °С и сухой остаток обрабатывали 20 мкл N, O-бис(триметилсилил)-трифторацетамида в течение 15 мин при 80 °С при закрытой крышке. К реакционной смеси добавляли 80 мкл гексана – в таком виде проба, если она герметично закрыта и не происходит ее испарения, пригодна для анализа в течение недели.

Для выполнения анализа смесь эфиров в количестве 2 мкл вводили посредством автоматической системы ввода проб (автосэмплер), обеспечивающей воспроизводимость времени удерживания хроматографических пиков и повышающей точность автоматической обработки

данных, в инжектор газового хроматографа «Agilent 7890» с масс-селективным детектором «Agilent 5975С» (Agilent Technologies, США). Хроматографическое разделение пробы осуществляли на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой HP-5ms (Agilent Technologies, США) длиной 25 м и внутренним диаметром 0,25 мм; газ-носитель – гелий. Режим анализа – программированный, скорость нагрева термостата колонки 7 °С/мин в диапазоне 135–320 °С. Выдержка при начальной температуре – 1,5 мин. Температура испарителя – 250 °С, интерфейса – 250–300 °С.

Результаты исследования и их анализ. Результаты оценки содержания диоксинов WHO-TEQ в липидах сыроворотки крови у сотрудников ФПС МЧС России и обследованных контрольной группы (WHO/CDD/F, PCB-TEQ) свидетельствуют о повышении концентрации диоксинов липидов крови у пожарных по сравнению с контрольной группой в 16 раз.

Анализ взаимосвязи концентрации диоксинов липидов крови и уровня микробиоты в соответствии с ОСТ 91500.11.0004-2003 свидетельствует о снижении у пожарных концентрации нормальной микрофлоры бифидобактерий, эубактерий и лактобактерий. Снижение показателей нормальной микрофлоры зависело от содержания диоксинов липидов крови. В группах с более высокой концентрацией диоксинов липидов крови наблюдался более выраженный дисбактериоз. Наряду со снижением нормальной флоры отмечалось повышение условно-патогенной микрофлоры *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*/ *Haemophilus*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Enterobacteriaceae* (*E. coli*), *Staphylococcus intermedius*, *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Mycobacterium*/ *Candida* по сравнению с пожарными с меньшей концентрацией диоксинов липидов крови, а также с контрольной группой.

Анализ количественного содержания в крови микробных маркеров различных групп микроорганизмов показал ряд достоверных отличий в группах обследованных. У пожарных с НЖБП отмечалось достоверное увеличение количества микробных маркеров аэробных или факультативных грамположительных кокков по сравнению с больными НЖБП других профессий и здоровыми пожарными. Обращает на себя внимание, что у здоровых пожарных наблюдалось достоверное увеличение микробных маркеров аэробных или факультативных грамположительных кокков по сравнению со здоровыми лицами других профессий, а ряд показателей выходил за границы референсных значений (табл. 1).

Таблица 1 /Table No. 1

Содержание микробных маркеров аэробных или факультативных Gr (+) кокков у обследованных в группах наблюдения, M±m, кл/г × 10⁵
Assessment of the content of microbial markers of aerobic or facultative Gr (+) cocci in the observation groups, M±m, cells/g × 10⁵

Показатель Indicator	Больные НЖБП Patients with nonalcoholic fatty liver disease, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ Not suffering from gastrointestinal diseases, n=118	
	пожарные / firefighters, n=63	контроль / control, n=65	пожарные / firefighters, n=58	контроль / control, n=60
<i>Streptococcus</i> (оральные /oral)	362,4±6,8*#	224,5±5,1#	141,5±2,7*	57,1±1,4
<i>Staphylococcus intermedius</i>	4223,7±32,7**	2682,7±27,4#	527,3±4,6*	542,4±8,5
<i>Enterococcus</i>	312,4±4,8*#	214,6±1,3#	72,7±2,5*	51,7±1,2
<i>Streptococcus mutans</i>	5218,3±21,5**	2048,2±23,8#	1432,6±22,4*	198,9±3,1

* различия достоверны (p<0,05) по сравнению с аналогичной контрольной группой (КГ); # различия достоверны (p<0,05) по сравнению с группой здоровых пожарных

* differences are significant (p<0.05) compared to the same control group (CG); # differences are significant (p<0.05) compared to the healthy firefighters group

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют, что увеличение у пожарных количества микробных маркеров условно-патогенной флоры происходит в основном за счет анаэробных микроорганизмов. При исследовании микробиоты в крови (пристеночная микробиота) у всех обследованных пожарных по сравнению с обследованными лицами других профессий было обнаружено увеличение более чем на 35% общего количества микробных маркеров. При этом количество условно-патогенной микрофлоры увеличивалось более чем в 2 раза. Также по ряду показателей отмечалось достоверное повышение условно-патогенной микрофлоры у пожарных с НЖБП по сравнению с больными НЖБП других профессий. Проявлялась явная тенденция к снижению микробных маркеров (*Bifidobacterium*) у здоровых пожарных относительно здоровых других профессий. Привлекали внимание разнонаправленные изменения микробиоты, снижение у пожарных с НЖБП, по сравнению с больными НЖБП из контрольной группы, бифидобактерий, актиномицетов и в то же время повышение бактериоидов и руминококков.

Результаты оценки содержания микробных маркеров аэробных или факультативных *Gr*(+) палочек свидетельствуют, что пожарные, страдающие НЖБП, имеют достоверно более высокие показатели микробных маркеров аэробных или факультативных *Gr*(+)

палочек по сравнению с больными из группы контроля и здоровыми пожарными. Обращает на себя внимание достоверное снижение *Lactobacillus* во всех группах пожарных по сравнению с группами других профессий (табл. 3).

Оценка содержания микробных маркеров аэробных или факультативных *Gr*(-) палочек показала достоверное повышение маркеров некоторых микроорганизмов (*Helicobacter pylori*, *h 18**; *Enterobacteriaceae* (*E. coli*) у пожарных с НЖБП по сравнению с лицами других профессий и повышение маркеров некоторых микроорганизмов (*Helicobacter pylori*, *h 18*; *Achromobacter*; *Enterobacteriaceae* (*E. coli*)) по сравнению с больными и здоровыми контрольными групп (табл. 4).

Результаты анализа содержания микробных маркеров грибов, вирусов и других микроорганизмов у пожарных с НЖБП свидетельствуют о достоверно более высоких показателях содержания *Mycobacterium/ Candida*, *Streptomyces*, микр. грибов, ситостерола, чем у больных из группы контроля. При этом показатели содержания микробных маркеров у пожарных с НЖБП также достоверно выше, чем у здоровых пожарных. В тоже время у здоровых пожарных показатели содержания микробных маркеров достоверно выше, чем у больных и здоровых контрольной группы.

Таблица 2 /Table No.2

Содержание микробных маркеров анаэробных микроорганизмов у обследованных в группах наблюдения, $M \pm m$, кл/г $\times 10^5$

Assessment of the content of microbial markers of anaerobic microorganisms in the observation groups, $M \pm m$, cells/g $\times 10^5$

Показатель Indicator	Больные НЖБП Patients with nonalcoholic fatty liver disease, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ Not suffering from gastrointestinal diseases, n=118	
	пожарные / firefighters, n=63	контроль / control, n=65	пожарные / firefighters, n=58	контроль / control, n=60
<i>Actinomyces viscosus</i>	2132,6 \pm 18,4**	1844,5 \pm 23,5*	178,5 \pm 2,3*	89,4 \pm 1,5
<i>Bacteroides fragilis</i>	836,4 \pm 5,4**	72,1 \pm 1,4*	541,3 \pm 1,3*	112,4 \pm 1,6
<i>Bacteroides hypermegas</i>	248,7 \pm 4,2**	42,5 \pm 1,1*	172,3 \pm 2,7*	36,5 \pm 1,4
<i>Bifidobacterium</i>	1489,2 \pm 21,5**	4631,3 \pm 18,3*	1978,2 \pm 23,6*	6243,4 \pm 19,5
<i>Butyrivibrio/ Cl/ fimetarium</i>	3142,4 \pm 12,3*	2437,2 \pm 16,4*	1024,6 \pm 9,6	-
<i>Cl. Difficile</i>	689,4 \pm 3,7#	492,2 \pm 7,6*	298,7 \pm 5,4	128,7 \pm 6,5
<i>Clostridium histolyticum</i>	862,5 \pm 14,3**	82,3 \pm 2,3*	378,4 \pm 13,4*	-
<i>Clostridium perfringens</i>	752,2 \pm 14,3**	579,1 \pm 9,3*	142,4 \pm 3,2*	24,7 \pm 2,1
<i>Clostridium ramosum</i>	4126,3 \pm 37,2**	2372,4 \pm 23,7*	3825,3 \pm 27,3*	841,4 \pm 5,7
<i>Eubacterium</i>	26,7 \pm 1,1**	72,3 \pm 2,5*	28,3 \pm 1,4*	79,5 \pm 2,4
<i>Eubacterium lentum</i> (группа A)	524,1 \pm 6,3**	292,2 \pm 5,6*	334,5 \pm 4,7*	128,5 \pm 3,1
<i>Eubacterium moniliforme</i> sbsp	6542,5 \pm 58,6	3218,5 \pm 37,4	0,0	0,0
<i>Eubacterium/Cl. Coocoides</i>	3824,3 \pm 34,6	5916,7 \pm 53,7	4482,0 \pm 23,6	7214,4 \pm 31,5
<i>Fusobacterium/ Haemophylus</i>	187,4 \pm 3,7**	45,2 \pm 1,4	152,8 \pm 2,4	24,1 \pm 1,2
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (Гр. 1)	756,1 \pm 11,4#	256,0 \pm 6,5	421,5 \pm 4,1	0,0
<i>Porphyromonas</i>	189,4 \pm 3,8**	525,7 \pm 4,3	72,1 \pm 2,4	36,8 \pm 1,4
<i>Prevotella</i>	24,1 \pm 0,7	82,3 \pm 2,1	19,3 \pm 1,6	32,6 \pm 0,9
<i>Propionibacterium</i>	1734,2 \pm 4,7**	293,6 \pm 8,2	1245,1 \pm 7,3*	97,12 \pm 4,1
<i>Propionibacterium acnes</i>	182,3 \pm 2,7**	0,0	214,5 \pm 3,2	0,0
<i>Propionibacterium jensenii</i>	952,4 \pm 5,4	398,7 \pm 3,6	724,3 \pm 2,4*	218,4 \pm 2,3
<i>Propionibacterium</i> spp. (<i>P. freuden</i>)	986,4 \pm 2,4**	4125,3 \pm 18,6	1746,2 \pm 6,5	4536,8 \pm 28,4
<i>Ruminococcus</i>	1745,2 \pm 12,3**	426,3 \pm 14,5	1264,5 \pm 13,4	352,4 \pm 11,6
Актиномицеты / <i>Actinomycetes</i>	286,5 \pm 2,7*	1234,6 \pm 4,1	318,4 \pm 2,6*	1190 \pm 21,3

*различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичной КГ; #различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой здоровых пожарных

* differences are significant ($p < 0.05$) compared to the same control group (CG);

differences are significant ($p < 0.05$) compared to the healthy firefighters group

Таблица 3 /Table No.3

Содержание микробных маркеров аэробных или факультативных Gr(+) палочек, М±m, кл/г × 10⁵
 Assessment of the content of microbial markers of aerobic or facultative Gr (+) bacilli, M±m, cells/g × 10⁵

Показатель Indicator	Больные НЖБП Patients with nonalcoholic fatty liver disease, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ Not suffering from gastrointestinal diseases, n=118	
	пожарные / firefighters, n=63	контроль / control, n=65	пожарные / firefighters, n=58	контроль / control, n=60
Bacillus cereus	252,2±2,5*#	182,4±6,5	156,7±4,9	21,8±1,2
Nocardia (14:1d11)	252,9 ± 7,5* #	281,1±7,3	196,2±6,7	263,4±3,1
Nocardia asteroides	326,8±2,9*	482,6±4,3	512,8±5,6	468,5±8,2
Lactobacillus	3225,3±8,6*	5283,3±6,2	3615,4±7,4	6834,4±3,6
Rhodococcus	527,4±134,8*	286,5±8,2	295,4±6,3	482,3±3,7
Bacillus megaterium	5236,5±42,9*#	3982,4±23,4	4621,6±34,1	2380,4±27,4

*различия достоверны (p<0,05) по сравнению с аналогичной КГ; #различия достоверны (p<0,05) по сравнению с группой здоровых пожарных

* differences are significant (p<0.05) compared to the same control group (CG);

differences are significant (p<0.05) compared to the healthy firefighters group

Таблица 4 //Table No.4

Содержание микробных маркеров аэробных или факультативных Gr (-) палочек, М±m, кл/г × 10⁵
 Assessment of the content of microbial markers of aerobic or facultative Gr (-) bacilli, M±m, cells/g × 10⁵

Показатель Indicator	Больные НЖБП Patients with nonalcoholic fatty liver disease, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ Not suffering from gastrointestinal diseases, n=118	
	пожарные / firefighters, n=63	контроль / control, n=65	пожарные / firefighters, n=58	контроль / control, n=60
Achromobacter	156,4±2,4*#	162,5±1,7	148,2±1,2	52,3±1,7
Campylobacter mucosalis	232,4±3,2	126,3±1,4	57,5±1,1	44,8±1,6
Helicobacter pylori, h 18	176,4±2,5*#	26,2±2,7	124,8±3,5*	17,5±0,9
Сем. Enterobacteriaceae (E. coli)	59,7±1,3*#	0	52,7±1,5*	0

*различия достоверны (p<0,05) по сравнению с аналогичной КГ; #различия достоверны (p<0,05) по сравнению с группой здоровых пожарных

* differences are significant (p<0.05) compared to the same control group (CG);

differences are significant (p<0.05) compared to the healthy firefighters group

Также обращает на себя внимание и повышенная вирусная нагрузка (Herpes) у пожарных обеих групп (табл. 5).

В табл. 6 представлено распространение сниженного содержания нормальной микрофлоры, снижение количества микробных маркеров *Bifidobacterium*, *Eubacterium/Cl.*, *Coocoides* и *Lactobacillus* в крови пожарных как с НЖБП, так и без заболеваний ЖКТ.

Установлено, что у более чем половины пожарных с заболеваниями НЖБП повышено общее количество микробных маркеров в крови. При этом основные изменения состава микрофлоры происходят за счет увеличения

условно-патогенной флоры на фоне снижения нормальной микрофлоры.

У подавляющего большинства пожарных с НЖБП определяется повышение концентрации маркеров *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium/ Haemophilus*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Enterobacteriaceae* (E. coli), *Staphylococcus intermedius*, *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Mycobacterium/ Candida*.

Заключение

Результаты исследования микрофлоры крови методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров свидетельствуют о наличии у обследованных пожарных

Таблица 5 /Table No.5

Содержание микробных маркеров грибов, вирусов и прочих микроорганизмов в группах наблюдения, М±m, кл/г × 10⁵

Assessment of the content of microbial markers of fungi, viruses, and other microorganisms in the observation groups, M±m, cells/g × 10⁵

Показатель Indicator	Больные НЖБП Patients with nonalcoholic fatty liver disease, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ Not suffering from gastrointestinal diseases, n=118	
	пожарные / firefighters, n=63	контроль / control, n=65	пожарные / firefighters, n=58	контроль / control, n=60
Микр. грибы, кампестерол / Microbial fungi, campesterol	1562,3±23,6*	464,3±25,4	1254,6 ± 31,8	637,2±27,5
Микр. грибы, ситостерол / Microbial fungi, sitosterol	764,4±26,5*	242,4±19,7#	518,6±23,7	184,3±9,2
Mycobacterium/ Candida	264,5±3,5*	0,00*#	182,5±4,2	0,00
Streptomyces	1825,8±32,6*	256,4±14,3#	1687,3±41,5*	189,6±12,4
Herpes	582,6±12,4*	282,3±8,9	497,7±14,7	126,4±7,6
Pseudonocardia	512,57±8,9*	97,5±7,4	482,6±12,5	72,9±3,2

*различия достоверны (p<0,05) по сравнению с аналогичной КГ; #различия достоверны (p<0,05) по сравнению с группой здоровых пожарных

* differences are significant (p<0.05) compared to the same control group (CG);

differences are significant (p<0.05) compared to the healthy firefighters group

**Распространенность изменения содержания микробных маркеров микрофлоры в группах наблюдения
(ОСТ 91500.11.0004-2003), %**

Prevalence of changes in the content of microbial markers of microflora in observation groups (OST 91500.11.0004-2003), %

Показатель Indicator	Больные НЖБП Patients with nonalcoholic fatty liver disease, n=128		Не страдающие болезнями ЖКТ Not suffering from gastrointestinal diseases, n=118	
	пожарные firefighters, n=63	контроль control, n=65	пожарные firefighters, n=58	контроль control, n=60
Сниженное содержание микробных маркеров нормальной микрофлоры в крови Reduced content of microbial markers of normal microflora in blood				
Bifidobacterium (5067)	62,0	12,0	46,0	0,0
Lactobacillus (6613)	58,0	18,0	43,0	0,0
Eubacterium/Cl. Coocoides (6912)	48,0	12,0	24,0	0,0
Eubacterium (59)	51,0	0,0	47,0	0,0
Повышенное содержание микробных маркеров условно-патогенных микрофлоры в крови Increased content of microbial markers of opportunistic microflora in blood				
Bacteroides fragilis	32,0	0,0	21,0	0,0
Fusobacterium/ Haemophilus	23,0	6,0	12,0	2,0
Clostridium perfringens	57,0	41,0	32,0	1,0
Eubacterium	0,0	5,0	4,0	6,0
Peptostreptococcus anaerobius (Гр. 1)	72,0	36,0	63,0	0,0
Enterobacteriaceae (E. coli)	26,0	0,0	21,0	0,0
Enterococcus (290)	7,0	0,0	0,0	0,0
Staphylococcus intermedius (756)	72,0	48,0	0,0	0,0
Bacillus cereus (23)	67,0	52,0	36,0	0,0
Bacillus megaterium	81,0	32,0	29,0	3,0
Mycobacterium/ Candida	72,0	0,0	49,0	0,0

выраженного дисбиоза кишечника, в значительно большей степени – у пожарных с НЖБП, что обусловлено увеличением общего количества микробных маркеров и условно-патогенной флоры, а также снижением количества микробных маркеров нормальной микрофлоры.

Известно, что при хронических заболеваниях печени концентрация нормальной микрофлоры, в состав которой входят бифидобактерии, бактероиды и лактобактерии – снижается. В тоже время увеличивается концентрация условно-патогенной флоры. Неалкогольная жировая болезнь печени сопровождается изменениями состава микрофлоры человека, что проявляется в дефиците облигатных микроорганизмов и микробном обсеменении тонкого кишечника, приводящих к формированию порочного круга, поддерживающего взаимноеотягощение патологических изменений кишечника и печени. Ключевым звеном патогенеза в формировании нарушений состава микрофлоры кишечника являются изменения процесса синтеза и экскреции компонентов желчи, что приводит к нарушениям функции внутренних органов. В тоже время избыток бактериального роста приводит к повышению поступления продуктов жизнедеятельности и гниения бактерий в кровоток, что приводит к нарушениям регуляции иммунной системы, увеличению продукции цитокинов, дисрегуляции секреторных иммуноглобулинов (IgA), снижению активности фагоцитов, изменению водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия. Исследования показали способность микроорганизмов к рекомбинантным изменениям ДНК в процессе их фагоцитоза, что может приводить к синтезу специфических антител к этим фрагментам ДНК.

Большинство механизмов формирования НЖБП реализуются через повышение отложений жира и развития инсулинорезистентности (ИР), что оказывает существенное влияние на регуляцию метаболизма в целом. Также ряд продуктов бактериальной жизнедеятельности обладают гепатотоксичностью. В современном вопросе патогенеза НЖБП выделяют теорию «двух ударов» –

поступления незетерифицированных жирных кислот в гепатоцит и повреждения гепатоцитов оксидативным стрессом. При анализе патогенеза НЖБП необходимо обратить особое внимание на весовой вклад в формирование патологии нарушения регуляции желчных кислот, играющих важную роль в метаболизме липидов. Активация системного воспалительного ответа на фоне оксидативного стресса усугубляется активацией синтеза провоспалительных цитокинов тканевыми макрофагами под влиянием увеличения концентрации бактериальных липополисахаридов.

Результаты проведенного исследования также говорят о том, что у пожарных определяются особенности патогенеза НЖБП, которые не укладываются в механизмы, представленные в научной литературе. Необходимо учесть, что при выполнении профессиональных задач пожарные подвергаются воздействию многих токсичных продуктов горения. Одним из таких продуктов являются диоксины – собирательное название полихлорированных бензенилов, включающих в свой состав большое количество различных конгенов. Несмотря на то, что основной путь поступления диоксинов в организм человека – алиментарный, их кумулятивные свойства, высокая концентрация и длительная экспозиция при пожаротушении позволяют диоксином накапливаться в организме пожарных. По данным научных публикаций, метаболическая активность диоксинов осуществляется посредством арильного углеводородного рецептора (AhR), являющегося регулятором метаболизма и экспрессируемого почти во всех клетках организма. Через арильные рецепторы диоксин влияет на регуляцию метаболизма глюкозы и липидов и модифицирует экспрессию генов, регулирующих транспорт и рецепторные взаимодействия инсулина в жировой ткани человека, а также оказывает воздействие на биосинтез холестерина, синтез жирных кислот, дифференцирование адипоцитов и регуляцию лептина.

Таким образом, у пожарных наблюдался синдром избыточного роста микрофлоры кишечника за счет увеличения количества условно-патогенной флоры на

фоне снижения количества нормальной микрофлоры. Выявленное увеличение количества и изменение состава микробиоты кишечника позволяют говорить о наличии у обследованных пожарных дизбиоза пристеночной флоры кишечника, что, по-видимому, связано со снижением как общего, так и местного иммунитета на фоне воздействия токсичных продуктов горения, в том числе диоксинов, при выполнении профессиональных задач по пожаротушению. Наличие

выраженного дизбиоза, характерного для пожарных с НЖБП, значительно осложняет течение заболевания. Проявления дизбиоза, выявленные у здоровых пожарных, могут служить предикторами развития патологии печени, что свидетельствует о необходимости контроля и целенаправленной коррекции соматического состояния и микроразбиологического статуса данного контингента.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Крийт В.Е., Санников М.В., Сладкова Ю.Н., Пятибрат А.О. Влияние полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков и стажа работы на уровень кумуляции диоксинов в организме сотрудников МЧС России // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020. № 2. С. 55–68. DOI 10.25016/2541-7487-2020-0-2-55-68.
2. Abu-Shanab A., Quigley E.M. The Role of the Gut Microbiota in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol. 2010. V.7. P. 691–701.
3. Mouzaki M., Comelli E.M., Arendt B.M., Bonengel J., Fung S.K., Fischer S.E., et al. Intestinal Microbiota in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Hepatology. 2013. No. 58. P. 120–127. doi: 10.1002/hep.26319.
4. Nieuwdorp M., Gilijamse P.W., Pai N., Kaplan L.M. Role of the Microbiome in Energy Regulation and Metabolism // Gastroenterology. 2014. No. 146. P. 1525–1533. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.008.
5. Zhu L., Baker S.S., Gill C., et al. Characterization of Gut Microbiomes in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Patients: a Connection Between Endogenous Alcohol and NASH // Hepatology. 2013. V.57, No. 2. P. 601–609.
6. Chernyak Yu.I., Grassman J.A. Impact of AhRR (565C>G) Polymorphism on Dioxin Dependent CYP1A2 Induction // Toxicology Letters. 2020. T.320. C. 58–63.
7. Viluksela M., Unkila M., Pohjanvirta R., Tuomisto J.T., Stahl B.U., Rozman K.K., et al. Effects of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) on Liver Phosphoenolpyruvate Carboxykinase (PEPCK) Activity, Glucose Homeostasis and Plasma Amino Acid Concentrations in the Most TCDD-Susceptible and the Most TCDD-Resistant Rat Strains // Arch. Toxicol. 1999. V.73, No. 6. P. 323–336.
8. Осипов Г.А., Демина А.М. Хромато-масс-спектрометрическое обнаружение микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах // Вестник РАМН. 1996. Т.3, №2. С. 52–59.

REFERENCES

1. Kriy V.E., Sannikov M.V., Sladkova Yu.N., Pyatibrat A.O. Influence of Xenobiotic Detoxication Gene Polymorphisms and Experience on the Level of Accumulation of Dioxins in Emercom of Russia Employees. *Mediko-Biologicheskiye i Sotsial'no-Psikhologicheskiye Problemy Bezopasnosti v Chrezvychaynykh Situatsiyakh* = Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2020;2:55–68. DOI 10.25016/2541-7487-2020-0-2-55-68 (In Russ.).
2. Abu-Shanab A., Quigley E.M. The Role of the Gut Microbiota in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol. 2010;7:691–701.
3. Mouzaki M., Comelli E.M., Arendt B.M., Bonengel J., Fung S.K., Fischer S.E., et al. Intestinal Microbiota in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2013;58:120–127. doi: 10.1002/hep.26319.
4. Nieuwdorp M., Gilijamse P.W., Pai N., Kaplan L.M. Role of the Microbiome in Energy Regulation and Metabolism. *Gastroenterology*. 2014;146:1525–1533. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.008.
5. Zhu L., Baker S.S., Gill C., et al. Characterization of Gut Microbiomes in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Patients: a Connection Between Endogenous Alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013;57:2:601–609.
6. Chernyak Yu.I., Grassman J.A. Impact of AhRR (565C>G) Polymorphism on Dioxin Dependent CYP1A2 Induction. *Toxicology Letters*. 2020;320:58–63.
7. Viluksela M., Unkila M., Pohjanvirta R., Tuomisto J.T., Stahl B.U., Rozman K.K., et al. Effects of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) on Liver Phosphoenolpyruvate Carboxykinase (PEPCK) Activity, Glucose Homeostasis and Plasma Amino Acid Concentrations in the Most TCDD-Susceptible and the Most TCDD-Resistant Rat Strains. *Arch. Toxicol*. 1999;73;6:323–336.
8. Osipov G.A., Demina A.M. Chromato-Mass Spectrometric Detection of Microorganisms in Anaerobic Infectious Processes. *Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1996;3;2:52–59 (In Russ.).