

ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575.224:613.62:616.006

ГЕНОТОКСИЧЕСКИЕ И КАНЦЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ
ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ УГЛЕДОБЫВАЮЩЕЙ
И УГЛЕПЕРЕРАБАТЫВАЮЩЕЙ ИНДУСТРИИ

© 2019 г. Я. А. Савченко^{1, *}, В. И. Минина^{1, 2}, М. Л. Баканова¹, А. Н. Глушков¹

¹Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения
Российской академии наук, Кемерово, 650099 Россия

²Кемеровский государственный университет, кафедра генетики, Кемерово, 650000 Россия

*e-mail: yasavchenko@ya.ru

Поступила в редакцию 28.09.2018 г.

После доработки 23.11.2018 г.

Принята к публикации 30.11.2018 г.

Представлен обзор исследований, посвященных изучению генотоксических и канцерогенных эффектов воздействия факторов производственной среды угледобывающей и углеперерабатывающей промышленности. В первой части обзора проведен анализ мутагенных эффектов: хромосомные aberrации (ХА), сестринские хроматидные обмены (СХО), микроядра (МЯ), ДНК-кометы у рабочих угледобывающих (шахты) и углеперерабатывающих (угольные теплостанции, коксохимические заводы) предприятий. Вторая часть посвящена изучению онкологической заболеваемости рабочих, занятых в угольной отрасли. В третьей части рассматриваются работы, в которых проводился комплексный анализ мутагенных и канцерогенных эффектов у шахтеров, рабочих угольных теплостанций и коксохимических заводов. В целом проведенный анализ литературы подтвердил высокую генотоксическую и канцерогенную опасность условий труда рабочих, занятых в угледобывающей и углеперерабатывающей индустрии.

Ключевые слова: угольная промышленность, биомаркеры, хромосомные aberrации, сестринские хроматидные обмены, микроядра, ДНК-кометы, онкологическая заболеваемость.

DOI: 10.1134/S0016675819060158

Угольная промышленность относится к числу важнейших отраслей производства. Велико значение угля как технологического и энергетического топлива, уголь служит также сырьем для химической промышленности (производство искусственного волокна, пластмасс) [1–3]. Особые сорта угля используются в производстве кокса, необходимого для черной металлургии. Угольная промышленность включает добычу и переработку (обогащение и брикетирование) ископаемых углей. Установлено, что данная отрасль является существенным фактором загрязнения окружающей среды, которое может представлять собой особую угрозу для здоровья человека и природных популяций [4].

Известно, что добыча угля сопровождается целым комплексом негативных вредных факторов: запыленность воздуха, загрязнение его вредными газами, неблагоприятный микроклимат, производственный шум и вибрация, недостаточное освещение, значительное физическое напряжение [5, 6].

Высокотемпературная переработка угольного сырья, осуществляемая в условиях коксохимического производства и сжигания угля на угольных теплостанциях, также сопровождается целым комплексом неблагоприятных факторов химической (сероводород, аммиак, бензол, фенол и др.) и физической (шум, вибрация, перепады температуры) природы [7–13].

Наиболее неблагоприятным фактором производственной среды угледобывающей и углеперерабатывающей индустрии является угольная пыль. Было установлено, что удельный вес угольно-породной пыли в комплексе всех неблагоприятных факторов угольной промышленности составляет не менее 35%. Уголь содержит природные радиоактивные вещества уранового, актиноуранового и ториевого рядов, способных непосредственно повреждать ДНК. Установлено, например, что воздействие α -частиц радона способно индуцировать повышение частоты aberrаций хромосом и риск рака легкого у шахтеров [14].

Угольная пыль представляет собой гетерогенную смесь вредных веществ неорганической и ор-

ганической природы: оксиды азота и углерода; сероводород; аммиак; тяжелые металлы (хром, марганец, железо, кобальт, никель, медь, цинк, кадмий, свинец, селен, ртуть, мышьяк); радиоактивные элементы (уран, торий, радий, радон); альдегиды; толуол; стирол; полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) и др. Стоит отметить, что угольную пыль отличает особый механизм вредного влияния на организм. Он заключается в способности пылевых частиц обеспечивать длительное избыточное образование в легких активных форм кислорода, вследствие чего активируется перекисное окисление липидов клеточных мембран [15]. Помимо этого тяжелые металлы, присутствующие в угле, способны модулировать экспрессию генов ферментов репарации ДНК [16]. ПАУ индуцируют повреждения ДНК путем образования ковалентных аддуктов с электрофильными метаболитами.

Цитотоксичность и генотоксичность частиц угольной пыли были доказаны *in vitro* в работе Leon-Mejía с соавт. (2016). Анализ ДНК-комет и микроядерный тест показали, что воздействие угольной пыли на клеточную линию v79 (фибробласты легких китайского хомячка) обуславливало возникновение первичных и окислительных повреждений ДНК и увеличение количества апоптотических и некротических клеток [17].

Известно, что в результате повреждения ДНК могут произойти трансформация протоонкогенов в онкогены, инактивация генов раковых супрессоров, нарушение функционирования системы репарации ДНК. Любой из этих процессов может послужить причиной опухолевой трансформации клеток и неконтролируемого клеточного роста. В настоящее время используется широкий спектр различных методов: учет хромосомных aberrаций (ХА), сестринских хроматидных обменов (СХО), микроядер (МЯ), ДНК-комет, ДНК-аддуктов и т.д., с помощью которых оцениваются различные виды повреждений ДНК. Тем не менее остается много неясного в оценке мутагенных и канцерогенных эффектов у рабочих, занятых в угольной отрасли, а также согласованности этих процессов. Для выяснения данных вопросов необходим комплексный подход, включающий учет повреждений ДНК и оценку онкологической заболеваемости (и/или смертности) в одной и той же опытной группе.

Очевидно, что наиболее интенсивное генотоксическое воздействие угольной пыли следует ожидать у рабочих угледобывающей и углеперерабатывающей индустрии, так как в производственных условиях организм находится под максимальным прессингом вредных веществ на протяжении большого временного интервала [18–21].

Учитывая все вышесказанное, целью данного обзора стало обобщение наиболее значимых ис-

следований генетических и канцерогенных эффектов у человека в условиях профессионального контакта с факторами угледобывающей и углеперерабатывающей индустрии.

МЕТОДЫ

Критерии включения исследований в обзор. В обзор включали: 1) рандомизированные, контролируемые оригинальные исследования; 2) исследования, выполненные в период 2000–2018 гг., объектом которых были рабочие угледобывающих (шахты, разрезы) и углеперерабатывающих предприятий (угольные теплостанции, коксохимические заводы), контактирующие с угольной пылью на производстве; 3) статьи, в которых в качестве биомаркеров мутагенеза рассматривались ХА, СХО, МЯ в лимфоцитах и буккальных эпителиоцитах, ДНК-кометы; 4) исследования, посвященные изучению онкологической заболеваемости (и/или смертности) в группах рабочих угольных шахт, коксохимических предприятий и угольных теплостанций; 5) работы, посвященные комплексной оценке онкологической заболеваемости (и/или смертности) и уровня повреждений ДНК у рабочих угольных шахт, карьеров, коксохимических предприятий, угольных теплостанций.

Критериями исключения служили: 1) другие методы оценки повреждений ДНК; 2) отсутствие данных о типе шахты или не угольные шахты, например урановая; 3) теплостанции, в качестве основного топлива на которых используется не уголь. Из обзора были также исключены зарубежные работы, полный текст которых был опубликован не на английском языке.

Методы поиска исследований. Поиск исследований проводился в базе данных ScienceDirect и MEDLINE с использованием стратегии поиска, принятой в организации Кокрановского сотрудничества, с использованием запросов по темам: DNA damage and coal miners (coke oven, coal-fired power plant), chromosomal aberrations and coal miners (coke oven, coal-fired power plant), sister chromatid exchanges and coal miners (coke oven, coal-fired power plant), micronucleus test and coal miners (coke oven, coal-fired power plant), comet assay and coal miners (coke oven, coal-fired power plant), chromosomal instability, cancer risk and coal miners (coke oven, coal-fired power plant), oncology and coal miners (coke oven, coal-fired power plant), oncologic morbidity, cytogenetic markers. Кроме того, проводили поиск с использованием данных научной электронной библиотеки elibrary.ru.

В результате проведенного отбора в обзор были включены 47 экспериментальных работ. Среди них 30 статей были посвящены исследованиям различных генетических повреждений (ХА, СХО, МЯ, ДНК-кометы), выполненным на выборках

рабочих угольных шахт, карьеров, коксохимических предприятий, угольных теплостанций Турции, Перу, Бразилии, Колумбии, Китая, Индии, Польши и России; 13 статей были посвящены исследованию онкологической заболеваемости (и/или смертности) рабочих угольных шахт, карьеров, коксохимических предприятий, угольных теплостанций; 4 статьи посвящены комплексному анализу мутагенных и канцерогенных эффектов в когортах шахтеров, рабочих коксохимии и теплоэнергетики.

Анализ статей, соответствующих выбранным критериям включения работ, показал, что все они в значительной мере перекликаются, выводы их подтверждают повышенную мутагенную и канцерогенную опасность угледобывающей и углеперерабатывающей индустрии. Вместе с тем убедительно подтверждены возможность применения анализа уровня различных генетических повреждений в качестве биомаркера риска рака и согласованность процессов мутагенеза и канцерогенеза в группах рабочих, занятых в угольной отрасли.

МУТАГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ У РАБОЧИХ УГЛЕДОБЫВАЮЩЕЙ И УГЛЕПЕРЕРАБАТЫВАЮЩЕЙ ИНДУСТРИИ

Одной из первых работ, в которой изучались мутагенные эффекты у шахтеров, было исследование Donbak с соавт. (2005) [18]. В исследовании принимали участие рабочие угольной шахты, расположенной в турецкой провинции Зонгулдак (Zonguldak). 39 человек составили опытную группу рабочих, которые подвергались воздействию угольной пыли в высоких концентрациях; 34 донора близкого возраста вошли в контрольную группу (не подвергались негативному влиянию пыли). Частоты ХА, СХО и МЯ в лимфоцитах периферической крови у угольщиков составили соответственно 5.82 ± 0.37 , 9.96 ± 0.28 , $27.17 \pm 1.54\%$ и были значительно выше, чем в контрольной группе: 1.05 ± 0.17 , 6.24 ± 0.12 и $18.91 \pm 0.74\%$ ($p < 0.01$). Влияния курения на частоту ХА, СХО и МЯ у шахтеров выявлено не было, тогда как в контрольной группе установлено значительное увеличение частоты СХО и МЯ у курильщиков по сравнению с некурящими. Результаты этого исследования показали, что профессиональный контакт с угольной пылью приводит к значительному нарастанию цитогенетических повреждений в лимфоцитах периферической крови.

В 2007 г. было проведено исследование частоты ХА у шахтеров, работающих под землей в шахтах Перу: Casapalca ($N = 8$, средний возраст – 45 лет, диапазон – 36–55 лет; средний стаж работы – 234 мес.) и Bellavista ($N = 8$, средний возраст – 28 лет, диапазон – 23–34 года; средний стаж работы – 31.5 мес.), которые работали на большой высоте и подвергались воздействию шахтной пыли, тяже-

лых металлов (свинец, цинк), органических растворителей [22]. В качестве контроля были обследованы жители города Lima, расположенного на уровне моря ($N = 14$, средний возраст – 26 лет, диапазон – 20–35 лет), и фермеры высокогорных районов деревни Tinco ($N = 8$, средний возраст – 37 лет, диапазон – 25–52 года). Все обследованные были мужчинами. Значительно более высокая частота ХА – 1.88% (хроматидные делеции и обмены, хромосомные разрывы и ацентрические фрагменты) была обнаружена в лимфоцитах шахтеров Casapalca по сравнению с шахтерами Bellavista – 0.5% (хроматидные делеции и ацентрические фрагменты) и контрольной группой из города Lima – 0.07% (хроматидные делеции) ($p < 0.05$). В контрольной группе фермеров ХА не было зафиксировано. Эти результаты свидетельствуют о том, что шахтеры Перу подвергались профессиональному воздействию сложной смеси генотоксичных агентов, что выражалось в увеличении у них хромосомных повреждений.

В работе Rohg с соавт. (2013) проводилась оценка МЯ в буккальных эпителиоцитах у шахтеров бразильского города Кандиота (Candiota) [23]. В общей сложности было обследовано 70 человек. Из них 41 человек были связаны с добычей и транспортировкой угля и ежедневно подвергались воздействию угольной пыли в высоких концентрациях. 29 человек составили группу контроля, они не взаимодействовали с генотоксическими агентами, такими как уголь, радиация и химикаты. Было зафиксировано значимое повышение частоты МЯ (3.10 против 0.21%) и снижение частоты клеток с конденсацией хроматина (5.73 против 11.79%) в экспонированной группе по сравнению с группой контроля ($p < 0.001$). По остальным показателям (количество клеток с протрузиями, количество двуядерных эпителиоцитов, а также клеток на других стадиях апоптоза) не было отмечено достоверных различий. Также не было выявлено никакой положительной корреляции между возрастом и исследуемыми параметрами.

Цель другого исследования этих же авторов состояла в том, чтобы дополнить предыдущие результаты, оценив генотоксические эффекты угля и окислительного стресса с помощью анализа МЯ и ДНК-комет в лимфоцитах периферической крови у шахтеров Бразилии, контактирующих с угольной пылью [24]. В общей сложности в исследование было включено 128 мужчин: 71 шахтер, которые ежедневно подвергались воздействию больших концентраций угольной пыли, вошли в опытную группу; 57 доноров составили группу контроля. Обследуемые группы были сходными по возрасту; кроме того, все индивиды были некурящими, тем самым устранено влияние данного фактора на частоту генетических нарушений. С использованием анализа ДНК-комет установлен

значительно более высокий индекс (33.69%) и частота (27.46%) повреждения лейкоцитов по сравнению с контрольными донорами: 15.53% ($p = 0.002$) и 12.40% ($p < 0.001$) соответственно. Аналогичные результаты были получены для МЯ-теста: частота МЯ в лимфоцитах у шахтеров составила 7.46% и была значимо выше, чем в контроле: 3.12% ($p < 0.001$). Кроме того, в группе шахтеров наблюдались более низкие средние уровни тиобарбитуровой кислоты и активности каталазы, в то время как средняя активность супероксиддисмутазы была выше у шахтеров по сравнению с контрольными донорами.

Leon-Mejía с соавт. (2011) была проведена оценка генотоксических эффектов (частота МЯ и ДНК-комет в лимфоцитах крови) у шахтеров самого большого угольного карьера “El Cerrejón”, расположенного в Колумбии (Южная Америка) [20]. Экспонированную группу составили 100 шахтеров, работающих в условиях высокой запыленности (вскрышные работы, погрузка и транспортировка угля, обслуживание оборудования) с минимальным стажем 5 лет. Контролем послужили 100 человек, не подверженных влиянию угольной пыли. Все доноры были не младше 24 и не старше 60 лет. Все обследованные были некурящими. Средняя частота обоих биомаркеров у шахтеров была значимо выше по сравнению с контрольной группой. Частота МЯ при подсчете 2000 клеток на человека в экспонированной группе составила 8.6% и была выше по сравнению с контрольной группой (2.9%; $p < 0.001$). Показатели анализа ДНК-комет при подсчете 100 лимфоцитов на человека (индекс повреждения, Tail length и % of Tail DNA) в группе шахтеров составили 60.0, 23.4, 13.1% и были значимо выше по сравнению с контрольными донорами (9.0, 14.3, 2.9% соответственно; $p < 0.001$). Никаких положительных корреляций исследуемых цитогенетических параметров с возрастом, продолжительностью стажа и потреблением алкоголя не было выявлено.

Эти же авторы в 2014 г. оценивали генетические повреждения с помощью МЯ-теста в буккальных эпителиоцитах [25]. В исследовании приняли участие 200 человек: 100 шахтеров “El Cerrejón” со стажем работы не менее 5 лет и 100 человек без известного воздействия генотоксических агентов, включая уголь, радиацию, химикаты и курение. Экспонированную группу подразделяли на подгруппы, включающие в себя рабочих, обеспечивающих погрузку угля, транспортировку извлеченного угля, обслуживание оборудования. Не было выявлено статистически значимых отличий по частоте МЯ между различными подгруппами в экспонированной группе, тем не менее частота МЯ, наблюдаемая в каждой отдельной подгруппе, была значимо выше по сравнению с контрольной группой: 8.8 против 1.0% в контроле ($p < 0.001$).

В работе da Silva Junior с соавт. (2018) проводилось исследование генотоксических эффектов (частота ДНК-комет и МЯ-тест в лимфоцитах и буккальных эпителиоцитах) у 158 бразильских шахтеров (157 мужчин и одна женщина) в городе Candiota [26]. Контрольная группа состояла из 48 человек (все мужчины), которая включала индивидов без профессионального воздействия известных генотоксических агентов. Группа рабочих была дополнительно разделена на следующие подгруппы: 1) работающие на поверхности и операторы, ответственные за извлечение и взвешивание угля ($N = 86$); 2) операторы обогащения угля ($N = 56$); 3) сотрудники, выполняющие административные функции, работники лабораторий и общего обслуживания, начальники отделов ($N = 16$). Среди 158 работников 96.2% исследуемых подвергались воздействию угольной пыли: 84.2% из них в настоящее время профессионально контактируют с угольной пылью, а 19% — не только в настоящее время, но и ранее. Во всех исследуемых группах рабочих и контрольных доноров оценивалась частота МЯ в буккальных эпителиоцитах и выполнялся анализ ДНК-комет (Tail moment, Tail length и % of Tail DNA). Анализ частоты МЯ в лимфоцитах был выполнен только в исследуемых группах рабочих. Между контрольной группой и группами рабочих 1 и 2 были установлены достоверно значимые различия в частоте МЯ в буккальных эпителиоцитах ($p < 0.001$), однако МЯ-тест в лимфоцитах между этими группами не выявил значительной разницы. Анализ ДНК-комет не показал существенных различий между группами, хотя показатель Tail length выявил значительную разницу рабочих групп 1 и 2 относительно контроля. Также были представлены результаты двумерного и многомерного (скорректированного) анализа факторов, связанных с повреждением ДНК. Пуассоновский регрессионный анализ показал связь между частотой генетических повреждений (ДНК-комет) и временем проживания в муниципалитете горнодобывающей компании, а также воздействием радиации за последние 12 мес. Многомерный анализ выявил положительную ассоциацию только для показателя Tail moment с радиоактивным облучением в последние 12 мес. Прочие факторы — текущее воздействие, потребление алкоголя и др. — не имели корреляции с исследуемыми генетическими параметрами. Частота МЯ в лимфоцитах при двумерном и скорректированном анализе существенно коррелировала с продолжительностью проживания в муниципалитете.

Целый ряд исследований по изучению мутационных эффектов был проведен у шахтеров Кузбасса [21, 27–30]. Кузнецкий угольный бассейн является крупнейшей угледобывающей базой России, уникальной по качеству угля и его запасам. На его долю приходится почти 40% всей до-

бычи угля в стране и около 70% угля для коксования. Анализ цитогенетических нарушений у шахтеров Кузбасса продемонстрировал выраженный генотоксический характер воздействия производственной среды на генетический аппарат рабочих.

Так, в работе Мининой с соавт. (2015) была изучена частота ХА у 100 шахтеров угольных шахт юга Кемеровской области (проходчики, горнорабочие очистного забоя, горные мастера; подземный стаж работы не менее 15 лет) [27]. Частота ХА у шахтеров составила $5.37 \pm 0.25\%$ и была статистически значимо выше, чем в контроле: $1.05 \pm 0.10\%$ ($p < 0.00001$). Наиболее высокие значения частоты ХА были обнаружены у шахтеров, выполняющих основные производственные операции и подвергающихся максимальному воздействию угольной пыли: проходчики – $5.89 \pm 0.74\%$; электрослесари – $5.01 \pm 0.53\%$; горнорабочие очистного забоя – $5.01 \pm 0.53\%$; горные мастера – $4.67 \pm 1.10\%$. У курящих шахтеров отмечалось повышение частоты aberrаций хромосомного типа по сравнению с некурящими (1.95 ± 0.13 против $1.51 \pm 0.14\%$; $p = 0.02$). Также в работе была проанализирована частота ХА у 104 рабочих котельно-турбинного и топливно-турбинного цехов теплоэлектростанций (ТЭЦ) г. Кемерово. У рабочих ТЭЦ частота ХА была ниже, чем у шахтеров, но статистически значимо выше, чем в контроле ($p < 0.00001$). Наиболее опасными с точки зрения генотоксического воздействия среды были рабочие места машинистов топливоподдачи – $4.55 \pm 0.24\%$ и электрослесарей – $3.70 \pm 0.32\%$. В группах рабочих ТЭЦ и контроля влияния курения на цитогенетические показатели выявлено не было.

В исследовании Volobaev с соавт. (2016) проводился анализ ХА у 90 шахтеров с легочными заболеваниями [21]. В опытную группу вошли шахтеры с хроническим пылевым бронхитом ($N = 64$) и пневмокозиозом ($N = 26$). Группу сравнения составили 124 здоровых мужчин со станции переливания крови (контроль 1) и 42 шахтера без заболеваний (контроль 2). Частота ХА была значительно выше в группе шахтеров с легочными заболеваниями по сравнению с контролем 1 (5.72 ± 2.55 против $1.13 \pm 1.00\%$; $p < 0.01$). При этом было отмечено возрастание частоты кольцевых хромосом в 10 раз, хромосомных обменов в 7 раз, дицентрических хромосом в 6 раз, одиночных фрагментов в 5 раз, а частота всех типов aberrаций (на 100 клеток) была выше в 5 раз. Контроль 2 характеризовался увеличением частоты ХА, одиночных и ацентрических фрагментов, хроматидных и хромосомных aberrаций по сравнению с контролем 1 ($p < 0.01$). При сравнении групп больных и здоровых (контроль 2) шахтеров статистически значимые отличия были выявлены по частоте хромосомных обменов, дицентрических хромосом и aberrаций хромосомного типа ($p < 0.05$). Никаких значимых кор-

реляций частоты ХА и основных типов хромосомных нарушений с возрастом, стажем работы и курением в группе шахтеров с легочными заболеваниями и здоровых шахтеров не было обнаружено. Однако в контроле 1 наблюдалось значимое увеличение частоты дицентрических хромосом у курильщиков по сравнению с некурящими донорами ($p < 0.01$).

В другой работе этих авторов была проанализирована частота ХА у шахтеров с антракосиликозом ($N = 78$) и 56 здоровых шахтеров (контроль) [28]. Было установлено, что средняя частота aberrантных клеток в группе шахтеров с антракосиликозом составила 5.31% (95% CI: 4.85–5.78) против 3.52% (95% CI: 3.13–3.92) в контроле ($p < 0.05$). Кроме того, наблюдалась повышенная частота основных типов ХА у шахтеров с антракосиликозом по сравнению с контрольной группой: одиночных фрагментов – 3.70% (95% CI: 3.29–4.10) против 2.41% (95% CI: 2.00–2.82); aberrаций хроматидного типа – 3.75% (95% CI: 3.34–4.15) против 2.51% (95% CI: 2.10–2.92); дицентрических хромосом – 0.28% (95% CI: 0.17–0.38) против 0.09% (95% CI: 0.03–0.15) и aberrаций хромосомного типа – 1.77% (95% CI: 1.50–2.03) против 1.14% (95% CI: 0.86–1.43) ($p < 0.05$).

Подобные результаты по частоте МЯ в лимфоцитах шахтеров Кемеровского региона представлены в работах Sinitsky с соавт. (2016, 2017). Были обследованы 143 шахтера и 127 здоровых мужчин, не подвергавшихся воздействию угольной пыли. Шахтеры характеризовались повышенной частотой клеток с МЯ – 11.15 ± 3.81 против $7.51 \pm 1.83\%$ в контроле ($p < 0.0001$) [29, 30].

Генотоксические эффекты также были зарегистрированы у рабочих коксохимических предприятий. В исследовании Дружинина с соавт. (2000) были изучены частоты ХА и СХО у 34 работников коксохимического производства [7]. Для сравнения были использованы два контроля: контроль 1 ($N = 35$; взрослые здоровые доноры, не связанные профессионально с химическими вредностями) и контроль 2 ($N = 30$; дети-подростки, проживающие в непосредственной близости от территории завода). Уровень ХА у рабочих составил $7.97 \pm 0.63\%$ и в 2 раза превышал аналогичные показатели, полученные для двух контрольных групп: 3.37 ± 0.39 и $3.64 \pm 0.37\%$. При этом частота встречаемости СХО существенно не различалась в опытной и контрольной группах.

Ravanello с соавт. (2008, 2009) выявили значимое увеличение частоты МЯ в лимфоцитах периферической крови у некурящих польских работников коксовой печи ($N = 49$) по сравнению с контролем ($N = 45$) [31, 32].

В ряде работ китайских авторов было установлено значимое увеличение частоты МЯ в лимфоцитах периферической крови у работников коксового

производства по сравнению с контролем [33–40]. Анализ показателей ДНК-комет: Tail length (TL) и Olive tail moment (Olive TM) у рабочих коксовых печей показал более высокие уровни Olive TM – 2.6% (95% CI: 2.1–3.3) против 1.0% (95% CI: 0.8–1.2) в контроле [41]. В исследовании Yang с соавт. (2008) у рабочих коксовых печей были получены более высокие уровни Olive TM – $1.27 \pm 1.12\%$ по сравнению с контролем ($0.56 \pm 0.99\%$; $p < 0.001$) [42]. Аналогичные результаты были получены при изучении Olive tail moment value (OTM) у 475 китайских рабочих, проработавших на коксовых заводах не менее одного года [19].

В работе Sureshkumar с соавт. (2013) было выявлено, что частота ХА у рабочих коксохимического производства Северной Индии составила $4.6 \pm 1.4\%$, а частота МЯ в лимфоцитах – $6.6 \pm 2.2\%$, что достоверно значимо отличалось от данных показателей у здоровых контрольных доноров (1.8 ± 0.9 и $2.8 \pm 1.3\%$ соответственно; $p < 0.05$) [43]. Значимое увеличение частоты ХА и МЯ в лимфоцитах крови по сравнению с контролем было зафиксировано и в работе турецких авторов при исследовании 50 мужчин работников коксовых печей ($p < 0.05$) [44].

Помимо коксохимии к углеперерабатывающей индустрии можно отнести и тепловые станции, работающие на угольном топливе. Немногочисленные генетические исследования рабочих угольных теплоэлектростанций свидетельствуют о выраженной мутагенной нагрузке на данных предприятиях [45, 46]. Так, в работе Celik с соавт. (2007) был проведен цитогенетический анализ (ХА, СХО и МЯ в лимфоцитах периферической крови) у 48 работников (мужчин) угольной теплоэлектростанции, расположенной в г. Эльбистане на юго-востоке Турции, и 30 здоровых индивидов мужского пола, не подверженных воздействию каких-либо известных генотоксических агентов [45]. Было установлено, что частоты ХА, СХО и МЯ в группе рабочих составили 3.12 ± 0.19 , 6.08 ± 0.12 , $8.20 \pm 0.61\%$ и были значимо выше по сравнению с показателями группы контроля: 0.93 ± 0.13 , 4.60 ± 0.11 и $6.56 \pm 0.43\%$ соответственно ($p < 0.05$). Статистически значимых ассоциаций частоты ХА, СХО и МЯ с возрастом обследуемых не было отмечено как в группе рабочих, так и в контроле.

Большое исследование рабочих двух угольных ТЭЦ, расположенных на территории Кемеровской области, выявило увеличение частоты ХА у 202 рабочих основных производственных цехов (топливно-транспортного, химического, электрического и ремонтных цехов) по сравнению с 200 донорами станций переливания крови г. Кемерово, не работающими на промышленных предприятиях, в отношении которых не было зафиксировано сведений об их возможном контак-

те с генотоксикантами [46]. Было установлено, что частота ХА у рабочих угольных ТЭЦ составила $3.83 \pm 0.18\%$ и была статистически значимо выше, чем у индивидов контроля – $1.98 \pm 0.12\%$ ($p = 0.00001$). Общее увеличение частоты ХА в группе рабочих теплоэлектростанций по сравнению с контролем достигалось за счет одиночных фрагментов (3.30 ± 0.14 против $1.74 \pm 0.14\%$; $p < 0.001$) и нестабильных обменов хромосомного типа, представленных дицентрическими хромосомами (0.17 ± 0.02 против 0.06 ± 0.02 ; $p < 0.05$). Следует отметить, что увеличение частоты встречаемости маркерных для облучения аберраций является характерным для контингентов работников предприятий, связанных с переработкой каменного угля. Наиболее высокие значения имели рабочие топливно-транспортного цеха ($N = 93$; $5.00 \pm 0.63\%$). Влияния пола, возраста и курения в формировании цитогенетических повреждений не было выявлено. В связи с этим в качестве ведущего генотоксического фактора, способного модифицировать частоту ХА, следует рассматривать негативные факторы производственной среды угольных ТЭЦ.

КАНЦЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ У РАБОЧИХ УГЛЕДОБЫВАЮЩЕЙ И УГЛЕПЕРЕРАБАТЫВАЮЩЕЙ ИНДУСТРИИ

Деятельность работников угледобывающей и углеперерабатывающей индустрии считается одной из самых вредных и тяжелых и наносит непоправимый ущерб их здоровью. В структуре профессиональной заболеваемости угольщиков первое место занимают заболевания легких и верхних дыхательных путей. В начале XX в. была отмечена высокая заболеваемость раком легкого у шахтеров урановых шахт Саксонии [47]. Многочисленные исследования, проведенные в последние годы (2000–2018 гг.) в отношении шахтеров угольных шахт, указывают на то, что профессиональный контакт с факторами производственной среды угольных предприятий также обуславливает возникновение серьезных заболеваний, в том числе злокачественных новообразований (ЗНО) [5, 6, 48–57].

Так, Skowronek и Zemla в 2003 г. опубликовали предварительные результаты эпидемиологических исследований риска рака легких и рака гортани у шахтеров Верхней Силезии (Польша) [58]. Случаи для анализа были выбраны из регистра онкологических заболеваний в Силезском районе. Были сформированы следующие группы: 1) шахтеры с ЗНО (случай); 2) шахтеры без ЗНО, которые были госпитализированы с другими заболеваниями (переломы конечностей, аллергии и др.), составили группу контроля. Кроме того, данные группы были подразделены дополнительно на тех, кто живет или проживал в Верхней Си-

лезии с рождения ($N = 94$ – шахтеры с раком легких, $N = 70$ – шахтеры с раком гортани, $N = 131$ – контроль), и иммигрантов, родившихся за пределами Верхней Силезии, но поселившихся в этой области ($N = 67$ – шахтеры с раком легких, $N = 29$ – шахтеры с раком гортани, $N = 75$ – контроль). Относительный риск (RR) с поправкой на возраст, курение и место жительства для шахтеров-иммигрантов был в 2 раза выше, чем для коренных шахтеров Верхней Силезии.

В другой работе проводилось популяционное исследование случай–контроль рака легких у шахтеров из Китая ($N = 260$) и контрольных доноров ($N = 260$). Все обследуемые были мужчинами. Отношение шансов (OR) риска рака легких у шахтеров по сравнению с контролем было 2.7 (95% CI: 1.3–5.6). У шахтеров, которые работали более 10 лет, риск рака легких был почти в 4 раза выше: OR = 3.8 (95% CI: 1.4–10.3) [59].

Tomaskova с соавт. (2012) сравнивали риск заболеваемости раком легких, желудка, толстой кишки, мочевого пузыря и почек у бывших шахтеров угольных шахт и мужского населения Чешской Республики [60]. Анализ проводили в двух когортах бывших шахтеров: первая включала шахтеров без пневмокониоза, $N = 6705$, вторая – шахтеров с пневмокониозом, $N = 2158$. Личные и профессиональные данные были сопоставлены с данными Национального регистра населения и Национального онкологического регистра за период с 1992 по 2006 г. Риск рака у шахтеров по сравнению с мужским населением Чешской Республики оценивался по SIR (Стандартизованный коэффициент заболеваемости). Выявлено, что риск развития рака легких у шахтеров с пневмокониозом был в 2 раза выше – SIR = 2.21 (95% CI: 1.75–2.76). Также риск рака легких коррелировал с тяжестью пневмокониоза: легкая форма – SIR = 1.96 (95% CI: 1.48–2.56); тяжелая форма – SIR = 4.29 (95% CI: 2.09–7.87). Повышенного риска развития рака легких у бывших шахтеров, не имеющих пневмокониоза, обнаружено не было. Риск возникновения других видов рака был сопоставим с риском в мужской популяции Чешской Республики.

Цель другого исследования этих авторов состояла в том, чтобы сравнить общую и удельную смертность у шахтеров без пневмокониоза ($N = 6687$), с пневмокониозом ($N = 3476$) и мужского населения Чехии в период 1992–2013 гг. Проанализированы различия риска смертности стандартизованного коэффициента смертности (SMR). Значительно более высокая смертность от ЗНО – SMR = 1.16 (95% CI: 1.03–1.30), рака легких – SMR = 1.70 (95% CI: 1.41–2.04) была обнаружена в выборке шахтеров с пневмокониозом [61].

В работе Graber с соавт. (2014) были опубликованы результаты смертности от респираторных

заболеваний среди шахтеров США за 37 лет. Обследованная группа включала в себя 9033 подземных шахтеров из 31 шахты США в период с 1969 по 1971 г. Установлено, что в данной выборке риск смертности (SMR) составил: пневмокониоз – SMR = 79.70 (95% CI: 72.10–87.67), хроническая обструктивная болезнь легких – SMR = 1.11 (95% CI: 0.99–1.24), рак легких – SMR = 1.08 (95% CI: 1.00–1.18) [6].

Taeger с соавт. (2014, 2015) оценивали риск рака легких (с коррекцией по курению) у рабочих шахт и с карьеров (исследование по типу случай–контроль: 14251 случай рака легких и 17267 человек контроля). Выявлен повышенный риск рака легких у рабочих, когда-либо работавших шахтерами (690 случаев, 436 – контроль) – OR = 1.55 (95% CI: 1.34–1.79). Наиболее высокий риск рака легких был отмечен у шахтеров рудника (53 случая, 24 – контроль) – OR = 2.34 (95% CI: 1.36–4.03); у рабочих карьеров (67 случаев, 39 – контроль) – OR = 1.92 (95% CI: 1.21–3.05); у шахтеров-угольщиков (442 случая, 297 – контроль) – OR = 1.40 (95% CI: 1.18–1.67). Не было зафиксировано никаких положительных корреляций риска рака легких у шахтеров с продолжительностью воздействия или временем с момента последнего воздействия [62, 63].

Помимо эпидемиологических данных, которые подтверждают повышенный риск рака легких у шахтеров, некоторые авторы отмечали у шахтеров высокий уровень смертности от рака желудка [64, 65]. Авторы предположили, что комплекс токсических веществ неорганической и органической природы, содержащихся в угольной пыли, поступая в кислую среду желудка, образует канцерогенные соединения, которые приводят к предраковым поражениям и в дальнейшем могут перерасти в рак желудка [64]. В работе Kresch с соавт. (2017) было установлено значимое повышение риска рака мочевого пузыря у подземных рабочих, добывающих каменный уголь [66].

Также проводились единичные исследования, посвященные изучению онкологической заболеваемости у рабочих коксохимических предприятий и угольных ТЭЦ [67–69].

Так, в работе Мун с соавт. (2005) проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование условий труда и уровня ЗНО у работников Кемеровского ОАО “КОКС” [67]. Уровень ЗНО в опытной группе (88.9‰) достоверно превышал таковой в контроле (51.0‰). Наибольшие различия были выявлены у мужчин (90.3 и 33.2‰ соответственно). В контрольной группе взаимосвязь между показателями ЗНО и стажем работы в промышленности от 3 до 25 лет не выявлена. Только при стаже работы более 26 лет был отмечен рост заболеваемости. Напротив, в опытной группе уже при стаже работы 4–5 лет уровень заболеваемости

ЗНО был в 2 раза выше, чем в контроле. При увеличении стажа работы от 10 до 25 лет наблюдалось резкое повышение уровня заболеваемости в опытной группе (с 60 до 120%).

Miller с соавт. (2013) анализировали смертность от рака легких у английских работников коксохимических заводов ($N = 6600$), подверженных влиянию ПАУ. Относительный риск у рабочих со стажем 5 или более лет, задействованных на топках печей, где концентрации ПАУ были самыми высокими, составил 1.81. У рабочих со стажем работы 0–5 лет никаких положительных ассоциаций выявлено не было [11].

Ларин с соавт. (2007) опубликовали результаты онкоэпидемиологических исследований рабочих Кемеровской ТЭЦ, основным видом топлива которой является каменный уголь [68]. Когорту наблюдения составили 1416 человек, проработавших на данном предприятии не менее 3 лет и уволившихся с предприятия с 1976 по 2004 г. Из всей когорты была выделена группа сравнения из 1025 человек, непосредственно занятых на основных рабочих местах производства (котельно-турбинный цех, котельно-турбинное отделение, химический цех, топливно-транспортный цех, цех централизованного ремонта, цех тепловой автоматики и измерений, электроцех, автоколонна). В контрольную группу вошли 391 человек, которые по роду своей деятельности не связаны с основными технологическими процессами на Кемеровской ТЭЦ (заводоуправление, отдел материально-технического снабжения, отдел капитального строительства, хозяйственный цех, служба безопасности, военизированная охрана, жилищно-коммунальный отдел, детские комбинаты). В контрольной группе работников было выявлено девять больных ЗНО, а в группе сравнения – 64. Таким образом, доля заболевших ЗНО на Кемеровской ТЭЦ среди работников, непосредственно занятых в производстве, статистически значимо была выше, чем в контроле. Также на возникновение ЗНО влиял стаж работы на предприятии. При стаже работы до 10 лет различия между группами были незначительны. С увеличением стажа работы удельный вес больных ЗНО был значимо выше.

Таким образом, производственная среда угледобывающих и углеперерабатывающих предприятий характеризуется значительными канцерогенными эффектами, что выражается в увеличении рисков возникновения ЗНО у работающих там лиц.

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ МУТАГЕННЫХ И КАНЦЕРОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ У РАБОЧИХ УГЛЕДОБЫВАЮЩЕЙ И УГЛЕПЕРЕРАБАТЫВАЮЩЕЙ ИНДУСТРИИ

В единичных исследованиях проводился комплексный анализ мутагенной и канцерогенной

опасности условий труда у шахтеров, рабочих коксохимического производства и угольных теплостанций [14, 69–71].

Так, в работах Smerhovsky с соавт. (2001, 2002) были проанализированы данные эпидемиологических исследований риска рака и результатов цитогенетического анализа у шахтеров, подвергающихся воздействию радона в Чехии [14, 69]. Наиболее часто наблюдаемыми типами аберраций были хроматидные разрывы (средняя частота 1.2% на 100 клеток). Регрессионные модели, учитывающие возраст на момент первого цитогенетического анализа, облучение радоном и курение показали сильную и статистически значимую связь между заболеваемостью раком и частотой хроматидных разрывов, а также частотой аберрантных клеток. Увеличение частоты ХА на 1% на 100 клеток сопровождалось увеличением риска развития рака на 62% ($p < 0.0001$). Увеличение частоты хроматидных разрывов на 1% на 100 клеток сопровождалось увеличением на 99% риска развития рака ($p < 0.0001$).

Минина с соавт. (2006) провели сравнительный анализ интенсивности мутационного процесса и онкологической заболеваемости в условиях коксохимического производства на Кемеровском ОАО “КОКС” [70]. Результаты цитогенетического анализа показали достоверно значимое повышение частоты хромосомных нарушений у рабочих по сравнению с контролем. Основная доля повреждений хромосом приходилась на одиночные и парные фрагменты (49 и 31% соответственно). Наиболее выраженные генотоксические эффекты были обнаружены в группе рабочих, непосредственно занятых в основных технологических операциях получения кокса: огнеупорщики, машинисты коксовых машин, сортировщики кокса – $6.74 \pm 0.36\%$. Для выявления взаимосвязи между генотоксической нагрузкой и формированием ЗНО проводился ретроспективный анализ онкологической заболеваемости в группе работников коксохимического производства. Установлено, что в основной группе рабочих (коксовый, пекококсовый, углеподготовительный, смолоперерабатывающий цеха; $N = 2947$), проработавших не менее трех лет, число больных составило 262 человека. В контрольной группе ($N = 549$) выявлено 28 больных. Таким образом, доля заболевших в группе рабочих была значимо выше, чем в контроле (88.9 и 51.0% соответственно). Было выявлено, что по мере возрастания продолжительности трудового стажа динамика частоты ХА и онкологической заболеваемости у рабочих коксохимического производства проявляется однонаправленно и согласованно как у мужчин, так и женщин.

В работе Савченко с соавт. (2009) были представлены результаты комплексного исследования мутагенных и канцерогенных эффектов воздей-

ствия условий труда на Кемеровской теплоэлектростанции, работающей на угле [71]. Установлено, что частота ХА у рабочих Кемеровской ТЭЦ была значимо выше, чем в группе контроля (3.27 ± 0.27 и $2.14 \pm 0.29\%$ соответственно). Ретроспективный анализ рабочих Кемеровской ТЭЦ ($N = 1416$ человек) выявил 64 больных раком, тогда как в контроле ($N = 391$) – 9 человек. Показано согласованное нарастание мутагенных и канцерогенных эффектов у рабочих (как мужчин, так и женщин) основных производственных цехов при увеличении стажа работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненный обзор научных работ позволил установить существование значимого генотоксического влияния производственной среды угледобывающих и углеперерабатывающих предприятий на работающих там лиц. Суммируя литературные данные о влиянии таких параметров, как пол и возраст обследуемых рабочих, а также наличие вредных привычек (курение), на частоту генетических повреждений и канцерогенный риск, можно сделать вывод о том, что они не являются факторами, существенно модифицирующими данные показатели у работников угледобывающих и углеперерабатывающих предприятий. В связи с этим в качестве ведущего генотоксического фактора следует рассматривать негативные факторы производственной среды угледобывающей и углеперерабатывающей индустрии. Кроме того, было убедительно доказано, что канцерогенный риск у рабочих также связан с продолжительностью воздействия, так как по мере возрастания трудового стажа риск возникновения ЗНО был значительно выше.

В целом было показано, что мутагенные и канцерогенные эффекты воздействия неблагоприятных факторов производственной среды у рабочих угледобывающей и углеперерабатывающей отраслей промышленности проявляются односторонне и согласованно. Это подтверждает целесообразность использования цитогенетических биомаркеров “экспозиции и эффекта” (ХА, СХО, МЯ, ДНК-кометы) для оценки профессионального риска развития онкопатологии. В то же время существуют многочисленные данные о том, что генетические особенности индивидов могут быть факторами, предрасполагающими к развитию различных патологических изменений. Целостность и стабильность генома клеток поддерживается благодаря защитным механизмам, таким как биотрансформация ксенобиотиков, репарация ДНК, антиоксидантная система, метилирование ДНК, контроль клеточного цикла и апоптоза и др., которые противостоят мутагенному давлению производственной среды. В связи с этим представляется целесообразным проведение мониторинга

повреждений ДНК у рабочих в сочетании с оценкой генетического полиморфизма защитных систем организма. Раннее выявление лиц с повышенной чувствительностью к производственным мутагенам и организация мер по защите генома (перевод на менее опасный участок; лечебно-профилактические мероприятия, адаптированные к конкретному рабочему, с обязательным включением мембрано- и гепатопротекторов, энтеросорбентов и антиоксидантов; витаминотерапия и т.д.) позволят существенно снизить существующую мутагенную и канцерогенную опасность угледобывающей и углеперерабатывающей отрасли. Использование такого алгоритма позволит определять биологические характеристики профессиональной пригодности, выделять персонифицированные группы высокого риска развития онкологических заболеваний и разрабатывать индивидуальные программы профилактики рака.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания № ГЗ 0352-2019-0011 (ЕГИСУ НИОКР АААА-А17-117041410052-4).

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Zanetti M.C., Fiore S.* Foundry waste recycling in moulding operations and in the ceramic industry // *Waste Manag. Res.* 2003. V. 21(3). P. 235–242. doi 10.1177/0734242X0302100307
2. *Jayasekher T.* Aerosols near by a coal fired thermal power plant: Chemical composition and toxic evaluation // *Chemosphere.* 2009. V. 75(11). P. 1525–1530. doi 10.1016/j.chemosphere.2009.02.001
3. *Sinha S.N., Nag P.K.* Air Pollution from Solid Fuels // *Encyclopedia of Environmental Health.* 2011. P. 46–52.
4. *Jumpponen M., Rönkkömäki H., Pasanen P., Laitinen J.* Occupational exposure to gases, polycyclic aromatic hydrocarbons and volatile organic compounds in biomass-fired power plants // *Chemosphere.* 2013. V. 90(3). P. 1289–1293. doi 10.1016/j.chemosphere.2012.10.001
5. *Ulker O.C., Ustundag A., Duydu Y. et al.* Cytogenetic monitoring of coal workers and patients with coal workers' pneumoconiosis in Turkey // *Environ. Mol. Mutagen.* 2008. V. 49(3). P. 232–237. doi 10.1002/em.20377
6. *Graber J.M., Stayner L.T., Cohen R.A. et al.* Respiratory disease mortality among US coal miners; results after 37 years of follow-up // *Occup. Environ. Med.* 2014. V. 71(1). P. 30–39. doi 10.1136/oemed-2013-101597
7. *Дружинин В.Г., Минина В.И., Мокрушина Н.В.* Генотоксические эффекты у работников коксохимического производства // *Медицина труда и промышл. экология.* 2000. № 10. С. 22–24.
8. *Панаиотти Е.А., Суржиков Д.В.* Комплексная оценка условий труда и риска для здоровья работающих в основных цехах тепловых электростанций // *Бюл. СО РАМН.* 2007. № 1(123). С. 56–62.

9. *Garcia-Perez J., Pollan M., Boldo E. et al.* Mortality due to lung, laryngeal and bladder cancer in towns lying in the vicinity of combustion installations // *Sci. Total Environ.* 2009. V. 407(8). P. 2593–2602. doi 10.1016/j.scitotenv.2008.12.062
10. *Панаиотти Е.А., Данилов И.П., Суржиков Д.В.* Оценка риска возникновения заболеваний от воздействия общей вибрации у работников турбинных цехов тепловых электростанций // *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН.* 2012. № 5(87). С. 90–93.
11. *Miller B.G., Doust E., Cherrie J.W., Hurley J.F.* Lung cancer mortality and exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in British coke oven workers // *BMC Public Health.* 2013. V. 13. P. 962. doi 10.1186/1471-2458-13-962
12. *Захаренков В.В., Кислицына В.В.* Оценка риска нарушения здоровья работников угольной теплоэлектростанции от воздействия производственных факторов // *Междун. журн. прикл. и фундамент. исследований.* 2014. № 1. С. 168–170.
13. *Collarile P., Bidoli E., Barbone F. et al.* Residence in proximity of a coal-oil-fired thermal power plant and risk of lung and bladder cancer in North-Eastern Italy. A population-based study: 1995–2009 // *Int. J. Environ. Res. Publ. Health.* 2017. V. 14(8). P. 860. doi 10.3390/ijerph14080860
14. *Smerhovsky Z., Landa K., Rössner P. et al.* Increased risk of cancer in radon-exposed miners with elevated frequency of chromosomal aberrations // *Mutat. Res.* 2002. V. 514(1–2). P. 165–176.
15. *Armutcu F., Gun B.D., Altin R., Gurel A.* Examination of lung toxicity, oxidant/antioxidant status and effect of erdosteine in rats kept in coal mine ambience // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2007. V. 24(2). P. 106–113. doi 10.1016/j.etap.2007.03.002
16. *Valko M., Jomova K., Rhodes C.J. et al.* Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease // *Arch. Toxicol.* 2016. V. 90(1). P. 1–37. doi 10.1007/s00204-015-1579-5
17. *Leon-Mejia G., Silva L.F., Civeira M.S. et al.* Cytotoxicity and genotoxicity induced by coal and coal fly ash particles samples in V79 cells // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2016. V. 23(23). P. 24019–24031. doi 10.1007/s11356-016-7623-z
18. *Donbak L., Rencuzogullari E., Yavuz A., Topaktas M.* The genotoxic risk of underground coal miners from Turkey // *Mutat. Res.* 2005. V. 588(2). P. 82–87. doi 10.1016/j.mrgentox.2005.08.014
19. *Wang F., He Y., Guo H. et al.* Genetic variants of nucleotide excision repair genes are associated with DNA damage in coke oven workers // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010. V. 19(1). P. 211–218. doi 10.1158/1055-9965.EPI-09-0270
20. *Leon-Mejia G., Espitia-Perez L., Hoyos-Giraldo L.S. et al.* Assessment of DNA damage in coal open-cast mining workers using the cytokinesis-blocked micronucleus test and the comet assay // *Sci. Total Environ.* 2011. V. 409(4). P. 686–691. doi 10.1016/j.scitotenv.2010.10.049
21. *Volobaev V.P., Sinitsky M.Y., Larionov A.V. et al.* Modifying influence of occupational inflammatory diseases on the level of chromosome aberrations in coal miners // *Mutagenesis.* 2016. V. 31(2). P. 225–229. doi 10.1093/mutage/gev080
22. *Santa Maria S.R., Arana M., Ramirez O.* Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes from male native miners working in the Peruvian Andes // *Genetics and Mol. Biol.* 2007. V. 30(4). P. 1135–1138. doi 10.1590/S1415-47572007000600017
23. *Rohr P., da Silva J., da Silva F.R. et al.* Evaluation of genetic damage in open-cast coal mine workers using the buccal micronucleus cytome assay // *Environ. Mol. Mutagen.* 2013. V. 54(1). P. 65–71. doi 10.1002/em.21744
24. *Rohr P., Kvitko K., da Silva F.R. et al.* Genetic and oxidative damage of peripheral blood lymphocytes in workers with occupational exposure to coal // *Mutat. Res.* 2013. V. 758(1–2). P. 23–28. doi 10.1016/j.mrgentox.2013.08.006
25. *Leon-Mejia G., Quintana M., Debastiani R. et al.* Genetic damage in coal miners evaluated by buccal micronucleus cytome assay // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2014. V. 107. P. 133–139. doi 10.1016/j.ecoenv.2014.05.023
26. *da Silva Júnior F., Tavella R.A., Fernandes C. et al.* Genotoxicity in Brazilian coal miners and its associated factors // *Hum. Exp. Toxicol.* 2018. V. 37(9). P. 891–900. doi 10.1177/0960327117745692
27. *Минина В.И., Кулемин Ю.Е., Толочко Т.А. и др.* Генотоксические эффекты воздействия производственной среды у шахтеров Кузбасса // *Медицина труда и промышл. экология.* 2015. № 5. С. 4–8.
28. *Volobaev V.P., Larionov A.V., Kalyuzhnaya E.E. et al.* Associations of polymorphisms in the cytokine genes *IL1β (rs16944)*, *IL6 (rs1800795)*, *IL12b (rs3212227)* and growth factor *VEGFA (rs2010963)* with anthracosilicosis in coal miners in Russia and related genotoxic effects // *Mutagenesis.* 2018. V. 33(2). P. 129–135. doi 10.1093/mutage/gex047
29. *Sinitsky M.Y., Minina V.I., Gafarov N.I. et al.* Assessment of DNA damage in underground coal miners using the cytokinesis-block micronucleus assay in peripheral blood lymphocytes // *Mutagenesis.* 2016. V. 31(6). P. 669–675. doi 10.1093/mutage/gew038
30. *Sinitsky M.Y., Minina V.I., Asanov M.A. et al.* Association of DNA repair gene polymorphisms with genotoxic stress in underground coal miners // *Mutagenesis.* 2017. V. 32(5). P. 501–509. doi 10.1093/mutage/gex018
31. *Pavanello S., Kapka L., Siwinska E. et al.* Micronuclei related to anti-B[a]PDE-DNA adduct in peripheral blood lymphocytes of heavily polycyclic aromatic hydrocarbon-exposed nonsmoking coke-oven workers and controls // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008. V. 17(10). P. 2795–2799. doi 10.1158/1055-9965.EPI-08-0346
32. *Pavanello S., Bollati V., Pesatori A.C. et al.* Global and gene-specific promoter methylation changes are related to anti-B[a]PDE-DNA adduct levels and influence micronuclei levels in polycyclic aromatic hydrocarbon-exposed individuals // *Int. J. Cancer.* 2009. V. 125(7). P. 1692–1697. doi 10.1002/ijc.24492
33. *Leng S., Dai Y., Niu Y. et al.* Effects of genetic polymorphisms of metabolic enzymes on cytokinesis-block micronucleus in peripheral blood lymphocyte among coke-oven workers // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004. V. 13(10). P. 1631–1639.

34. *Leng S., Cheng J., Pan Z. et al.* The association of *XRCC1* haplotypes and chromosomal damage levels in peripheral blood lymphocyte among coke-oven workers // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. V. 14(5). P. 1295–1301. doi 10.1158/1055-9965.EPI-04-0690
35. *Liu A.L., Lu W.Q., Wang Z.Z. et al.* Elevated levels of urinary 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine, lymphocytic micronuclei, and serum glutathione S-transferase in workers exposed to coke oven emissions // *Environ. Health Perspect.* 2006. V. 114(5). P. 673–677.
36. *Cheng J., Leng S., Dai Y. et al.* Association between nucleotide excision repair gene polymorphisms and chromosomal damage in coke-oven workers // *Biomarkers.* 2007. V. 12(1). P. 76–86. doi 10.1080/13547500600950168
37. *Cheng J., Leng S., Li H. et al.* Suboptimal DNA repair capacity predisposes coke-oven workers to accumulate more chromosomal damages in peripheral lymphocytes // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009. V. 18(3). P. 987–993. doi 10.1158/1055-9965.EPI-08-0763
38. *Duan H., Leng S., Pan Z. et al.* Biomarkers measured by cytokinesis-block micronucleus cytome assay for evaluating genetic damages induced by polycyclic aromatic hydrocarbons // *Mutat. Res.* 2009. V. 677(1–2). P. 93–99. doi 10.1016/j.mrgentox.2009.06.002
39. *Dai X., Deng S., Wang T. et al.* Associations between 25 lung cancer risk-related SNPs and polycyclic aromatic hydrocarbon-induced genetic damage in coke oven workers // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2014. V. 23(6). P. 986–996. doi 10.1158/1055-9965.EPI-13-1251
40. *Li X., Wei J., Xu P. et al.* The interaction of *APEX1* variant with polycyclic aromatic hydrocarbons on increasing chromosome damage and lung cancer risk among male Chinese // *Mol. Carcinog.* 2015. V. 54. Suppl 1. P. 103–111. doi 10.1002/mc.22195
41. *Leng S., Cheng J., Pan Z. et al.* Associations between *XRCC1* and *ERCC2* polymorphisms and DNA damage in peripheral blood lymphocyte among coke oven workers // *Biomarkers.* 2004. V. 9(4–5). P. 395–406. doi 10.1080/13547500400015618
42. *Yang X., Yuan J., Sun J. et al.* Association between heat-shock protein 70 gene polymorphisms and DNA damage in peripheral blood lymphocytes among coke-oven workers // *Mutat. Res.* 2008. V. 649(1–2). P. 221–229. doi 10.1016/j.mrgentox.2007.09.004
43. *Sureshkumar S., Balachandar V., Devi S.M. et al.* Estimation of cytogenetic risk among coke oven workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons // *Acta Biochim. Pol.* 2013. V. 60(3). P. 375–379.
44. *Ada A.O., Demiroglu C., Yilmazer M. et al.* Cytogenetic damage in Turkish coke oven workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons: Association with *CYP1A1*, *CYP1B1*, *EPHX1*, *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* gene polymorphisms // *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 2013. V. 64(3). P. 359–369. doi 10.2478/10004-1254-64-2013-2328
45. *Celik M., Donbak L., Unal F. et al.* Cytogenic damage in workers from a coal-fired power plant // *Mutat. Res.* 2007. V. 627(2). P. 158–163. doi 10.1016/j.mrgentox.2006.11.003
46. *Савченко Я.А., Минина В.И., Баканова М.Л. и др.* Роль межгенных взаимодействий в формировании хромосомных нарушений у работников угольных теплоэлектростанций // *Генетика.* 2018. Т. 54. № 1. С. 96–108. doi 10.7868/S0016675818010101
47. *Těšinska E.* Epidemiological studies of lung carcinoma incidence in uranium miners (accumulation and retrospective use of diagnostic data) // *Prague Med. Rep.* 2009. V. 110(2). P. 165–172.
48. *Isidro Montes I., Rego Fernández G., Reguero J. et al.* Respiratory disease in a cohort of 2579 coal miners followed up over a 20-year period // *Chest.* 2004. V. 126(2). P. 622–629. doi 10.1378/chest.126.2.622
49. *Ross M.H., Murray J.* Occupational respiratory disease in mining // *Occup. Med. (Lond).* 2004. V. 54(5). P. 304–310. doi 10.1093/occmed/kqh073
50. *Veiga L.H., Amaral E.C., Colin D., Koifman S.* A retrospective mortality study of workers exposed to radon in a Brazilian underground coal mine // *Radiat. Environ. Biophys.* 2006. V. 45(2). P. 125–134. doi 10.1007/s00411-006-0046-3
51. *Attfield M.D., Kuempel E.D.* Mortality among U.S. underground coal miners: a 23-year follow-up // *Am. J. Ind. Med.* 2008. V. 51(4). P. 231–245. doi 10.1002/ajim.20560
52. *Go L.H., Krefft S.D., Cohen R.A., Rose C.S.* Lung disease and coal mining: what pulmonologists need to know // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016. V. 22(2). P. 170–178. doi 10.1097/MCP.0000000000000251
53. *Fan Y., Huang J.J., Sun C.M. et al.* Prevalence of dyslipidaemia and risk factors in Chinese coal miners: a cross-sectional survey study // *Lipids Health Dis.* 2017. V. 16(1). P. 161. doi 10.1186/s12944-017-0548-9
54. *Shumate A.M., Yeoman K., Victoroff T. et al.* Morbidity and health risk factors among New Mexico miners: a comparison across mining sectors // *J. Occup. Environ. Med.* 2017. V. 59(8). P. 789–794. doi 10.1097/JOM.0000000000001078
55. *Blackley D.J., Reynolds L.E., Short C. et al.* Progressive massive fibrosis in coal miners from 3 clinics in Virginia // *JAMA.* 2018. V. 319(5). P. 500–501. doi 10.1001/jama.2017.18444
56. *Bloch K., Johnson L.F., Nkosi M., Ehrlich R.* Precarious transition: a mortality study of South African ex-miners // *BMC Public. Health.* 2018. V. 18(1). P. 862. doi 10.1186/s12889-018-5749-2
57. *Ndlovu N., Musenge E., Park S.K. et al.* Four decades of pulmonary tuberculosis in deceased South African miners: trends and determinants // *Occup. Environ. Med.* 2018. V. 75(11). P. 767–775. doi 10.1136/oemed-2017-104806
58. *Skowronek J., Zemla B.* Epidemiology of lung and larynx cancers in coal mines in Upper Silesia-preliminary results // *Health Phys.* 2003. V. 85(3). P. 365–370.
59. *Hosgood H.D. 3rd, Chapman R.S., Wei H. et al.* Coal mining is associated with lung cancer risk in Xuanwei, China // *Am. J. Ind. Med.* 2012. V. 55(1). P. 5–10. doi 10.1002/ajim.21014
60. *Tomaskova H., Jirak Z., Splichalova A., Urban P.* Cancer incidence in Czech black coal miners in association with coalworkers' pneumoconiosis // *Int. J. Occup.*

- Med. Environ. Health. 2012. V. 25(2). P. 137–144. doi 10.2478/S13382-012-0015-9
61. Tomaskova H., Splichalova A., Slachtova H. et al. Mortality in Miners with Coal-Workers' Pneumoconiosis in the Czech Republic in the period 1992–2013 // Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2017. V. 14(3). P. 1–12. doi 10.3390/ijerph14030269
 62. Taeger D., Hagemeyer O., Merget R. et al. Is there a lung cancer risk in US coal miners? // Occup. Environ. Med. 2014. V. 71(7). P. 523. doi 10.1136/oemed-2014-102146
 63. Taeger D., Pesch B., Kendzia B. et al. Lung cancer among coal miners, ore miners and quarrymen: smoking-adjusted risk estimates from the synergy pooled analysis of case-control studies // Scand. J. Work Environ. Health. 2015. V. 41(5). P. 467–477. doi 10.5271/sjweh.3513
 64. Ong T.M., Whong W.Z., Ames R.G. Gastric cancer in coal miners: an hypothesis of coal mine dust causation // Med. Hypotheses. 1983. V. 12(2). P. 159–165.
 65. Swaen G.M., Meijers J.M., Slangen J.J. Risk of gastric cancer in pneumoconiotic coal miners and the effect of respiratory impairment // Occup. Environ. Med. 1995. V. 52(9). P. 606–610.
 66. Krech E., Selinski S., Blaszkewicz M. et al. Urinary bladder cancer risk factors in an area of former coal, iron, and steel industries in Germany // J. Toxicol. Environ. Health A. 2017. V. 80(7–8). P. 430–438. doi 10.1080/10937404.2017.1304719
 67. Мун С.А., Ларин С.А., Зинчук С.Ф. и др. Оценка относительных рисков развития онкологических заболеваний у работников ОАО “КОКС” города Кемерово // Бюл. Сиб. отд. РАМН. 2005. Т. 118. № 4. С. 69–72.
 68. Ларин С.А., Мун С.А., Глушков А.Н. и др. Заболеваемость злокачественными новообразованиями у рабочих Кемеровской ТЭЦ // Вопр. онкологии. 2007. Т. 53. № 4. С. 396–399.
 69. Smerhovsky Z., Landa K., Rossner P. et al. Risk of cancer in an occupationally exposed cohort with increased level of chromosomal aberrations // Environ. Health Perspect. 2001. V. 109(1). P. 41–45. doi 10.1289/ehp.0110941
 70. Минина В.И., Ларин С.А., Мун С.А. и др. Комплексный анализ мутагенной и канцерогенной опасности условий труда на Кемеровском АО “КОКС” // Медицина труда и промышл. экология. 2006. № 11. С. 19–25.
 71. Савченко Я.А., Минина В.И., Ларин С.А. и др. Комплексный анализ мутагенной и канцерогенной опасности условий труда на Кемеровской ТЭЦ // Изв. Самарского научн. центра РАН. 2009. Т. 11. № 1. С. 1239–1242.

Genotoxic and Carcinogenic Effects of Industrial Factors in Coal Mining and Coal-Processing Industry

Ya. A. Savchenko^{a,*}, V. I. Minina^{a,b}, M. L. Bakanova^a, and A. N. Glushkov^a

^aThe Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, 650099 Russia

^bDepartment of Genetics Kemerovo State University, Kemerovo, 650000 Russia

*e-mail: yasavchenko@ya.ru

The review of the studies devoted to the study of genotoxic and carcinogenic effects of the working environment factors in the coal mining and coal processing industry is presented. In the first part it was conducted the analysis of the mutagenic effects: chromosome aberration (CA), sister chromatid exchanges (SCE), micronuclei (MN), DNA-comets in the workers of the coal (mines) and coal processing (coal heating plants, coke plants) companies. The second part is devoted to the study of cancer incidence of workers employed in the coal industry. The comprehensive analysis of mutagenic and carcinogenic effects in miners, coal-fired power plants and coke plants was carried out in the third part. In general, the analysis of the literature confirmed the high genotoxic and carcinogenic danger of working conditions for workers employed in the coal mining and coal processing industry.

Keywords: coal industry, biomarkers, chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges, micronuclei, DNA-comets, cancer incidence.