

Еремина Н.В., Жанатаев А.К., Дурнев А.Д.

## Генотоксические биомаркеры у сотрудников патологоанатомических лабораторий, работающих с формальдегидом (систематический обзор)

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»,  
125315, Москва

**Введение.** Проведён систематический обзор и анализ литературы, посвящённый генотоксическим обследованиям лиц, контактирующих с парами формальдегида (ФА) при работе в патоморфологических лабораториях медицинских учреждений. ФА классифицирован Международным агентством ВОЗ по исследованию рака как канцероген I класса. Опубликован ряд исследований, свидетельствующих о генотоксическом повреждении персонала патологоанатомических лабораторий, работающего с ФА, выявленного с помощью различных цитогенетических методов, используемых для мониторинга биологических эффектов у людей, в частности, метода по учёту микроядер в лимфоцитах периферической крови и клетках букального эпителия, метода по учёту хромосомных aberrаций и метода «ДНК-комет».

**Материал и методы.** Поиск литературы проводили до декабря 2019 г. с использованием базы данных научной литературы MedLine/PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Ключевые термины поиска включали «formaldehyde laboratory micronuclei», «formaldehyde laboratory chromosomal aberration» или «formaldehyde laboratory DNA comet». Рассматривали полнотекстовые статьи, опубликованные на английском языке в журналах с присвоенными DOI.

**Результаты.** Во всех исследованиях сообщалось о присутствии паров ФА на рабочем месте, при этом только в половине случаев уровень ФА находился не выше предельно допустимых значений. Средняя экспозиция формальдегидом за 8-часовой рабочий день составила  $0,79 \pm 0,43$  мг/м<sup>3</sup>. Во всех исследованиях сообщалось о присутствии повышенного уровня исследуемых цитогенетических биомаркеров по сравнению с контролями. Суммарный анализ данных показал более чем 2,5-кратное превышение уровня микроядер в лимфоцитах периферической крови работников лабораторий по сравнению с контрольными группами ( $8,15 \pm 2,57$  vs.  $3,56 \pm 1,15\%$ ;  $p < 0,05$ ) и более чем 5-кратное превышение в случае уровня микроядер в букальных эпителиоцитах ( $0,83 \pm 0,09$  vs.  $0,16 \pm 0,01\%$ ;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, персонал патоморфологических лабораторий, контактирующий с парами ФА, подвергается потенциальному риску для жизни и здоровья, связанному с отдалёнными последствиями генотоксических воздействий.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** формальдегид; генотоксичность; повреждения ДНК; хромосомные aberrации; микроядра; обзор.

**Для цитирования:** Еремина Н.В., Жанатаев А.К., Дурнев А.Д. Генотоксические биомаркеры у сотрудников патологоанатомических лабораторий, работающих с формальдегидом (систематический обзор). Гигиена и санитария. 2020; 99 (8): 792-802. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-8-792-802>

**Для корреспонденции:** Еремина Наталья Вахитовна, кандидат биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», 125315, Москва. E-mail: [neremina@panacelalabs.com](mailto:neremina@panacelalabs.com)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Еремина Н.В., Дурнев А.Д.; сбор и обработка материала – Еремина Н.В.; статистическая обработка – Еремина Н.В.; написание текста – Еремина Н.В.; научное редактирование и концептуальное обобщение – Жанатаев А.К., Дурнев А.Д.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Поступила 20.01.2020

Принята к печати 29.07.2020

Опубликована 11.09.2020

Natal'ya V. Eremina, Aliy K. Zhanataev, Andrey D. Durnev

## Genotoxic biomarkers in employees of pathomorphological laboratories working with formaldehyde (systematic review)

Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, 125315, Russian Federation

**Introduction.** A systematic review and analysis of literature on genotoxic examinations of individuals occupationally exposed to formaldehyde vapors (FAV) when working in pathomorphological laboratories of medical institutions has been performed. Formaldehyde is classified by the WHO International Agency for Research on Cancer as a class I carcinogen. Many studies have been published concerning testification of the genotoxic damage of pathomorphological laboratory personnel working with formaldehyde, identification using various biomonitoring cytogenetic methods, in particular, the micronucleus test in peripheral blood lymphocytes and buccal epithelial cells, a chromosomal aberrations test, and the DNA comet assay.

**Material and methods.** Literature was searched until December 2019 using the MedLine / PubMed database of scientific literature (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Key search terms included formaldehyde laboratory micronuclei, formaldehyde laboratory chromosomal aberration, or formaldehyde laboratory DNA comet. Full-text articles published in English in journals with assigned DOIs were considered.

**Results.** All studies reported the presence of FAV in the workplace, while in only half of the cases the level of formaldehyde was not higher than the maximum permissible values. The average exposure to formaldehyde over an 8-hour working day was  $0.79 \pm 0.43$  mg/m<sup>3</sup>. All studies reported the presence of an increased level of the studied cytogenetic biomarkers compared to controls. A total analysis of the data showed more than a 2.5-fold excess in the level of micronuclei in the peripheral blood lymphocytes of laboratory workers compared with the control groups ( $8.15 \pm 2.57\%$  vs.  $3.56 \pm 1.15\%$ ;  $p < 0.05$ ), and more than a 5-fold excess in case of the level of micronuclei in buccal epithelial cells ( $0.83 \pm 0.09\%$  vs.  $0.16 \pm 0.01\%$ ;  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Thus, pathomorphological laboratory personnel exposed to FAV is at potential risk to life and health from the long-term impact of genotoxic effects.

**Key words:** formaldehyde; genotoxicity; DNA damage; chromosomal aberrations; micronuclei; review.

**For citation:** Eremina N.V., Zhanataev A.K., Durnev A.D., Genotoxic biomarkers in employees of pathomorphological laboratories working with formaldehyde (systematic review). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99 (8): 792-802. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-8-792-802> (In Russ.)

**For correspondence:** Natal'ya V. Eremina, MD, Ph.D., senior research of the Laboratory of Drug Toxicology of the Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, 125315, Russian Federation. E-mail: [neremina@panacelalabs.com](mailto:neremina@panacelalabs.com)

**Information about the authors:**

Eremina N.V., <https://orcid.org/0000-0002-7226-5505>; Zhanataev A.K., <https://orcid.org/0000-0002-7673-8672>; Durnev A.D., <https://orcid.org/0000-0003-0218-8580>

**Acknowledgment.** The study had no financial sponsorship

**Conflict of Interest.** The authors of the article have no conflict of interest.

**Contributions:** Eremina N.V. – concept and design of the study, collection, and processing of material, statistical processing, writing a text; Zhanataev A.K. – scientific editing and conceptual generalizations; Durnev A.D. – concept and design of the study, scientific editing, and conceptual generalizations. All co-authors approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: January 20, 2020

Accepted: July 29, 2020

Published: September 11, 2020

## Введение

Медицинская и биологическая значимость генотоксических поражений генома неоднократно обоснована и общепризнана наряду с необходимостью генотоксического скрининга и мониторинга потенциально опасных генотоксикантов, среди которых – формальдегид (ФА), относящийся к I классу опасности (высокоопасные вещества)<sup>1,2</sup>. ФА широко используется в промышленности, а также в качестве дезинфицирующего средства и консерванта (формалин) в медицинских исследовательских и патологических лабораториях в качестве цитологического фиксатора для сохранения целостности клеточных структур для широкого круга целей, включая описательные исследования клеток, тканей и органелл для постановки клинических диагнозов и в научно-исследовательских целях. Как следствие люди, работающие в этих отраслях, подвержены высокому уровню воздействия ФА. Анализы воздуха показывают, что уровни воздушно-капельного ФА в патологоанатомических лабораториях существенно превышают допустимые уровни [1].

Опубликовано большое количество разноплановых исследований по генотоксической и канцерогенной активности формальдегида с помощью различных биологических систем *in vitro* и *in vivo* [2]. В 1980 г. обнаружено, что воздействие ФА вызывает рак носоглотки у крыс [3]. В 1987 г. Агентство по охране окружающей среды США (EPA) классифицировало ФА как «вероятный канцероген» для человека в условиях высокого или длительного воздействия [4]. За последние два десятилетия несколько эпидемиологических исследований выявили повышенный риск развития рака носоглотки и миелолойкоза среди рабочих, подвергшихся воздействию ФА. На основании этих и ряда других данных Международное агентство по исследованию рака (МАИР) заключило, что ФА является «вероятным канцерогеном» для человека [5], а впоследствии переклассифицировало его как «известный канцероген» для человека (Группа 1) [6, 7]. Распространено мнение, что генотоксическое и канцерогенное действие ФА ограничено местными эффектами в области первого контакта [8–10], несмотря на то, что более 90% вдыхаемого ФА абсорбируется из верхних дыхательных путей в системный кровоток, после чего окисляется до формата, который включается в биологические макромолекулы, выделяется с мочой или окисляется до углекислого газа и воды [11].

Механизмы возникновения ФА-индуцированного рака включают в себя как генотоксические, так и эпигенетические эффекты, возникающие прямо или через индукцию окислительного стресса [12–14].

Генотоксичность ФА может быть реализована через: 1) образование сшивок ДНК-белок, приводящих к нарушению репликации и разрывам ДНК; 2) повреждения белков ахроматинового веретена деления, что приводит к неправильной сегрегации хромосом; 3) повреждение ДНК, индуцированные активными формами кислорода; 4) сниженную экспрессию паксиллина, приводящую к недостаточности цитокинеза и образованию полиплоидных клеток [15, 16]. Схема, описывающая биологические механизмы ингаляционного воздействия ФА, прямо или косвенно приводящего к повреждению ДНК или митотических белков с образованием микроядер в клетках слизистых оболочек пищеварительного тракта и в ядродержащих клетках крови (лимфоцитах), представлена на рис. 1 [2].

Цитогенетические исследования широко применяются в биомониторинговых исследованиях людей для выявления генотоксических воздействий. Наиболее верифицированными биомаркерами в настоящее время считаются микроядра (МЯ) и хромосомные аберрации (ХрА) в лимфоцитах периферической крови или клетках буккального эпителия. Индуцированное увеличение уровней ХрА и МЯ сопряжено с повышенным риском развития рака [17–21].

Наряду с вышеупомянутыми классическими биомаркерами генотоксичности всё большее распространение приобретает регистрация поврежденности ДНК с помощью метода «ДНК-комет» [22].

В качестве биоматериала в мониторинговых исследованиях наиболее распространены клетки, получение которых не связано с серьёзными инвазивными процедурами. Как правило, это лимфоциты периферической крови, буккальные или назальные эпителиальные клетки.

В настоящем систематическом обзоре рассмотрены исследования, посвящённые оценке генотоксических повреждений у персонала патологоанатомических лабораторий, регулярно подвергающихся профессиональному воздействию ФА, выполненные методами учёта МЯ, ХрА и повреждений ДНК в лимфоцитах или клетках буккального эпителия.

## Материал и методы

Поиск литературы проводили до декабря 2019 г. с использованием базы данных научной литературы MedLine/PubMed (Национальная медицинская библиотека, Национальные институты здравоохранения, Бетесда, Мэриленд, США, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>). Ключевые термины поиска включали «formaldehyde laboratory micronuclei», «formaldehyde laboratory chromosomal aberration» или «formaldehyde laboratory DNA comet». Рассматривали полнотекстовые статьи, опубликованные на английском языке в журналах с присвоенными DOI.

<sup>1</sup> ГОСТ 1625-2016 Формалин технический. Технические условия.

<sup>2</sup> ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда.



**Рис. 1.** Биологические механизмы ингаляционного воздействия формальдегида, прямо или косвенно приводящего к повреждению ДНК или митотических белков с образованием микроядер в клетках слизистых оболочек пищеварительного тракта и в лимфоцитах [2].

Статьи, касающиеся оценки связи между многократным профессиональным воздействием ФА в патологоанатомических лабораториях и генотоксическим повреждением подверженных воздействию субъектов признавали приемлемыми для учёта и анализа, если соответствовали следующим критериям включения:

1. сбалансированность обследованных контингентов по полу, возрасту и статусу курения в экспериментальной и контрольной (неэкспонированной) группах, каждая из которых превышала 20 человек;

2. средний стаж работы в патологоанатомических лабораториях свыше 1 года;

3. применение верифицированных цитогенетических методов исследования (метод учёта микроядер в любых вариациях, метод учёта хромосомных aberrаций) или метод регистрации повреждений ДНК (метод «ДНК-комет»), проведённые в соответствии со стандартными протоколами;

4. проведение мониторинга воздуха рабочей зоны с оценкой среднего 8-часового содержания ФА;

5. наличие адекватного статистического анализа, представление средних значений по группам со стандартными ошибками (SD);

6. соблюдение этических норм при проведении исследования, одобрение Протокола исследования Этическим комитетом.

Из полнотекстовых версий статей была отобрана информация относительно когорты субъектов исследования (количество в группах, пол, возраст, стаж работы, использование средств индивидуальной защиты (перчатки и маски), статус курения, потребление алкоголя и качество питания), уровень воздействия ФА (методы определения, средние величины и локально измеренные значения), исследуемые биомаркеры и используемые цитогенетические методы, а также

собственно результаты исследования в формате (среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего). Подробно рассматривали только публикации, содержащие чёткое описание дизайна и результатов исследования.

Полученные данные сводили в таблицы в формат Excel. Далее высчитывали средние значения по исследованной популяции с расчётом стандартного отклонения среднего, кратность превышения биомаркера у экспонированных групп по сравнению с контрольными в каждом исследовании.

Содержание ФА представлено как в виде ppm («parts per million»), так и в  $\text{мг}/\text{м}^3$ , что более характерно для отечественных стандартов.

## Результаты

**Результаты литературного поиска.** Электронный поиск в базе данных MedLine/PubMed выявил всего 58 записей, из которых на основании резюме отобрано 26 оригинальных исследовательских статей. При дальнейшем рассмотрении полнотекстовых версий для систематического обзора отобраны 10 публикаций, отвечающих всем критериям включения. В частности, из обзора исключали исследования, проведённые с участием студентов-медиков, проходивших практику в патоморфологических отделениях больниц, по причине малой величины выборки и короткого времени экспозиции ФА [23, 24].

**Описание включённых исследований.** Исследования проведены в период с 2006 по 2019 г. в Португалии (8 исследований), Франции (1) и Тунисе (1). Субъектами исследования являлись работники патологоанатомических отделений нескольких больниц. Контрольные группы набирались среди административного персонала больниц,

Таблица 1  
Краткий обзор результатов исследований цитогенетического повреждения лимфоцитов и клеток букального эпителия у работников патологоанатомических лабораторий, выявленных с помощью метода учёта микроядер

Первый автор, год публикации	Страна	Источник	Размер групп, возраст (стаж работы), лет		Средний возраст, лет		Стаж работы, лет	Средний уровень воздействия за 8-часовой рабочий день		Биоматериал	Частота МЯ на 1000 двуядерных клеток, % %, среднее ± SE			
			экспонированные (М/Ж)	контрольные (М/Ж)	экспонированные группы	контрольные группы		лимфоциты	букк. эпиг.		лимфоциты	букк. эпиг.		
Costa S. et al., 2019	Португалия	[25]	85 (17/68)	87 (17/70)	39,8 ± 9,5	38,9 ± 11,0	12,0 ± 8,2	0,38	0,47	Лимфоциты периферической крови и клетки букального эпителия	4,3 ± 0,3	0,6 ± 0,1	2,8 ± 0,4	0,2 ± 0,1
Costa S. et al., 2013	Португалия	[26]	35 (7/28)	35 (4/31)	41,2 ± 8,7	39,8 ± 10	12,5 ± 8,1	0,36	0,45	Лимфоциты периферической крови	3,5 ± 0,4	—	1,4 ± 0,3	—
Ladeira C. et al., 2013	Португалия	[27]	54 (19/35)	82 (29/53)	39,80 ± 11,56	32,79 ± 8,03	11,7 ± 7,5	0,16	0,20	Лимфоциты периферической крови и клетки букального эпителия	4,00 ± 0,52	1,00 ± 0,27	0,83 ± 0,18	0,17 ± 0,06
Bohrouf S. et al., 2013	Тунис	[28]	31 (12/19)	31 (12/19)	42,16 ± 8,95	43,00 ± 9,28	15,68 ± 10,05	3,4	4,24	Лимфоциты периферической крови	25,35 ± 6,28%	—	7,08 ± 4,62%	—
Costa S. et al., 2011	Португалия	[29]	48 (12/36)	50 (14/36)	40,3 ± 9,9	37,4 ± 10,3	13,6 ± 8,7	0,43	0,54	Лимфоциты периферической крови	6,19 ± 0,62	—	3,66 ± 0,51	—
Ladeira C. et al., 2011	Португалия	[30]	56 (19/37)	85 (31/54)	39,45 ± 11,5	32,42 ± 8,1	14,5	0,16	0,20	Лимфоциты периферической крови и клетки букального эпителия	3,96 ± 0,53	0,96 ± 0,28	0,81 ± 0,11	0,16 ± 0,06
Viegas S. et al., 2010	Португалия	[31]	50 (30/20)	85 (31/54)	35,74 ± 9,47	33,87 ± 8,26	14,5 ± 9,12	0,28	0,35	Лимфоциты периферической крови и клетки букального эпителия	3,70 ± 3,86	0,64 ± 1,74	1,17 ± 1,95	0,13 ± 0,48
Costa S. et al., 2008	Португалия	[32]	30 (11/19)	30 (9/21)	38 ± 8	37 ± 10	11 ± 7	0,44	0,55	Лимфоциты периферической крови	5,47 ± 0,76	—	3,27 ± 0,69	—
Onsiere T. et al., 2006	Франция	[33]	59 (11/48)	37 (9/28)	44,7 ± 7,9	44,0 ± 8,7	13,2 ± 8,5	0,1	0,12	Лимфоциты периферической крови	16,9 ± 9,3	—	11,1 ± 6,0	—
Суммарное число участников исследований			448	552										

Примечание. Здесь и в табл. 2—4: SE — standard error (среднеквадратическая ошибка).

Таблица 2

Данные по частоте лимфоцитов с микроядрами, а также по сопутствующим факторам у работников патологоанатомических лабораторий

Автор	Источник	Возраст		Стаж работы, лет	Средняя экспозиция ФА за 8-часовой рабочий день, мг/м <sup>3</sup>	МЯ, %, среднее ± SE		Кратность превышения
		экспонированные группы	контрольные группы			экспонированные группы	контрольные группы	
Costa S. et al.	[25]	39,8	38,9	12	0,47	4,3*	2,7	1,6
Ladeira C. et al.	[27]	39,8	32,97	11,7	0,2	4**	0,83	4,8
Costa S. et al.	[26]	41,2	39,8	12,5	0,45	3,5*	1,4	2,5
Bouraoui S. et al.	[28]	42,16	43	15,68	4,24	25,35*	7,08	3,6
Costa S. et al.	[29]	40,3	37,4	13,6	0,54	6,19*	3,66	1,7
Ladeira C. et al.	[30]	39,45	32,42	14,5	0,2	3,96**	0,81	4,9
Viegas S. et al.	[31]	35,74	33,87	14,5	0,35	3,7**	1,17	3,2
Costa S. et al.	[32]	38	37	11	0,55	5,47*	3,27	1,7
Orsière T. et al.	[33]	44,7	44	13,2	0,12	16,9	11,1	1,5
Среднее значение		40,13	37,71	13,19	0,79	8,15	3,56	2,83*
Стандартная ошибка среднего		0,84	1,39	0,51	0,43	2,57	1,15	0,45

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

не подвергавшегося действию ФА, или привлекались здоровые добровольцы, проживающие в том же регионе. У участников исследований собирали медицинский анамнез и информацию о недавно проведенных медицинских процедурах (в том числе рентгенологическом обследовании) и принимаемых лекарственных препаратах. С помощью опросников собирали данные об использовании средств индивидуальной защиты во время работы, а также о статусе курения, потреблении алкоголя, качестве питания, образе жизни. Во всех исследованиях группы были сбалансированы по вышеуказанным показателям. Периферическую кровь для исследований отбирали путём венопункции, клетки буккального эпителия – путём соскоба с обеих щёк. Протоколы всех исследований были одобрены Этическими комитетами.

**МЯ в лимфоцитах и клетках буккального эпителия.** Преобладающее большинство исследователей (9/10) выбрали для оценки повреждающего действия ФА метод учёта МЯ с цитокинетическим блоком в лимфоцитах или простой микроядерный тест в буккальных эпителиоцитах рабочих. Краткий обзор результатов данных исследований представлен в табл. 1.

Всего в упомянутых 9 исследованиях с МЯ в лимфоцитах периферической крови в качестве биомаркера были

проанализированы данные 448 рабочих и 552 контрольных субъекта. Сводные данные по возрасту, уровню воздействия ФА, частоте МЯ, а также кратность превышения частоты МЯ в экспозиционной по сравнению с контрольной группой представлены в табл. 2.

В 8 (8/9) исследованиях была показана значимость отличий ( $p < 0,05$ ) в количестве МЯ в лимфоцитах рабочих по сравнению с контрольной группой, причём в трёх случаях значимость оказалась высокой ( $p < 0,001$ ). Суммарный анализ данных также показал более чем 2,5-кратное превышение данного показателя ( $2,83 \pm 0,45$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Выявлена положительная корреляция ( $R = 0,7428$ ;  $p < 0,001$ ) между данными для экспонированных и контрольных субъектов (рис. 3), что указывает на то, что в целом наблюдается хорошая согласованность между результатами исследований. Косвенно данная корреляция указывает на надлежащее составление групп контроля по переменным, которые влияют на частоту МЯ в лимфоцитах, то есть возраст, пол, питание, потребление алкоголя и статус курения, а также на приемлемость метода учёта микроядер с цитокинетическим блоком в лимфоцитах субъектов исследования для аналогичных биомониторинговых исследований.

В четырёх (4/10) исследованиях в качестве биомаркера генотоксического повреждения выбраны МЯ в буккальных

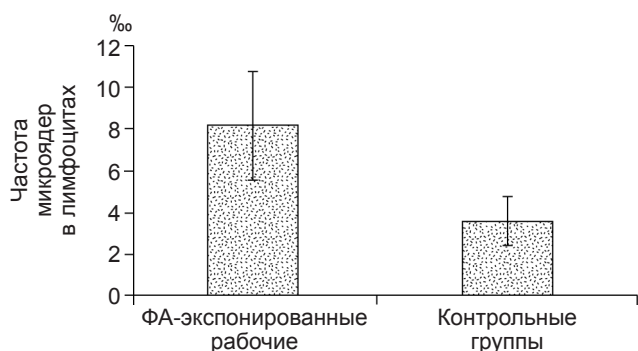


Рис. 2. Частота микроядер в лимфоцитах работников патологоанатомических лабораторий и контрольных групп, %, среднее ± SEM ( $n = 9$ ;  $p < 0,05$ ).

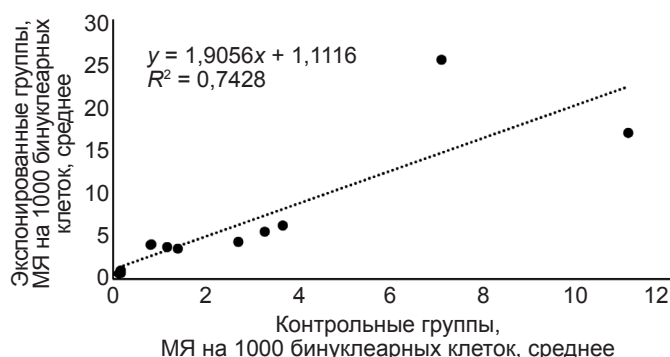


Рис. 3. Корреляция частоты микроядер в двуядерных клетках у экспонированных рабочих и контрольных групп. Каждая точка на графике представляет среднее значение для одного исследования ( $n = 9$ ).

Таблица 3

Данные по частоте клеток буккального эпителия с микроядрами, а также по сопутствующим факторам у работников патанатомических лабораторий

Автор	Источник	Возраст		Стаж работы, лет	Средняя экспозиция ФА за 8-часовой рабочий день, мг/м <sup>3</sup>	МЯ, %, среднее ± SE		Кратность превышения
		экспонированные группы	контрольные группы			экспонированные группы	контрольные группы	
Costa S. et al.	[25]	39,8	38,9	12	0,47	0,7**	0,17	4,1
Ladeira C. et al.	[27]	39,8	32,97	11,7	0,2	1*	0,17	5,9
Ladeira C. et al.	[30]	39,45	32,42	14,5	0,2	0,96*	0,16	6,0
Viegas S. et al.	[31]	35,74	33,87	14,5	0,35	0,64**	0,13	4,9
Среднее значение		38,70	34,54	13,18	0,31	0,83	0,16	5,23
Стандартная ошибка среднего		0,99	1,48	0,77	0,07	0,09	0,01	0,44

эпителиоцитах (табл. 3). Во всех исследованиях был показан значимый прирост исследованного параметра по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Расчёт средней кратности превышения показал более чем 5-кратное превышение ( $5,23 \pm 0,44$ ;  $p < 0,05$ ; рис. 4), что в 2 раза превышает эффект, измеренный в лимфоцитах.

**Комбинированные исследования.** В нескольких исследованиях применяли множественный подход для интеграции различных цитогенетических биомаркеров (табл. 4). В частности, в трёх исследованиях в качестве биомаркера дополнительно применяли метод «ДНК-комет» [29, 32, 34]. Авторы исследования [29] продемонстрировали слабую корреляцию между частотой появления МЯ в лимфоцитах периферической крови работников и длиной хвоста кометы ( $r = 0,199$ ).

В одном исследовании [34] также оценивали уровень ХА в лимфоцитах периферической крови рабочих лаборатории, который значимо отличался от неэкспонированной группы, что коррелировало с параллельно проведённым анализом методом «ДНК-комет».

В трёх исследованиях [25, 26, 32] для дополнительной оценки генетического повреждения использовали также тесты по учёту сестринских хроматидных обменов (СХО). Среднее значение СХО было значимо выше ( $p < 0,05$ ) среди групп, подвергшихся воздействию ФА, по сравнению с контрольными группами ( $6,13 \pm 0,29$  vs.  $4,49 \pm 0,16$  [32];  $5,1 \pm 0,1$  vs.  $3,7 \pm 0,2$  [26];  $5,1 \pm 0,1$  vs.  $4,0 \pm 0,1$  [25]).

В двух исследованиях [25, 34] применяли Т-рецепторный метод учёта мутаций (T-cell receptor mutation assay), при этом в обоих исследованиях значимого отличия в частоте возникновения мутаций Т-клеточного рецептора у работников патологоанатомических лабораторий обнаружено не было.

В двух исследованиях дополнительно применяли метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) панцентромерным ДНК-зондом человека, с помощью которого было обнаружено, что частота центромерных микроядер была выше в экспонированных группах по сравнению с контрольными, однако во втором случае разница оказалась незначимой ( $18,38 \pm 5,94$  vs.  $5,03 \pm 3,64\%$ ,  $p < 0,05$  [28];  $17,3 \pm 11,5$  vs.  $10,3 \pm 7,1\%$  [33]).

В одном исследовании повреждение ДНК в начале и конце рабочего дня у работников лаборатории измеряли с помощью хемилуминесцентного микропланшетного метода (Chemiluminescence microplate assay), при этом значительных различий не наблюдалось ( $3,9 \pm 0,6$  vs.  $3,6 \pm 0,5$  ОСЕ/нг<sup>3</sup> ДНК), и результаты не коррелировали ни с видом выполняемой работы, ни с данными отбора проб воздуха [33].

Поскольку известно, что генетические полиморфизмы играют важную роль в индивидуальной реакции на воздействие генотоксиканта, ряд исследователей включали в дизайн исследования оценку экспрессии генов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, модулирующих уровни биомаркеров или участвующих в процессах репарации ДНК. Например, в исследовании [32] изучали корреляцию воздействия ФА и экспрессию генов *GSTM1* и *GSTT1*, кодирующих суперсемейство полиморфных ферментов глутатион-S-трансфераз, участвующих в конъюгации реакционноспособных химических промежуточных соединений в растворимые формы и играющих важную роль в детоксикации эндогенных и экзогенных соединений, а также гены *ERCC1*, *ERCC4* и *ERCC5*, кодирующие белки эксцизионного репарационного пути нуклеотидов (NER – nucleotide excision repair). Авторы отмечают, что значимого влияния генетических полиморфизмов на исследованные цитогенетические конечные точки не выявлено.

Однако в другом исследовании [25] обнаружено, что полиморфизмы в генах *CYP2E1* и *GSTP1* и гене *FANCA*, характерном для анемии Фанкони, оказались связанными с повышенным уровнем генетического повреждения у субъектов, подвергшихся воздействию ФА. Другие исследованные гены, кодирующие ферменты, метаболизирующие ксенобиотики (*GSTM1*, *GSTT1*) и репаративные

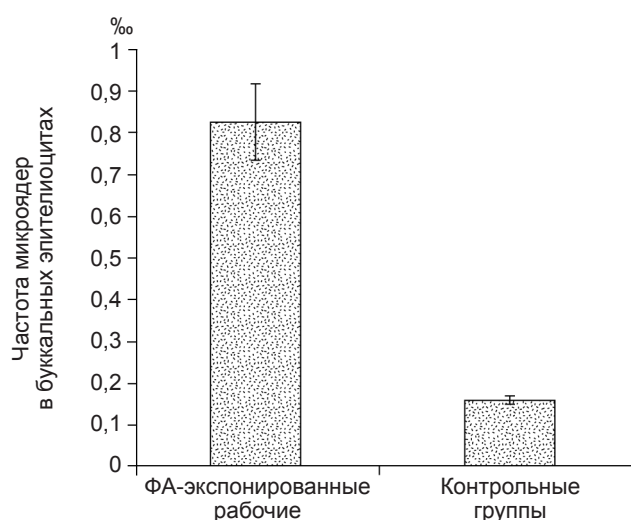


Рис. 4. Частота микроядер в клетках буккального эпителия работников патологоанатомических лабораторий и контрольных групп, %, среднее ± SEM ( $n = 4$ ;  $p < 0,05$ ).

<sup>3</sup> ОСЕ – относительные световые единицы.

Таблица 4  
Краткий обзор результатов исследований цитогенетического повреждения лимфоцитов у работников патологоанатомических лабораторий, выявленных с помощью различных тестов

Источник, страна, год	Размер групп, возраст (стаж работы), лет		Средний уровень воздействия		Биоматериал	Частота МЯ, %о, среднее ± SE		Частота ХрА, %о, среднее ± SE		Длина хвоста кометы, мкм (% ДНК в хвосте), среднее ± SE	
	проф. (М/Ж)	контр. (М/Ж)	ppm	мг/м <sup>3</sup>		проф.	контр.	проф.	контр.	проф.	контр.
Costa S. et al. [34], Португалия, 2015	84 (19/65),	87 (20/65),	0,38	0,47	Лимфоциты периферической крови	—	—	3,96 ± 0,34**	2,09 ± 0,25	11,67 ± 0,72 %**	7,50 ± 0,47%
	39,8 ± 9,5 (12,0 ± 8,2)	38,9 ± 11,0									
Costa S. et al. [29], Португалия, 2011	48 (12/36),	50 (14/36),	0,43	0,54	Лимфоциты периферической крови	6,19 ± 0,62*	3,66 ± 0,51	—	—	54,55 ± 2,02 мкм*	42 ± 1,6 мкм
	40,3 ± 9,9 (13,6 ± 8,7)	37,4 ± 10,3									11,76 ± 0,74%*
Costa S. et al. [32], Португалия, 2008	30 (11/19),	30 (9/21),	0,44	0,55	Лимфоциты периферической крови	5,47 ± 0,76*	3,27 ± 0,69	—	—	60,00 ± 2,31 мкм*	41,85 ± 1,97 мкм
	38 ± 8 (11 ± 7)	37 ± 10									

ферменты ДНК (RAD51, XRCC2, XRCC3, XRCC1, PARP1, MUTYH) аналогичной корреляции не обнаружили. Слабые доказательства связи между полиморфизмами XRCC3, участвующего в восстановлении/разрыве рекомбинации двухцепочечной ДНК, Thr241Met, ADH5 Val309Ile и репарации ДНК и индукцией МЯ продемонстрированы в исследовании [27].

В двух исследованиях [25, 34] проводили иммуноцитологическую оценку фенотипических подмножеств лимфоцитов CD3<sup>+</sup> (всего Т-клеток), CD4<sup>+</sup> (Т-хелперов), CD8<sup>+</sup> (Т-цитотоксических клеток), CD19<sup>+</sup> (В-клеток) и CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup> (естественных киллеров, НК-клеток). Обнаружено значительное снижение процента В-клеток в группе, подвергшейся воздействию. Кроме того, значительная взаимосвязь между уровнем воздействия ФА и увеличением процента общих Т-лимфоцитов и Th-клеток и падением процента НК-клеток была отмечена у лиц, подвергшихся воздействию, что указывает на то, что воздействие ФА может влиять на иммунологические параметры.

Кроме того, в исследовании [25] оценивали уровень муравьиной кислоты в моче субъектов исследования, однако не было обнаружено устойчивой корреляции между концентрациями муравьиной кислоты в моче и уровнями воздействия ФА.

**Влияние пола, возраста, времени экспозиции, статуса курения, потребления алкоголя и питания.** Во всех исследованиях количество женщин превышало количество мужчин в группах, что связано с традиционной спецификой работы. По результатам двух исследований сделан вывод о том, что значимо большее число МЯ наблюдалось в лимфоцитах периферической крови женщин по сравнению с мужчинами [29, 33]. Авторами исследования [29] высказано мнение, что эти данные согласуются с современными знаниями о влиянии пола на генетические повреждения, которое определяется в 1,5 раза большую частоту развития МЯ у женщин, чем у мужчин, что связано с преимущественными анеугенными событиями с участием X-хромосомы.

Средний возраст работников лабораторий составил 40,13 ± 0,84 года, участников исследования из контрольных групп — 37,71 ± 1,39 года. Анализ влияния возраста рабочих на риск возникновения генотоксического повреждения оценивали авторы нескольких исследований. В частности, было показано, что для лиц старше 35–40 лет наблюдалось значительное повышение МЯ в лимфоцитах и буккальных эпителиоцитах ( $p < 0,01$ ) [25, 30, 31], а также существовала положительная корреляция между возрастом и количеством хромосомных aberrаций [26].

Средний стаж работы в лаборатории составил 13,19 ± 0,51 года, средняя экспозиция формальдегидом за 8-часовой рабочий день составила 0,79 ± 0,43 мг/м<sup>3</sup> (0,63 ± 0,34 ppm). Корреляцию времени экспозиции формальдегидом и частоту возникновения микроядер оценивали в 4 исследованиях (4/10; [26, 28, 29, 32]), при этом только в одном [28] связь оказалась значимой.

Поскольку риск возникновения ДНК-повреждений давно и хорошо изучен для курильщиков и известно, что курение вносит негативный вклад в формирование цитогенетических повреждений и повреждений ДНК, авторы всех работ учитывали статус курения при формировании обследуемых групп, при этом рассматривали как некурящих людей, так и тех, кто не употреблял сигареты в течение 1 года [33] или 2 лет (все остальные). Результаты большинства исследований (9/10) не выявили значимого влияния статуса курения на увеличение количества МЯ в лимфоцитах вследствие экспозиции ФА. Однако в клетках буккального эпителия показано 2-кратное значимое отличие ( $p < 0,01$ ) [25], что связывают с дополнительным отрицательным воздействием продуктов сгорания табака, включающих помимо ФА еще и бензол, мышьяк и другие токсичные соединения, на клетки ротовой полости.

Таблица 5

**Максимальные значения содержания формальдегида в помещениях для макроскопической оценки патоморфологических лабораторий при проведении различных работ**

Наименование работ	Автор, источник											
	Viegas S. et al. [31]		Ladeira C. et al. [30]		Costa S. et al. [25, 34]		Costa S. et al. [32]		Bouroufi S. et al. [28]		Orsière T. et al. [33]	
	максимальные значения											
	мг/м <sup>3</sup>	ppm	мг/м <sup>3</sup>	ppm	мг/м <sup>3</sup>	ppm	мг/м <sup>3</sup>	ppm	мг/м <sup>3</sup>	ppm	мг/м <sup>3</sup>	ppm
Макроскопическое исследование образца	6,25	5,00	3,65	2,92	3,99	3,19	5,52	4,42	4,24	3,40	Выше 2,49	2,00
Утилизация образцов и использованных растворов	1,18	0,95	1,18	0,95	3,49	2,80	1,87	1,50	–	–	–	–
Наполнение лабораторной посуды	3,13	2,50	3,13	2,50	–	–	–	–	–	–	–	–
Мойка образцов	2,84	2,27	2,84	2,27	–	–	–	–	–	–	–	–
Биопсийные исследования	2,38	1,90	2,38	1,90	–	–	–	–	–	–	–	–

Потребление алкоголя большинством исследователей учитывалось только при формировании равновесных групп контроля. Авторы одного исследования [30] подвергли данные опросников статистическому анализу с целью выявления закономерностей в частоте возникновения повреждений, в ходе которого выявили значимое отличие в частоте МЯ в лимфоцитах субъектов только контрольной группы.

В одном исследовании [26] авторы сообщили о том, что употребление фруктов значимо коррелирует со снижением мультиаберрантных клеток и повреждений ДНК, измеренное с помощью метода «ДНК-комет» (% ДНК в хвосте кометы), что связывают с действием фитохимических и антиоксидантных веществ, которые инактивируют активные формы кислорода.

**Анализ содержания ФА в помещениях патологоанатомических лабораторий.** Отбор проб воздуха проводили во всех исследованиях в рабочей зоне для репрезентативных периодов работы во время задач, связанных с ФА. Анализ образцов воздуха в лабораториях осуществляли в 8 случаях в соответствии с рекомендациями Национального института по охране труда и промышленной гигиене (National Institute for Occupational Safety and Health – NIOSH) с помощью абсорбционной спектрометрии в видимой области [35] или газовой хроматографии [36]. В исследованиях [28] и [33] уровень ФА измеряли с помощью диффузионных радикальных пробоотборников, содержащих 2,4-динитрофенилгидразин (DNPH), в которых ФА реагирует с DNPH на химико-адсорбирующем картридже с образованием соответствующих динитрофенилгидразонов, далее производные DNPH экстрагируют ацетонитрилом и анализируют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. В результате анализа образцов воздуха из лабораторий были рассчитаны 8-часовые средневзвешенные уровни воздействия ФА (см. табл. 3, 4). Средняя экспозиция формальдегидом за 8-часовой рабочий день составила  $0,79 \pm 0,43$  мг/м<sup>3</sup>.

В соответствии с Российским государственным стандартом ФА относится ко 2-му классу опасности веществ (высокоопасные вещества<sup>4</sup>), предельно допустимая концентрация (ПДК) которых в воздухе рабочей зоны должна составлять не более  $0,5$  мг/м<sup>3</sup> ( $0,4$  ppm)<sup>5</sup>, в воздухе жилых и производственных помещений – не более

$0,01$  мг/м<sup>3</sup> ( $0,008$  ppm)<sup>6</sup>. Предельно допустимый уровень воздействия на рабочем месте, установленный Европейским научным комитетом по предельно допустимым уровням воздействия химических веществ (European Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Chemical Agents – SCOEL), составляет  $0,37$  мг/м<sup>3</sup> ( $0,3$  ppm) в течение 8 ч. Американская конференция правительственных специалистов по промышленной гигиене (American Conference of Governmental Industrial Hygienists – ACGIH) установила максимальный уровень 8-часового профессионального воздействия ФА, равный  $0,13$  мг/м<sup>3</sup> ( $0,10$  ppm) [37]. Из табл. 3 следует, что только в половине случаев (5/10) уровень ФА находился не выше предельно допустимых значений, а в одном исследовании [28] – превышал ПДК в 9 раз.

В 3 исследованиях дополнительно измеряли моментальные уровни содержания ФА в воздухе рабочих зон во время различных лабораторных работ с помощью ламп с фотоионизационным детектором (Photo Ionization Detection – PID; лампы 11,7 эВ) с целью определения максимальных значений и установления связи между деятельностью работников и предельными значениями, а также определения основных источников выбросов ФА [27, 30, 31] (табл. 5). Выявлено, что концентрации ФА варьировали в зависимости от выполняемых задач. Так, наибольшие концентрации паров ФА наблюдали во время макроскопического исследования образцов, хранившихся в формалине, и при утилизации образцов и растворов:  $1,5$ – $3,2$  и  $2,8$ – $4,43$  ppm соответственно [25, 30–32]. Таким образом, работники лабораторий подвергаются воздействию уровней ФА, значительно превышающих допустимые международные нормы.

Авторами отмечается, что во время проведения большинства работ, связанных с ФА, работники использовали маски, предназначенные для защиты только от биологической опасности, но не для защиты от паров ФА. Основной причиной, по которой работники не использовали защитные очки и соответствующие предметы химической защиты (если таковые имелись), оказалось снижение эффективности выполняемых действий, а именно обработка материалов, составление заметок, коммуникация с коллегами [34].

Таким образом, обследованная популяция работников патоморфологических лабораторий подвергается воздействию высоких концентраций ФА в течение длительного времени.

<sup>4</sup> ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны.

<sup>5</sup> ГОСТ 1625-2016 Формалин технический. Технические условия.

<sup>6</sup> Гигиенические нормативы ГН 1.1.725-98 «Перечень веществ, продуктов, производственных процессов, бытовых и природных факторов, канцерогенных для человека».



## Обсуждение

Результаты настоящего систематического обзора, включающие анализ данных 10 исследований, посвящённых оценке генотоксического статуса рабочих патоморфологических лабораторий, подверженных воздействию ФА, показывают, что воздействие ФА в диапазоне концентраций 0,12–0,54 мг/м<sup>3</sup> (0,1–3,4 ppm) связано со значительным увеличением частоты МЯ в лимфоцитах периферической крови и клетках буккального эпителия.

При проведении биомониторинговых исследований крайне внимательно следует относиться к надлежащему выбору биологических маркеров и методов исследования. Повышенный уровень МЯ в лимфоцитах является верифицированным предикативным биомаркером неблагоприятных медицинских событий, среди которых злокачественные заболевания [18, 38]. Несмотря на то что прогностическая и биомаркерная значимость МЯ в отслоившихся эпителиальных буккальных клетках подвергается сомнению [39], в настоящее время существуют стандартизованные процедуры оценки МЯ в указанном биоматериале. В связи с тем, что уровень цитогенетических повреждений в буккальных эпителиоцитах в два раза выше, чем в лимфоцитах, интересны результаты нескольких исследований частоты возникновения МЯ в клетках назального эпителия [23, 40, 41], которые также показали увеличение данного биомаркера. Однако стандартизация протокола исследований МЯ в данном биоматериале в отличие от лимфоцитов и буккальных эпителиоцитов [42] на сегодняшний день находится в разработке [43], поэтому анализировать полученные данные затруднительно. Дальнейшие исследования в этой области актуальны также в связи с тем, что эксперты МАИР связывают негативное ингаляционное воздействие ФА с повышенным риском появления рака носоглотки.

Одним из критериев включения в настоящий систематический обзор являлась продолжительность профессионального воздействия ФА с целью оценки кумулятивного воздействия генотоксиканта. Отметим, что существуют исследования краткосрочного воздействия ФА в аналогичных условиях, а именно у студентов патанатомических лабораторий [40] (29 студентов в сравнении с собственными значениями до 85-дневной экспозиции ФА в средневзвешенной 8-часовой концентрации 0,41 мг/м<sup>3</sup> (0,33 ppm)) [23] (25 студентов в сравнении с собственными значениями до 8-недельной экспозиции ФА в средней концентрации 0,51 мг/м<sup>3</sup> (0,41 ppm)) и [44] (13 экспонированных в сравнении с 10 контрольными студентами; 12-недельная экспозиция ФА в средней концентрации 3,17 мг/м<sup>3</sup> (2,37 ppm)), также показавшие цитогенетические изменения в эпителиальных клетках полости рта и лимфоцитах крови, что может свидетельствовать о негативном воздействии ФА даже при краткосрочной экспозиции и, как следствие, недостаточности применения средств индивидуальной защиты для работы в лаборатории. Однако авторы одной из таких работ показали, что при экспозиции ФА до 1,25 мг/м<sup>3</sup> (1 ppm) не вызывают хромосомных aberrаций в лимфоцитах студентов, работающих в течение 15 мес [24].

Кроме того, хромосомные нарушения у работников патанатомических лабораторий обнаружены в нескольких контролируемых исследованиях, которые не были включены в обзор по причине малой выборки, отсутствия мониторинга воздуха в рабочей зоне или несбалансированной контрольной группы. Так, авторы исследования [45] описали значительное увеличение частоты СХО в периферических лимфоцитах у патологов (90 экспонированных работников и 52 контрольных субъекта; уровень воздействия 0,5–2,7 мг/м<sup>3</sup> (0,4–2,24 ppm)). В другой работе исследователи [46] продемонстрировали значимое уве-

личение уровня ХА в лимфоцитах периферической крови (36 экспонированных, 16 контрольных субъектов; уровень воздействия 0,073 мг/м<sup>3</sup> (0,06 ppm)). Кроме того, авторы работы [47] показали значимое увеличение уровня ХА и СХО в лимфоцитах периферической крови (21 экспонированных, 37 контрольных субъектов; уровень воздействия 0,23–1,21 мг/м<sup>3</sup> (0,18–0,97 ppm)). Далее другие исследователи [48] показали значительное увеличение хромосомного повреждения у рабочих, экспонированных ФА (105 экспонированных, 250 контрольных субъектов; средний уровень воздействия 0,32 мг/м<sup>3</sup> (0,26 ppm)).

В то же время ряд авторов не выявили генотоксического вреда у рабочих патоморфологических лабораторий. В частности, исследователи [49] продемонстрировали отсутствие генетического повреждения при использовании таких биомаркеров эффекта, как ХА, МЯ и СХО в лимфоцитах периферической крови 36 рабочих, индивидуальные уровни воздействия ФА которых не превышали 0,27 мг/м<sup>3</sup> (0,22 ppm). Авторы пионерской в этой области работы [50] также не обнаружили различий между контрольной и экспонированной группами по индукции ХА или частот СХО (6 рабочих и 5 контрольных субъектов; уровень воздействия составлял 1,14–6,93 мг/м<sup>3</sup> (0,91–5,55 ppm)).

Замена химического вещества другим, менее токсичным, как правило, является первой рассматриваемой мерой контроля опасности; тем не менее, поскольку ФА является широко используемым и признанным материалом, эффективным и недорогим, не многие соединения могут заменить его без ущерба для качества и стоимости. Следовательно, следует реализовывать меры безопасности и гигиены, такие как эффективная вентиляция, контроль температуры в помещении, периодический отбор проб воздуха и биомониторинг персонала. Однако несмотря на то, что предпринимаются различные попытки снижения концентрации ФА в воздухе рабочих зон лаборатории, в частности, внедрение постоянного мониторинга воздуха, информирование и тренинг персонала и т. д. [51], существует риск остаточного воздействия ФА и, как следствие, генотоксического риска для рабочих. Метод учёта МЯ с цитокинетическим блоком представляет собой простой, практичный и недорогой метод скрининга, который можно использовать для клинической профилактики и лечения работников, подвергающихся профессиональным канцерогенным рискам, а именно путём воздействия генотоксического агента, такого как ФА.

Результаты настоящего исследования подчёркивают важность проведения биологического мониторинга рабочих мест наряду с оценкой генотоксического статуса работников при составлении соответствующих Санитарно-эпидемиологических норм и Стандартных операционных процедур и рабочих инструкций для работ, связанных с экспозицией генотоксичных веществ [52]. Кроме применения барьерных средств индивидуальной защиты (маски, респираторы) и обеспечения надлежащей вентиляции в помещениях, стоит рассмотреть целесообразность обеспечения персонала средствами антигенотоксической профилактической защиты. Например, выявлено, что повышенные сывороточные концентрации витаминов А и Е коррелировали с более низкими уровнями генотоксических биомаркеров у работников больниц, подвергшихся воздействию формальдегида [53]. Кроме того, приём упомянутых витаминов снижал частоту хромосомных aberrаций в лимфоцитах у рабочих, подвергшихся воздействию стирола, формальдегида и фенола [54]. Отметим, однако, что в данной области необходимы дополнительные клинические исследования и проведение генотоксикологического мониторинга персонала с целью своевременной фармакологической и/или нутрицевтической коррекции в российских медицинских учреждениях.

## Заключение

Результаты настоящего обзора не оставляют сомнений в том, что воздействие ФА на работников патологоанатомических лабораторий увеличивает частоту возникновения хромосомных нарушений в лимфоцитах периферической крови и клетках букального эпителия, что свидетельствует о по-

тенциальной генетической опасности и для генеративных клеток [55].

Приведённая информация предоставляет новые важные данные для обоснования санитарно-гигиенических мер для профилактики генотоксических эффектов ФА, а также их фармакологической и нутрициологической антимуtagenной профилактики, основные принципы которой были изложены ранее [56].

## Литература (п.п. 1–54 см. References)

55. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Шредер О.В., Середина В.С. Генотоксические поражения и болезни. *Молекулярная медицина*. 2013; (3): 3-19.
56. Дурнев А.Д. Антимуtagenез и антимуtagenны. *Физиология человека*. 2018; 44(3): 116-37. <https://doi.org/10.7868/S013116461803013X>

## References

- d'Ettoire G., Criscuolo M., Mazzotta M. Managing Formaldehyde indoor pollution in anatomy pathology departments. *Work*. 2017; 56(3): 397-402. <https://doi.org/10.3233/WOR-172505>
- Fenech M., Nersesyan A., Knasmueller S. A systematic review of the association between occupational exposure to formaldehyde and effects on chromosomal DNA damage measured using the cytokinesis-block micronucleus assay in lymphocytes. *Mutat. Res.* 2016; 770(Pt. A): 46-57. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.04.005>
- Swenberg J.A., Kerns W.D., Mitchell R.I., Gralla E.J., Pavkov K.L. Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Res.* 1980; 40(9): 3398-402.
- U.S. Environmental Protection Agency, Office of Air and Radiation. *Report to Congress on Indoor Air Quality. Volume II. Assessment and Control of Indoor Air Pollution. EPA 400-1-89-001C*. Washington: USEPAOAR; 1989.
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Volume 88: Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxy-2-propanol. Lyon: WHO; 2006.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). Formaldehyde. In: IARC, ed. *A Review of Human Carcinogens, Chemical Agents and Related Occupations, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Part F of Vol. 100*. Lyon: WHO; 2012: 401-35.
- NTP (National Toxicology Program). Report on Carcinogens. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, Formaldehyde. Research Triangle Park; 2011: 195-205.
- Zhang L., Steinmaus C., Eastmond D.A., Xin X.K., Smith M.T. Formaldehyde exposure and leukemia: a new meta-analysis and potential mechanisms. *Mutat. Res.* 2009; 681(2-3): 150-68. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2008.07.002>
- Heck H.d., Casanova M. The implausibility of leukemia induction by formaldehyde: a critical review of the biological evidence on distant-site toxicity. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2004; 40(2): 92-106. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2004.05.001>
- Pyatt D., Natelson E., Golden R. Is inhalation exposure to formaldehyde a biologically plausible cause of lymphohematopoietic malignancies? *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2008; 51(1): 119-33. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.03.003>
- Franks S.J. A mathematical model for the absorption and metabolism of formaldehyde vapour by humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005; 206(3): 309-20. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.11.012>
- National Toxicology Program. Final report on carcinogens background document for formaldehyde. *Rep. Carcinog. Backgr. Doc.* 2010; (10-5981): i-512.
- Lu K., Ye W., Zhou L., Collins L.B., Chen X., Gold A. et al. Structural characterization of formaldehyde-induced cross-links between amino acids and deoxynucleosides and their oligomers. *J. Am. Chem. Soc.* 2010; 132(10): 3388-99. <https://doi.org/10.1021/ja908282f>
- Zhang L., Freeman L.E., Nakamura J., Hecht S.S., Vandenberg J.J., Smith M.T. et al. Formaldehyde and leukemia: epidemiology, potential mechanisms, and implications for risk assessment. *Environ. Mol. Mutagen.* 2010; 51(3): 181-91. <https://doi.org/10.1002/em.20534>
- Swenberg J.A., Moeller B.C., Lu K., Rager J.E., Fry R.C., Starr T.B. Formaldehyde carcinogenicity research: 30 years and counting for mode of action, epidemiology, and cancer risk assessment. *Toxicol. Pathol.* 2013; 41(2): 181-9. <https://doi.org/10.1177/0192623312466459>
- Ye X., Ji Z., Wei C., McHale C.M., Ding S., Thomas R. et al. Inhaled formaldehyde induces DNA-protein crosslinks and oxidative stress in bone marrow and other distant organs of exposed mice. *Environ. Mol. Mutagen.* 2013; 54(9): 705-18. <https://doi.org/10.1002/em.21821>
- Bonassi S., Norppa H., Ceppi M., Strömberg U., Vermeulen R., Znaor A. et al. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis*. 2008; 29(6): 1178-83. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn075>
- Bonassi S., Znaor A., Ceppi M., Lando C., Chang W.P., Holland N. et al. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis*. 2007; 28(3): 625-31. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl177>
- Vodicka P., Polivkova Z., Sytarova S., Demova H., Kucerova M., Vodickova L. et al. Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of newly diagnosed cancer patients and healthy controls. *Carcinogenesis*. 2010; 31(7): 1238-41. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgq056>
- Mateuca R., Lombaert N., Aka P.V., Decordier I., Kirsch-Volders M. Chromosomal changes: induction, detection methods and applicability in human biomonitoring. *Biochimie*. 2006; 88(11): 1515-31. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2006.07.004>
- Albertini R.J., Anderson D., Douglas G.R., Hagmar L., Hemminki K., Merlo F. et al. IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. International Programme on Chemical Safety. *Mutat. Res.* 2000; 463(2): 111-72. [https://doi.org/10.1016/s1383-5742\(00\)00049-1](https://doi.org/10.1016/s1383-5742(00)00049-1)
- Collins A.R. The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations. *Mol. Biotechnol.* 2004; 26(3): 249-61. <https://doi.org/10.1385/MB:26:3:249>
- Ying C.J., Yan W.S., Zhao M.Y., Ye X.L., Xie H., Yin S.Y. et al. Micronuclei in nasal mucosa, oral mucosa and lymphocytes in students exposed to formaldehyde vapor in anatomy class. *Biomed. Environ. Sci.* 1997; 10(4): 451-5.
- Vasudeva N., Anand C. Cytogenetic evaluation of medical students exposed to formaldehyde vapor in the gross anatomy dissection laboratory. *J. Am. Coll. Health.* 1996; 44(4): 177-9. <https://doi.org/10.1080/07448481.1996.9937526>
- Costa S., Costa C., Madureira J., Valdiglesias V., Teixeira-Gomes A., Guedes de Pinho P. et al. Occupational exposure to formaldehyde and early biomarkers of cancer risk, immunotoxicity and susceptibility. *Environ. Res.* 2019; 179(Pt. A): 108740. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108740>
- Costa S., Garcia-Lestón J., Coelho M., Coelho P., Costa C., Silva S. et al. Cytogenetic and immunological effects associated with occupational formaldehyde exposure. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2013; 76(4-5): 217-29. <https://doi.org/10.1080/15287394.2013.757212>
- Ladeira C., Viegas S., Carolino E., Gomes M.C., Brito M. The influence of genetic polymorphisms in XRCC3 and ADH5 genes on the frequency of genotoxicity biomarkers in workers exposed to formaldehyde. *Environ. Mol. Mutagen.* 2013; 54(3): 213-21. <https://doi.org/10.1002/em.21755>
- Bourauoi S., Mougou S., Brahem A., Tabka F., Ben Khelifa H., Harrabi I. et al. A combination of micronucleus assay and fluorescence in situ hybridization analysis to evaluate the genotoxicity of formaldehyde. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2013; 64(2): 337-44. <https://doi.org/10.1007/s00244-012-9828-6>
- Costa S., Pina C., Coelho P., Costa C., Silva S., Porto B. et al. Occupational exposure to formaldehyde: genotoxic risk evaluation by comet assay and micronucleus test using human peripheral lymphocytes. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2011; 74(15-16): 1040-51. <https://doi.org/10.1080/15287394.2011.582293>
- Ladeira C., Viegas S., Carolino E., Prista J., Gomes M.C., Brito M. Genotoxicity biomarkers in occupational exposure to formaldehyde – the case of histopathology laboratories. *Mutat. Res.* 2011; 721(1): 15-20. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.11.015>
- Viegas S., Ladeira C., Nunes C., Malta-Vacas J., Gomes M., Brito M. et al. Genotoxic effects in occupational exposure to formaldehyde: A study in anatomy and pathology laboratories and formaldehyde-resins production. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2010; 5(1): 25. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-5-25>
- Costa S., Coelho P., Costa C., Silva S., Mayan O., Santos L.S. et al. Genotoxic damage in pathology anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Toxicology*. 2008; 252(1-3): 40-8. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.07.056>
- Orsière T., Sari-Minodier I., Iarmarcovai G., Botta A. Genotoxic risk assessment of pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde by use of personal air sampling and analysis of DNA damage in peripheral lymphocytes. *Mutat. Res.* 2006; 605(1-2): 30-41. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.01.006>

34. Costa S., Carvalho S., Costa C., Coelho P., Silva S., Santos L.S. et al. Increased levels of chromosomal aberrations and DNA damage in a group of workers exposed to formaldehyde. *Mutagenesis*. 2015; 30(4): 463-73. <https://doi.org/10.1093/mutage/gev002>
35. Formaldehyde: Method 3500 (Issue 2). In: NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health), ed. *NIOSH Manual of Analytical Method U.S. Department of Health and Human Services*. Cincinnati, Ohio; 1994: 2-5.
36. NIOSH Manual of Analytical Methods. 2541. Formaldehyde by GC. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/2541.pdf>
37. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *TLV's and BEI's – Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices*. ACGIH; 2017.
38. Bonassi S., El-Zein R., Bolognesi C., Fenech M. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies. *Mutagenesis*. 2011; 26(1): 93-100. <https://doi.org/10.1093/mutage/geq075>
39. Hopf N.B., Bolognesi C., Danuser B., Wild P. Biological monitoring of workers exposed to carcinogens using the buccal micronucleus approach: A systematic review and meta-analysis. *Mutat. Res.* 2019; 781: 11-29. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.02.006>
40. Suruda A., Schulte P., Boeniger M., Hayes R.B., Livingston G.K., Steenland K. et al. Cytogenetic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1993; 2(5): 453-60.
41. Zeller J., Neuss S., Mueller J.U., Kühner S., Holzmann K., Högel J. et al. Assessment of genotoxic effects and changes in gene expression in humans exposed to formaldehyde by inhalation under controlled conditions. *Mutagenesis*. 2011; 26(4): 555-61. <https://doi.org/10.1093/mutage/ger016>
42. Bolognesi C., Knasmueller S., Nersesyan A., Thomas P., Fenech M. The HUMNxl scoring criteria for different cell types and nuclear anomalies in the buccal micronucleus cytome assay – an update and expanded photogallery. *Mutat. Res.* 2013; 753(2): 100-13. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2013.07.002>
43. Fenech M., Holland N., Zeiger E., Chang W.P., Burgaz S., Thomas P. et al. The HUMN and HUMNxl international collaboration projects on human micronucleus assays in lymphocytes and buccal cells—past, present and future. *Mutagenesis*. 2011; 26(1): 239-45. <https://doi.org/10.1093/mutage/geq051>
44. He J.L., Jin L.F., Jin H.Y. Detection of cytogenetic effects in peripheral lymphocytes of students exposed to formaldehyde with cytokinesis-blocked micronucleus assay. *Biomed. Environ. Sci.* 1998; 11(1): 87-92.
45. Shaham J., Gurvich R., Kaufman Z. Sister chromatid exchange in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.* 2002; 514(1-2): 115-23. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(01\)00334-5](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(01)00334-5)
46. Santovito A., Schilirò T., Castellano S., Cervella P., Bigatti M.P., Gilli G. et al. Combined analysis of chromosomal aberrations and glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms in pathologists occupationally exposed to formaldehyde. *Arch. Toxicol.* 2011; 85(10): 1295-302. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0668-3>
47. Jakab M.G., Klupp T., Besenyei K., Biró A., Major J., Tompa A. Formaldehyde-induced chromosomal aberrations and apoptosis in peripheral blood lymphocytes of personnel working in pathology departments. *Mutat. Res.* 2010; 698(1-2): 11-7. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.02.015>
48. Musak L., Smerhovský Z., Halasova E., Osina O., Letkova L., Vodickova L. et al. Chromosomal damage among medical staff occupationally exposed to volatile anesthetics, antineoplastic drugs, and formaldehyde. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2013; 39(6): 618-30. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3358>
49. Pala M., Ugolini D., Ceppi M., Rizzo F., Maiorana L., Bolognesi C. et al. Occupational exposure to formaldehyde and biological monitoring of Research Institute workers. *Cancer Detect. Prev.* 2008; 32(2): 121-6. <https://doi.org/10.1016/j.cdp.2008.05.003>
50. Thomson E.J., Shackleton S., Harrington J.M. Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange frequencies in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat. Res.* 1984; 141(2): 89-93. [https://doi.org/10.1016/0165-7992\(84\)90016-2](https://doi.org/10.1016/0165-7992(84)90016-2)
51. Ogawa M., Kabe I., Terauchi Y., Tanaka S. A strategy for the reduction of formaldehyde concentration in a hospital pathology laboratory. *J. Occup. Health.* 2019; 61(1): 135-42. <https://doi.org/10.1002/1348-9585.12018>
52. Keshava N., Ong T.M. Occupational exposure to genotoxic agents. *Mutat. Res.* 1999; 437(2): 175-94. [https://doi.org/10.1016/s1383-5742\(99\)00083-6](https://doi.org/10.1016/s1383-5742(99)00083-6)
53. Ladeira C., Pádua M., Veiga L., Viegas S., Carolino E., Gomes M.C. et al. Influence of serum levels of vitamins A, D, and E as well as vitamin D receptor polymorphisms on micronucleus frequencies and other biomarkers of genotoxicity in workers exposed to formaldehyde. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics.* 2015; 8(4-6): 205-14. <https://doi.org/10.1159/000444486>
54. Mierauskienė J., Lekevičius R., Lazutka J.R. Anticlastogenic effects of Aevitum intake in a group of chemical industry workers. *Hereditas.* 1993; 118(3): 201-4. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1993.00201.x>
55. Durnev A.D., Zhanataev A.K., Shreder O.V., Seredenina V.S. Genotoxic lesions and diseases. *Molekulyarnaya meditsina.* 2013; (3): 3-19. (in Russian)
56. Durnev A.D. Antimutagenesis and antimutagens. *Fiziologiya cheloveka.* 2018; 44(3): 116-37. <https://doi.org/10.7868/S013116461803013X> (in Russian)