

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

EDN: <https://elibrary.ru/nuhkbf>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-1-57-62>

УДК 612.017.1: 613.632: 616-006-07:577

© Бодиевкова Г.М., Боклаженко Е.В., 2024

Бодиевкова Г.М., Боклаженко Е.В.

Оценка некоторых онкомаркеров и цитокинов у работающих в производстве винилхлорида

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», микрорайон 12а, 3, Ангарск, 665826

В настоящее время серьёзно обозначена проблема риска развития онкопатологии на химических предприятиях. Многочисленные работники химических производств, в том числе винилхлорида и поливинилхлорида (ВХ и ПВХ) подвергаются воздействию комплекса химических соединений, обладающих, в том числе канцерогенным действием и оказывающих влияние на многие системы организма. Система иммунитета обладает способностью к распознаванию злокачественных клеток с последующей активацией и гиперактивацией иммунных реакций, включая выработку цитокинов. До настоящего времени недостаточно изученными остаются детали контроля цитокинов и тем более способы манипулирования противоопухолевым иммунным ответом.

Цель исследования — оценка изменений сывороточных концентраций некоторых онкомаркеров, цитокинов и их взаимоотношений у высокостажированных работников производства винилхлорида.

Определение сывороточных концентраций онкомаркеров (СА 19-9; РЭА) и интерлейкинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, TNF- α , INF- γ) осуществляли с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа.

В результате исследования выявлено, что наиболее высокие концентрации карбогидратного антигена (СА 19-9) характерны для стажированных рабочих, а при анализе у них уровня ракового эмбрионального антигена (РЭА) обращает на себя внимание, тенденция к его повышению, что существенно повышает вероятность манифестации у работающих онкопатологии. Также у большинства работников указанного производства наблюдалась гиперпродукция IL-4, IL-8, TNF- α , INF- γ на фоне снижения IL-1 β и IL-2. При этом нарастание концентрации СА 19-9 сопровождалось снижением IL-8 и INF- γ , что может обуславливать сохранение рисков развития онкологических заболеваний.

Таким образом, оценка изменений в содержании маркеров онкопатологии, медиаторов воспаления и их взаимоотношений у работающих в производстве ВХ и ПВХ свидетельствует и подтверждает роль нарушений механизмов иммунорегуляции, лежащих в основе формирования различной патологии, в том числе онкологической. Дальнейшее изучение механизмов цитокиновой регуляции противоопухолевого иммунного ответа будет способствовать совершенствованию способов ранней диагностики и профилактики нарушений в организме работающих на канцерогенных предприятиях.

Этика. Исследование проведено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Ключевые слова: онкомаркеры; цитокины; винилхлорид; поливинилхлорид; стажированные работники; фактор риска; онкопатология; канцерогенноопасные производства

Для цитирования: Бодиевкова Г.М., Боклаженко Е.В. Оценка некоторых онкомаркеров и цитокинов у работающих в производстве винилхлорида. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(1): 57–62. <https://elibrary.ru/nuhkbf> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-1-57-62>

Для корреспонденции: Бодиевкова Галина Михайловна, заведующая лабораторией иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», д-р мед. наук, профессор. E-mail: immun11@yandex.ru

Участие авторов:

Бодиевкова Г.М. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста, редактирование; Боклаженко Е.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста.

Финансирование. Работа выполнена за счёт финансовых средств, выделенных в рамках Государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 22.12.2023 / Дата принятия к печати: 26.12.2023 / Дата публикации: 12.02.2024

Galina M. Bodienkova, Elena V. Boklazhenko

Evaluation of some oncomarkers and cytokines in vinyl chloride workers

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 3, 12a Microdistrict, Angarsk, 665826

Currently, there is a serious problem of the risk of developing oncopathology in chemical enterprises. Numerous workers in the chemical industry, including vinyl chloride and polyvinyl chloride (VC and PVC), are exposed to a complex of chemical compounds that, among other things, have carcinogenic effects and affect many body systems. The immune system has the ability to recognize malignant cells with subsequent activation and hyperactivation of immune responses, including cytokine production. To date, the details of cytokine control and, moreover, the ways of manipulating the antitumor immune response remain insufficiently studied.

The study aims to evaluate changes in serum concentrations of certain cancer markers, cytokines and their relationships in highly trained vinyl chloride production workers.

The authors have determined serum concentrations of cancer markers (CA 19-9; CEA) and interleukins (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, TNF- α , INF- γ) using the method of solid-phase enzyme immunoassay.

As a result of the study, the researchers found that the highest concentrations of carbohydrate antigen (CA 19-9) are characteristic of trained workers, and when analyzing their level of embryonic cancer antigen (CEA), its tendency to increase

attracts attention, which significantly increases the likelihood of cancer pathology in workers. Also, in most workers of this production, we observed hyperproduction of IL-4, IL-8, TNF- α , INF- γ against the background of a decrease in IL-1 β and IL-2. At the same time, an increase in the concentration of CA 19-9 was accompanied by a decrease in the levels of IL-8 and INF- γ , which may lead to the preservation of cancer risks.

Thus, the assessment of changes in the content of markers of oncopathology, inflammatory mediators and their relationships among workers in the production of VC and PVC indicates and confirms the role of violations of the mechanisms of immunoregulation underlying the formation of various pathologies, including oncological ones. Further study of the mechanisms of cytokine regulation of the antitumor immune response will contribute to improving the methods of early diagnosis and prevention of disorders in the body of workers at carcinogenic enterprises.

Ethics. The study was conducted in compliance with Ethical standards in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association.

Keywords: cancer markers; cytokines; vinyl chloride; polyvinyl chloride; interns; risk factor; oncopathology; carcinogenic industries

For citation: Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V. Evaluation of some oncomarkers and cytokines in vinyl chloride workers. *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(1): 57–62. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-1-57-62> <https://elibrary.ru/nuhkbf> (in Russian)

For correspondence: Galina M. Bodienkova, the Head of the Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular Genetic Research in Hygiene, East Siberian State Medical University "East Siberian Institute of Medical and Environmental Research", Dr. of Sci. (Med.), Professor. E-mail: immun11@yandex.ru

Author IDs: Bodienkova G.M. <https://orcid.org/0000-0003-0428-3063>

Boklazhenko E.V. <https://orcid.org/0000-0002-2025-8303>

Contribution:

Bodienkova G.M. — research concepts and design, data collection and processing, writing the text, the editing;

Boklazhenko E.V. — research concepts and design, data collection and processing, writing the text.

Funding. The work was carried out at the expense of financial resources allocated within the framework of the State Task of the Federal State Budgetary Educational Institution VSIMEI.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 22.12.2023 / *Accepted:* 26.12.2023 / *Published:* 12.02.2024

Химическая промышленность — одна из ведущих отраслей народного хозяйства — является научно-технической и материальной базой химизации народного хозяйства и играет исключительно важную роль в развитии производительных сил, укреплении обороноспособности государства и в обеспечении жизненных потребностей общества [1]. Одним из важных в народном хозяйстве веществ, получаемых химической промышленностью, является винилхлорид и получаемые из него изделия, сфера применения которых с каждым годом расширяется. Винилхлорид относится к одним из самых распространённых высокоопасных (I класс опасности) химических веществ, загрязняющих производственную и окружающую среду и вызывающих нарушения здоровья. Основным путём поступления в организм является ингаляционный. Оказывает комплексное токсическое воздействие на организм человека, и первые сообщения о его токсическом действии были опубликованы в конце 50-х, в начале 60-х годов XX века в СССР [2]. В последующие годы, данные сообщения были подтверждены исследованиями зарубежных профпатологов [3].

В современный период в некоторых странах разработаны и действуют гигиенические нормативы для винилхлорида в производственной среде (в воздухе рабочей зоны), так в нашей стране средняя сменная ПДК составляет 1 мг/м³, максимальная разовая ПДК винилхлорида (ВХ) — 5 мг/м³. Ряд исследователей нашего института [4], проводя ретроспективный анализ (1996–2010 гг.) загрязнения воздуха рабочей зоны химическими веществами в цехах получения ВХ и поливинилхлорида (ПВХ) в динамике за 15 лет, показали, что в цехе получения винилхлорида в 1996–1998 гг. средние уровни ВХ превышали гигиенический норматив в 2,0–2,3 раза, в последующие годы наблюдалось постепенное снижение его концентраций, тем не менее, до 2000 г. уровни его все ещё превышали гигиенический норматив (в среднем в 1,2 раза). С 2001 по 2008 г. концентрации ВХ в цехе регистрировались на уровне гигиенического норматива, а в 2009–2010 гг. наблюдений они были значительно ниже его. Снижение концентраций

было обусловлено проведением на заводе реконструктивно-ремонтных работ технологического оборудования и систем вентиляции. В современных промышленных производствах, занятых переработкой полимерных материалов, вредные вещества, как правило, не превышают или незначительно превышают допустимые величины.

Одним из перспективных направлений государства на период до 2025 года в соответствии с Концепцией демографической политики РФ является разработка программы минимизации профессиональных рисков. Канцерогенные производственные риски необходимо оценивать в обязательном порядке, в соответствии с международной Конвенцией № 139 о профилактике и контроле профессиональных рисков, вызываемых канцерогенными веществами и агентами [5, 6]. Исследованиями Н.В. Ефимовой у рабочих ведущих профессий канцерогеноопасных предприятий, в том числе ВХ, показано, что показатели индивидуального канцерогенного риска (ICR) соответствуют диапазону неприемлемого риска и, значительно превышают показатели ICR для населения, проживающего в условиях экологического воздействия этих производств [7]. При этом рабочие канцерогеноопасных предприятий подвергаются воздействию канцерогенов как в условиях производства, так и бытовых условиях [8]. В связи с чем суммарная нагрузка на организм повышается и приводит к нарушению баланса его резервных возможностей, способствуя риску возникновения онкологических и других заболеваний [9–11]. Прогноз заболевания при злокачественных новообразованиях определяется своевременным установлением диагноза и оказанием медицинской помощи, а также воздействием на управляемые и неуправляемые факторы риска развития данной патологии.

В настоящее время доказано, что ВХ относится к канцерогенам IV класса бластомогенной активности. При этом наибольшую опасность представляют продукты метаболизма, способные вызывать развитие опухолей в различных органах [12, 13]. ВХ может индуцировать развитие гемангиосаркомы печени, аденокарциномы желудка, альвеолярные опухоли лёгких, гепатокарциномы, нефро-

бластомы, нейробластомы, карциномы молочных желёз, различные формы соединительнотканых опухолей, заболевания лимфатической и кровяной системы и др. [14, 15]. В экспериментальных исследованиях на животных подтверждено канцерогенное действие ВХ [16, 17]. В ряде стран — Германии, Франции, Италии, Бельгии, Швейцарии и Финляндии — повреждения печени и нефропатии учитываются как индикатор интенсивного контакта со специфическими ксенобиотиками, такими как хлорированные углеводороды [18–20]. Система иммунитета обладает способностью к распознаванию злокачественных клеток с последующей активацией и гиперактивацией иммунных реакций [21, 22]. Одним из последствий активации сигнальных каскадов в лимфоцитах является выработка цитокинов и проявление их цитотоксических свойств, направленных на элиминацию трансформированных клеток [23]. До настоящего времени недостаточно изучены остаются детали контроля цитокинов и тем более способы манипулирования противоопухолевым иммунным ответом.

Цель исследования — оценка изменений сывороточных концентраций некоторых онкомаркеров, цитокинов и их взаимоотношений у высокостажированных работников производства винилхлорида.

Проведено обследование 62 мужчин, работающих в производстве ВХ и ПВХ, в возрасте — $47,3 \pm 1,9$ года и стажем работы $18,3 \pm 1,2$ года в контакте с хлорированными углеводородами. Основные профессии представлены операторами, аппаратчиками, слесарями по ремонту оборудования, слесарями-ремонтниками КИП, электромонтёрами.

Группу сравнения составили 21 мужчин — «практически здоровые», не работающие в контакте с токсическими соединениями, сопоставимые по возрасту ($42,0 \pm 1,83$ года) и трудовому стажу ($21,06 \pm 0,8$ года).

Оценку содержания сывороточных концентраций онкомаркеров (СА 19-9 — карбогидратного антигена; РЭА — ракового эмбрионального антигена) и цитокинового профиля (*IL-1 β* , *IL-2*, *IL-4*, *IL-8*, *TNF- α* , *INF- γ*) исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием тест систем производства ООО АлкорБио (г. Санкт-Петербург), в первом случае, и ВекторБест (г. Новосибирск), во втором. Математическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA). Применяли непараметрические методы статистики с использованием критерия Манна–Уитни, рассчитывали медиану (*Me*) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена (*r*). Показатель достоверности (*p*), определяли как статистически значимый при значениях $p < 0,05$. Исследование соответствует этическим стандартам Хельсинской декларации (2000 г.) и приказу № 200н Минздрава РФ от 01.04.2016 г. От каждого человека было получено информированное согласие на участие в обследовании, одобренное в установленном порядке локальным этическим комитетом.

В предыдущих исследованиях нами показано, что индивидуальный канцерогенный риск для работающих по ВХ соответствует четвёртому диапазону и является неприемлемым [6]. Этот факт согласуется и подтверждается выполненными исследованиями Ефимовой Н.В. с соавторами [7]. Результаты анализа сывороточных концентраций отдельных онкомаркеров (СА 19-9 и РЭА) у работающих

в производстве ВХ и ПВХ показали, что у 65,7% обследованных содержание карбогидратного антигена (СА 19-9) было выше среднего значения лиц группы сравнения. Вместе с тем, следует отметить, что как у лиц в группе стажированных работников производства ВХ, так и в группе сравнения значения СА 19-9 не превышали референсные значения (< 40 Ед/мл). Результаты определения сывороточных концентраций СА 19-9 и РЭА представлены в **таблице 1**. Статистически значимо высокие концентрации карбогидратного антигена (СА 19-9) характерны для стажированных рабочих относительно группы сравнения ($p = 0,025$). При исследовании уровня ракового эмбрионального антигена (РЭА) достоверных различий между сравниваемыми группами не обнаружено, при этом индивидуальные значения показателя также в обеих группах не выходили за пределы значений нормы (< 5 нг/мл). Вместе с тем, выявлена тенденция к возрастанию медианных значений РЭА у стажированных лиц. Следовательно, не исключена вероятность риска развития у работающих онкопатологии.

Таблица 1 / Table 1

Содержание онкомаркеров у работающих в производстве ВХ и ПВХ, Me (Q25–Q75)
Content of oncomarkers at those working in the production of VC and PVC, Me (Q25–Q75)

Показатели	Основная группа (n=62)	Группа сравнения (n=21)	p
РЭА (нг/мл)	0,99 (0,17–2,2)	0,75 (0,29–1,47)	0,88
СА 19-9 (Ед/мл)	7,7 (4,1–12,7) *	5,9 (5,2–7,5)	0,025

Примечание: * — различия относительно группы сравнения статистически значимы при $p < 0,05$.

Note: * — Differences relative to the comparison group are statistically significant at $p < 0,05$.

Сравнительная оценка концентраций про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у работающих, также позволила выявить изменения в их содержании относительно группы сравнения (**табл. 2**). А именно, у большинства обследованных отмечалось статистически значимое повышение уровня противовоспалительного *IL-4* и провоспалительных *IL-8*, *TNF- α* , *INF- γ* . Причём,

Таблица 2 / Table 2

Содержание цитокинов у работников производства винилхлорида $M \pm m$, Me (Q25–Q75)
Cytokine content in vinyl chloride workers $M \pm m$, Me (Q25–Q75)

Наименование показателей, пг/мл	Основная группа (n=62)	Группа сравнения (n=34)	p
<i>IL-1β</i>	0,10 (0,01–2,85) *	3,4 (1,21–6,19)	0,000000
<i>IL-2</i>	0,99 (0,23–4,7) *	4,22 (2,67–6,33)	0,02
<i>IL-4</i>	1,10 (0,01–3,8) *	0,01 (0,01–0,69)	0,01
<i>IL-8</i>	14,32 (7,2–39,4) *	5,08 (1,41–13,40)	0,0004
<i>TNF-α</i>	1,10 (0,01–4,81) *	0,73 (0,01–1,47)	0,000000
<i>INF-γ</i>	8,9 (3,86–21,0) *	0,01 (0,01–1,16)	0,0003

Примечание: * — при сопоставлении с группой сравнения различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Note: * — when compared with the comparison group, the differences are statistically significant at $p < 0,05$.

Корреляционные коэффициенты между онкомаркерами и цитокинами у работающих в производстве ВХ и ПВХ ($p < 0,05$)**Correlation coefficients between tumor markers and cytokines in those working in the production of VC and PVC ($p < 0,05$)**

Онкомаркеры	Цитокины, пг/мл					
	<i>IL-1β</i>	<i>IL-2</i>	<i>IL-4</i>	<i>IL-8</i>	<i>TNF-α</i>	<i>INF-γ</i>
РЭА, нг/мл	-0,126	-0,101	0,016	0,013	-0,157	-0,143
СА 19-9, (Ед/мл)	-0,058	0,140	-0,099	-0,309 $p=0,01$	-0,222	-0,349 $p=0,03$

наиболее выраженное увеличение наблюдалось в отношении *IL-8*, *INF- γ* . Кроме того, у обследуемых лиц зарегистрировано снижение провоспалительных *IL-1 β* и *IL-2*.

При корреляционном анализе (табл. 3) между онкомаркерами и цитокинами у обследованных зарегистрированы статистически значимые обратные взаимосвязи карбогидратного антигена СА 19-9 с *IL-8* ($r=-0,309$, $p=0,01$) и *INF- γ* ($r=-0,349$, $p=0,03$), что обуславливает сохранение рисков развития онкологических заболеваний.

В настоящее время серьёзно обозначена проблема риска развития онкопатологии на химических предприятиях. Многочисленные работники химических производств, в том числе винилхлорида и поливинилхлорида (ВХ и ПВХ) подвергаются воздействию комплекса химических соединений, обладающих, в том числе канцерогенным действием и оказывающих влияние на многие системы организма [10]. Основанием для выбора онкомаркеров в нашем исследовании явились показатели заболеваемости работающих в указанном производстве, которые свидетельствуют, что большую распространённость у них имели болезни системы пищеварения и системы кровообращения [24]. Как показали исследования Мещаковой Н.М. с соавторов 2019 [24], у работающих в контакте с токсикантами наиболее распространёнными являются риски неврологических нарушений и пограничных психических расстройств (31,2–31,9%), функциональных нарушений системы пищеварения (26,4–29,3%), сердечно-сосудистой системы и ишемической болезни сердца (13,2–24,6%). У 15,3–17,2% обследованных работников наблюдается риск сочетанной патологии (2 и более заболеваний). Риск развития 3 и более заболеваний отмечен у 7,3–10,0% обследованных лиц.

Анализ содержания онкомаркеров у стажированных рабочих позволил выявить высокие концентрации СА 19-9 и тенденцию к возрастанию уровня РЭА относительно группы сравнения. Следует отметить, что онкомаркер СА 19-9 (карбогидратный антиген) — указывает на патологические процессы в печени, кишечнике, желудке, желчном пузыре, поджелудочной железе и других органах ЖКТ. А онкомаркер РЭА (раковый эмбриональный антиген) — показывает, что существует высокий риск развития злокачественных формирований лёгких, молочной железы, желудка, матки, толстой и прямой кишки, простаты и других органов [25, 26].

Одна из важнейших функций системы цитокинов — обеспечение согласованного действия всех систем организма в ответ на stressирующее воздействие производственных факторов [27]. Нами обнаружены повышенные концентрации про- (*IL-8*, *TNF- α* , *INF- γ*) и противовоспалительных (*IL-4*) цитокинов. Можно предположить, что в результате антигенной стимуляции происходит активация лимфоцитов и на их поверхности появляются рецеп-

торы, имеющие прямое отношение к активации генов, ответственных за синтез цитокинов. Сигналы, поступающие с рецептора активированных лимфоцитов, способствуют возрастанию продукции цитокинов и экспрессии рецепторов к ним на иммунокомпетентных клетках [28, 29].

При этом у обследованных зарегистрировано снижение уровней провоспалительных многофункциональных *IL-1 β* , *IL-2*. Снижение концентраций *IL-1 β* у стажированных рабочих, может быть обусловлено истощением компенсаторных гомеостатических механизмов, опосредующих регуляторный провоспалительный потенциал, что тормозит секрецию *IL-1 β* в макрофагах [30]. А снижение сывороточной концентрации плейотропного модулятора *IL-2*, обладающего выраженной способностью индуцировать активность практически всех клонов цитотоксических клеток, может быть связано с ингибцией его продукции за счёт накопления иммуносупрессивных субстанций (простагландинов, иммунных комплексов, продуктов жизнедеятельности канцерогенных клеток), что может служить фактором риска в отношении развития аутоиммунных реакций в организме [31].

Дальнейший анализ показателей отчётливо демонстрирует, что длительное воздействие производственных факторов приводит к выявлению обратных корреляций карбогидратного антигена СА 19-9 с *IL-8* и *INF- γ* . Если учесть, что главным свойством *IL-8* является стимуляция направленной миграции нейтрофилов, а *INF- γ* обладает туморцидной активностью, активирует макрофаги и моноциты, НК-клетки, подавляя опухолевый рост [32], то полученные результаты помогут улучшить понимание механизмов ускользания различных опухолей из-под иммунного надзора, а также обосновать ранние критерии риска развития нарушений здоровья.

Таким образом, в результате исследований у высокостажированных работающих в производстве ВХ и ПВХ установлено возрастание медианных значений отдельных онкомаркеров. Одновременно зарегистрировано нарушение цитокинового баланса и выявлена взаимосвязь онкомаркера СА 19-9 и *IL-8*, *INF- γ* . Оценка изменений в содержании маркеров онкопатологии, медиаторов воспаления и их взаимоотношений у работающих в производстве ВХ и ПВХ свидетельствует и подтверждает роль нарушений механизмов иммунорегуляции, лежащих в основе формирования различной патологии, в том числе онкологической. Дальнейшее изучение механизмов цитокиновой регуляции противоопухолевого иммунного ответа будет способствовать совершенствованию способов ранней диагностики и профилактики нарушений в организме работающих на канцерогенных предприятиях.

Ограничения исследования. Недостатком данной работы являются малочисленные группы работающих, но исследования в данном направлении продолжаются.

Список литературы

- Измеров Н.Ф. Национальная система медицины труда как основа сохранения здоровья работающего населения России. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2008; 1: 7–8.
- Смирнова Н.А. К вопросу о костных изменениях при хронической интоксикации олефинами и хлористым винилом. *Вестн. Рентгенол. Радиол.* 1961; 36: 63–66.
- Wilson R.H., McCormick W.E., Tatum C.F., Creech J.L. Occupational acroosteolysis. *JAMA*. 1967; 201(8): 577–581. <https://doi.org/10.1001/jama.201.8.577>
- Мещачкова Н.М., Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П., Сорочкина Е.В. Особенности нарушений здоровья у работников современного производства поливинилхлорида в динамике медицинского обследования. *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 113(6): 126–128.
- Онищенко Г.Г. Актуальные задачи гигиенической науки и практики в сохранении здоровья населения. *Гигиена и санитария*. 2015; 3: 5–9.
- Тимофеева С.С., Бодиенкова Г.М. Канцерогенные риски производства винилхлорида. *XXI Век. Техносферная безопасность*. 2017; 2(2): 57–67.
- Ефимова Н.В., Рукавишников В.С., Панков В.А., Пережогин А.Н., Шаяхметов С.Ф., Мещачкова Н.М. и др. Оценка канцерогенного риска для работников предприятий Иркутской области. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(12): 1163–1167.
- Лескина Л.М., Головкова Н.П. Канцерогенный риск у работающих и населения. *Мед. труда и пром. экол.* 2015; 9: 83–86.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2014.
- Токсико-гигиенические аспекты влияния условий труда на здоровье работающих в производстве винилхлорида и поливинилхлорида. Мещачкова Н.М. и др.; под общей ред. С.Ф. Шаяхметова. Иркутск: НЦРВХ СО РАМН; 2014.
- Li Jing, Qingping He, Jian-Zhong Zhang, P. Andy Li. Temporal Profile of Astrocytes and Changes of Oligodendrocyte-Based Myelin Following Middle Cerebral Artery Occlusion in Diabetic and Non-diabetic Rats. *Int. J. Biol. Sci.* 2013; 9(2): 190–199. <https://doi.org/10.7150/ijbs.5844>
- Курляндский Б.А., Невзорова Н.И., Машбиц Ф.Д., Мулина М.В. Подходы к определению вероятностных значений эффективных blastогенных доз хлорпарафина ХП-470. *Гигиена и санитария*. 1979; 7: 68–70.
- Antweiler H. Studies on the metabolism of vinyl chloride. *Environm. Health Perspect.* 1976; 17: 217–219.
- Федотова И.В. О распространенности злокачественных новообразований среди рабочих, занятых в производствах винилхлорида и поливинилхлорида. *Гигиена труда и профессиональные заболевания*. 1983; 4: 30–32.
- Hsieh H.I., Chen P.C., Wong R.H., Du C.L., Chang Y.Y., Wang J.D. et al. Mortality from liver cancer and leukaemia among polyvinyl chloride workers in Taiwan: an updated study. *Occup. Environ. Med.* 2011; 68(2): 120–125. <https://doi.org/10.1136/oem.2010.056978>
- Рыжова Н.И., Ильницкий А.П., Тихомиров Ю.П., Турусов В.С. Материалы к обоснованию ПДК винилхлорида в атмосферном воздухе населенных мест по критерию канцерогенности. *Токсикол. вестн.* 1997; 2: 20–24.
- Lee C.C., Bhandare J.C., Winston J.M., House W.B., Peters P.J., Dixon R.L. et al. Inhalation toxicity of vinyl chloride and vinylidene chloride. *Environm. Health Perspect.* 1977; 21: 25–32. <https://doi.org/10.1289/ehp.772125>
- Трошин В.В. Вопросы патогенеза и классификации хронических энцефалопатий от воздействия производственных нейротоксикантов (обзор литературы). *Мед. труда и пром. экол.* 2009; 7: 21–26.
- Кудаева И.В., Бударина Л.А., Маснабиева Л.Б. Закономерности нарушений биохимических процессов при воздействии нейротоксических веществ различной природы. *Мед. труда и пром. экол.* 2008; 8: 7–11.
- Nosko M., Spasovski M., Pernov K., Matakieva M., Khandzhieva M., Natskovet L. et al. Evaluation of occupational risk for workers producing polyvinyl chloride resin pipes, profiles and fixtures. *Probl. Khig.* 1989; 14: 103–108.
- Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г. Стресс-индуцированные молекулы МІСА/В и их роль в развитии онкологических заболеваний. *Молекул. мед.* 2012; 2: 16–20.
- Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. *The Immune System in Health and Science. Immuno-Biology 6th ed.* New York: Garland Science Publishing; 2005.
- Жулай Г.А., Олейник Е.К. Регуляторные Т-клетки и канцерогенез. *Иммунология*. 2013; 1: 61–64.
- Мещачкова Н.М., Шаяхметов С.Ф., Лемешевская Е.П., Журба О.М. Влияние экспозиционных химических нагрузок на показатели здоровья у работников современного производства поливинилхлорида. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(10): 1074–1078. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1074-1078>
- Du R., Cheng D., Lin Lin, Jichao Sun, Kui Peng, Yu Xu et al. Association between serum CA 19-9 and metabolic syndrome: A cross-sectional study. *Journal of diabetes*. 2017; 9(11): 1040–1047. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12523>
- Hayat M.A. *Methods of Cancer Diagnosis, Therapy, and Prognosis*. Springer Netherlands; 2010.
- Черный В.И., Нестеренко А.Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики. *Внутр. мед.* 2007; 3(3): 11–14.
- Lin R.Y., Astiz M.E., Saxon J.C., Rackow E.C. Altered leukocyte immunophenotypes in septic shock. Studies of HLA-DR, CD11b, CD14, and IL-2R expression. *Chest*. 1993; 104(3): 847–853. <https://doi.org/10.1378/chest.104.3.847>
- Sandoval-Montes C., Santos-Argumedo L. CD38 is expressed selectively during the activation of a subset of mature T-cells with reduced proliferation but improved potential to produce cytokines. *Leukocyte Biol.* 2005; 77(4): 513–521. <https://doi.org/10.1189/jlb.0404262>
- Ghanbari M., Momen Maragheh S., Aghazadeh A., Mehrjuyan S.R., Hussen B.M., Abdoli Shadbad M. et al. Interleukin-1 in obesity-related low-grade inflammation: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *International Immunopharmacology*. 2021; 96: 107765. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107765>
- Liu C., Chu D., Kalantar-Zadeh K., George J., Young H.A., Liu G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Advanced Science*. 2021; 8(15): 2004433. <https://doi.org/10.1002/advs.202004433>
- Бережной А.Е., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П., Козлов А.М., Ларин С.С. Молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы. *Вопр. онкол.* 2008; 54(6): 669–683.

References

- Izmerov N.F. The national occupational medicine system as a basis for maintaining the health of russia's working people. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2008; 1: 7–8 (in Russian).
- Smirnova N.A. To the question of bone changes in chronic intoxications with olefines and vinyl chloride. *Vestn Rentsgenol Radiol.* 1961; 36: 63–66 (in Russian).
- Wilson R.H., McCormick W.E., Tatum C.F., Creech J.L. Occupational acroosteolysis. *JAMA*. 1967; 201(8): 577–581. <https://doi.org/10.1001/jama.201.8.577>
- Meshchachkova N.M., Shayakhmetov S.F., Dyakovich M.P., Sorokina E.V. Health disorder features in workers of modern polyvinyl chloride productions in dynamics of medical

- examinations. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 113(6): 126–128 (in Russian).
5. Onishchenko G.G. Actual tasks of hygienic science and practice in preserving public health. *Gigiena i sanitariya*. 2015; 3: 5–9 (in Russian).
 6. Timofeeva S.S., Bodienkova G.M. Carcinogenic risks of vinyl chloride production. XXI Vek. *Tekhnosfernaya bezopasnost'*. 2017; 2(2): 57–67 (in Russian).
 7. Efimova N.V., Rukavishnikov V.S., Pankov V.A., Perezhogin A.N., Shayahmetov S.F., Meshchakova N.M. i dr. Assessment of carcinogenic risk for employees of enterprises in the Irkutsk region. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95(12): 1163–1167 (in Russian).
 8. Leskina L.M., Golovkova N.P. Carcinogenic risk in workers and the population. *Med. truda i prom. ekol.* 2015; 9: 83–86 (in Russian).
 9. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Malignancies in Russia (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Herzen MNII — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIRC" of the Ministry of Health of Russia; 2014 (in Russian).
 10. Meshchakova N.M. *Toxic and hygienic aspects of the influence of working conditions on the health of workers in the production of vinyl chloride and polyvinyl chloride*. under the general ed. S.F. Shayakhmetova. Irkutsk: NCPCH SB RAMS; 2014 (in Russian).
 11. Li Jing, Qingping He, Jian-Zhong Zhang, P. Andy Li. Temporal Profile of Astrocytes and Changes of Oligodendrocyte-Based Myelin Following Middle Cerebral Artery Occlusion in Diabetic and Non-diabetic Rats. *Int. J. Biol. Sci.* 2013; 9(2): 190–199. <https://doi.org/10.7150/ijbs.5844>
 12. Kuryandskii B.A., Nevzorova N.I., Mashbits F.D., Mulina M.V. Approaches to determining probabilistic values of effective blastomogenic doses of chloroparaffin KhP-470. *Gigiena i sanitariya*. 1979; 7: 68–70 (in Russian).
 13. Antweiler H. Studies on the metabolism of vinyl chloride. *Environm. Health Perspect.* 1976; 17: 217–219.
 14. Fedotova I.V. On the prevalence of malignant neoplasms among workers employed in the production of vinyl chloride and polyvinyl chloride. *Gigiena truda i professional'nye zabolevaniya*. 1983; 4: 30–32 (in Russian).
 15. Hsieh H.I., Chen P.C., Wong R.H., Du C.L., Chang Y.Y., Wang J.D. et al. Mortality from liver cancer and leukaemia among polyvinyl chloride workers in Taiwan: an updated study. *Occup. Environ. Med.* 2011; 68(2): 120–125. <https://doi.org/10.1136/oem.2010.056978>
 16. Ryzhova N.I., Il'nitskiy A.P., Tikhomirov Yu.P., Turusov V.S. Materials for justifying the MAC of vinyl chloride in the atmospheric air of populated areas according to the criterion of carcinogenicity. *Toksikologicheskii vestnik*. 1997; 2: 20–24 (in Russian).
 17. Lee C.C., Bhandare J.C., Winston J.M., House W.B., Peters P.J., Dixon R.L. et al. Inhalation toxicity of vinyl chloride and vinylidene chloride. *Environm. Health Perspect.* 1977; 21: 25–32. <https://doi.org/10.1289/ehp.772125>
 18. Troshin V.V. Questions of pathogenesis and classification of chronic encephalopathies from exposure to production neurotoxicants (literature review). *Med. truda i prom. ekol.* 2009; 7: 21–26 (in Russian).
 19. Kudaeva I.V., Budarina L.A., Masnavieva L.B. Patterns of disorders of biochemical processes under the influence of neurotoxic substances of various nature. *Med. truda i prom. ekol.* 2008; 8: 7–11 (in Russian).
 20. Nosko M., Spasovski M., Pernov K., Matakieva M., Khandzhieva M., Natskovet L. et al. Evaluation of occupational risk for workers producing polyvinyl chloride resin pipes, profiles and fixtures. *Probl. Khig.* 1989; 14: 103–108.
 21. Abakushina E.V., Kuz'mina E.G. Stress-induced molecules MICA/B and their role in the development of oncological diseases. *Molekulyarnaya meditsina*. 2012; 2: 16–20 (in Russian).
 22. Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. *The Immune System in Health and Science. Immuno-Biology 6th ed.* New York: Garland Science Publishing; 2005.
 23. Zhulay G.A., Oleynik E.K. Regulatiry T-cells carcinogenesis. *Immunologiya*. 2013; 1: 61–64 (in Russian).
 24. Meshchakova N.M., Shayahmetov S.F., Lemeshevskaya E.P., Zhurba O.M. Score exposition of chemical loads and their association with occupational risks in the modern manufacture of polyvinyl chloride. *Gigiena i sanitariya*. 2019; 98(10): 1074–1078 (in Russian). <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1074-1078>
 25. Du R., Cheng D., Lin Lin, Jichao Sun, Kui Peng, Yu Xu et al. Association between serum CA 19-9 and metabolic syndrome: A cross-sectional study. *Journal of diabetes*. 2017; 9(11): 1040–1047. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12523>
 26. Hayat M.A. *Methods of Cancer Diagnosis, Therapy, and Prognosis*. Springer Netherlands; 2010.
 27. Cherniy V.I., Nesterenko A.N. Immune disorders in critical conditions. Diagnostic features. *Vnutrennyaya meditsina*. 2007; 3(3): 11–14 (in Russian).
 28. Lin R.Y., Astiz M.E., Saxon J.C., Rackow E.C. Altered leukocyte immunophenotypes in septic shock. Studies of HLA-DR, CD11b, CD14, and IL-2R expression. *Chest*. 1993; 104(3): 847–853. <https://doi.org/10.1378/chest.104.3.847>
 29. Sandoval-Montes C., Santos-Argumedo L. CD38 is expressed selectively during the activation of a subset of mature T-cells with reduced proliferation but improved potential to produce cytokines. *Leukocyte Biol.* 2005; 77(4): 513–521. <https://doi.org/10.1189/jlb.0404262>
 30. Ghanbari M., Momen Maragheh S., Aghazadeh A., Mehrjuyan S.R., Hussien B.M., Abdoli Shadbad M. et al. Interleukin-1 in obesity-related low-grade inflammation: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *International Immunopharmacology*. 2021; 96: 107765. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107765>
 31. Liu C., Chu D., Kalantar-Zadeh K., George J., Young H.A., Liu G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Advanced Science*. 2021; 8(15): 2004433. <https://doi.org/10.1002/advs.202004433>
 32. Berezhnoy A.E., Gnuchev N.V., Georgiev G.P., Kozlov A.M., Larin S.S. Molecular mechanisms of interaction between the tumor and the immune system. *Voprosy onkologii*. 2008; 54(6): 669–683 (in Russian).