



Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Долгих О.В., Нурисламова Т.В., Казакова О.А.,  
Мальцева О.А.

## Иммунологические и генетические показатели у работников при длительной низкоуровневой экспозиции акрилонитрилом

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»  
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия

**Введение.** В настоящее время актуальны исследования по изучению особенностей влияния на здоровье работников низких уровней вредных факторов (акрилонитрил) производства при длительной экспозиции.

**Цель исследования** – провести анализ особенностей иммунологических и генетических показателей у работников резинотехнического производства, подверженных длительной низкоуровневой аэрогенной экспозиции акрилонитрилом.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись воздух рабочей зоны и биологические среды (кровь, выдыхаемый воздух) работающих на производстве резинотехнических изделий. Определение акрилонитрила выполнялось неинвазивным методом в выдыхаемом воздухе с концентрированием пробы на сорбционные трубки и анализом методом капиллярной газовой хроматографии. Выполнены исследования образцов крови на содержание малонового альдегида, лимфоцитов (активированные Т-лимфоциты CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> абсолютные и относительные, активированные Т-лимфоциты CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> абсолютные и относительные), цитокинов (VEGF), онкомаркеров (ПСА) и гормонов надпочечников методами проточной цитометрии и ИФА.

**Результаты.** По результатам проведённого исследования было установлено наличие акрилонитрила в воздухе рабочей зоны производственных помещений, концентрация которого изменялась в пределах 0,007–0,015 мг/м<sup>3</sup> (ПДКр.з. = 0,5 мг/м<sup>3</sup>) и превышала аналогичный уровень для административных помещений в 2–3 раза.

**Заключение.** Получена статистически значимая линейная зависимость концентрации акрилонитрила, обнаруженного в выдыхаемом воздухе работников основных профессий, от стажа работы, описываемая уравнением вида:  $y = 0,00046 + 0,00027x$ . По результатам проведённого лабораторного обследования работающих установлены нарушения антиоксидантной защиты. Содержание связанных между собой патогенетически малонового альдегида, стероидных гормонов прогестерона, эстрадиола, кортизола в группе наблюдения достоверно превышало аналогичные показатели группы сравнения до 3,2 раза ( $p < 0,05$ ). Риск возникновения нарушений антиоксидантной защиты в виде повышенного содержания малонового диальдегида плазмы в крови в группе наблюдения в 1,58 раза выше, чем в группе сравнения. Выявлены особенности полиморфизма гена PPARGC1A Gly482Ser rs8192678, вариантиность которого способствует формированию патологии сердечно-сосудистой, эндокринной систем, онкопролиферативных состояний, увеличивающего вероятность развития данных нежелательных событий.

**Ключевые слова:** РТ-производство; воздух рабочей зоны; маркер экспозиции; акрилонитрил; маркер эффекта; CD25<sup>+</sup>; прогестерон; эстрадиол; маркер чувствительности; PPARGC1A

**Для цитирования:** Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Долгих О.В., Нурисламова Т.В., Казакова О.А., Мальцева О.А. Иммунологические и генетические показатели у работников при длительной низкоуровневой экспозиции акрилонитрилом. *Гигиена и санитария*. 2021; 100 (10): 1115-1122. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-10-1115-1122>

**Для корреспонденции:** Нурисламова Татьяна Валентиновна, доктор биол. наук, зам. зав. отд. химико-аналитических методов исследований ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: nurtat@fcrisk.ru

**Участие авторов:** Зайцева Н.В. – концепция, научная консультация; Уланова Т.С., Долгих О.В. – актуальность, результаты, обсуждение, заключение; Нурисламова Т.В. – материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение; Казакова О.А., Мальцева О.А. – аналитическая и экспериментальная часть работы. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

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

Поступила 09.08.2021 / Принята к печати 28.09.2021 / Опубликована 31.10.2021

Nina V. Zaitseva, Tatyana S. Ulanova, Oleg V. Dolgikh, Tatyana V. Nurislamova,  
Olga A. Kazakova, Olga A. Maltseva

## Immunological and genetic indices in workers under long-term exposure to low-doses of acrylonitrile

The Federal Scientific Centre for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of the Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Well-being, Perm, 614045, Russian Federation

**Introduction.** Nowadays there is very relevant research on the study of the characteristics of the impact on the health of workers of low levels of harmful factors (acrylonitrile) of production on the health of workers during long-term exposure.

**Aim of the study** was to examine peculiarities of immunologic and genetic indices in workers under the long-term exposure to acrylonitrile in low doses.

**Materials and methods.** Our research object was working area air ( $MPC_{w.ar.} = 0.5 \text{ mg/m}^3$ ) and biological media (blood and exhaled air) of workers employed at industrial rubber manufacture. Acrylonitrile was determined via a non-invasive procedure in exhaled air with samples being concentrated on sorption tubes that were then analyzed with capillary gas chromatography. Blood samples were examined to determine contents of malonic dialdehyde, lymphocytes (absolute and relative activated T-lymphocytes CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, absolute and relative activated T-lymphocytes CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>), cytokines (VEGF), oncomarkers (PSA), and adrenals hormones; to do that, we applied ELISA tests and flow cytometry.

**Results.** Acrylonitrile was established to occur in working area air in concentrations varying within  $MPC_{w.ar.}$  range (0.007-0.015 mg/m<sup>3</sup>) being 2-3 times higher than in air inside offices at the same enterprise.

We obtained statistically significant linear dependence between concentrations of acrylonitrile in the air exhaled by workers (y) and their working experience (x) that was given with the following equation:  $y = 0.00046 + 0.00027x$ . According to the results of the laboratory examination of the workers, violations of the antioxidant defense were established. Contents of malonic dialdehyde and steroid hormones including progesterone, estradiol, and hydrocortisone that were pathogeneti-

ally linked to each other were authentically up to 3.2 times higher in the test group than in the reference one ( $p < 0.05$ ). Risk for antioxidant protection disorders such as elevated malonic dialdehyde contents in blood plasma might occur in the test group was 1.58 times higher than in the reference one.

**Conclusion.** We revealed certain peculiarities in polymorphism of PPARGC1A Gly482Ser rs8192678 gene, the variability of which contributes to the formation of pathology of the cardiovascular, endocrine systems, oncoproliferative states that increase the likelihood of these undesirable events.

**Keywords:** industrial rubber production; working area air; exposure marker; acrylonitrile; marker of effect; CD25+; progesterone; estradiol; sensitivity marker; PPARGC1A

**For citation:** Zaitseva N.V., Ulanova T.S., Dolgikh O.V., Nurislamova T.V., Kazakova O.A., Maltseva O.A. Immunological and genetic indices in workers under long-term exposure to low-doses of acrylonitrile *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(10): 1115-1122. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-10-1115-1122> (In Russ.)

**For correspondence:** Tatyana V. Nurislamova, MD, PhD, DSci., Deputy Head of the Department for Chemical and Analytical Research at the Federal Scientific Centre for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: nurtat@fcrisk.ru

#### Information about authors:

Zaitseva N.V., <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145> Ulanova T.S., <https://orcid.org/0000-0002-9238-5598> Dolgikh O.V., <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145> Nurislamova T.V., <https://orcid.org/0000-0002-2344-3037> Kazakova O.A., <https://orcid.org/0000-0002-0114-3930> Maltseva O.A., <https://orcid.org/0000-0001-7664-3270>

**Contribution:** Zaitseva N.V. – overall concept, theoretical consultations; Ulanova T.S., Dolgikh O.V. – topicality, results, discussion, conclusion; Nurislamova T.V. – data and methods, results, discussion, conclusion; Kazakova O.A., Maltseva O.A. – analytical and experimental work. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received: August 9, 2021 / Accepted: September 28, 2021 / Published: October 31, 2021

## Введение

Государственная политика в области минимизации профессионального риска для здоровья работников должна рассматриваться как важный компонент обеспечения национальной безопасности страны, поскольку непосредственно касается проблемы сохранения жизни и здоровья работающего населения в ближайшей и долгосрочной перспективе<sup>1</sup> [1].

Одним из факторов, негативно влияющих на здоровье трудящихся, являются неблагоприятные условия труда. По данным Росстата, доля работников, занятых во вредных и опасных условиях труда в организациях различных видов экономической деятельности, составляет порядка 30% [2].

Крупнейшим базовым сегментом российской экономики является химический промышленный комплекс, который включает в себя в том числе производство резинотехнических изделий (РТИ). Наибольшую опасность для здоровья рабочих при производстве резинотехнических изделий представляет химический фактор, так как выпуск продукции сопровождается попаданием в производственную воздушную среду опасных для здоровья работающих акрилатов, которые, присутствуя в сложном компонентном составе с близкими по физико-химическим и структурным свойствам химическими соединениями в различных их сочетаниях, могут вызывать суммацию либо потенцирование токсических эффектов [3–7]. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), акрилонитрил относится к группе 2A, то есть к химическим соединениям, канцерогенным для человека [8, 9].

В связи с воздействием вредных химических факторов на организм человека в нарушениях здоровья, возникающих у работающих на резинотехнических производствах, значительное место занимают заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания и щитовидной железы [10, 11].

Расстройство репродуктивной функции у мужчин, работающих на производстве, наблюдается в относительно молодом возрасте (30–50 лет) при стаже работы 10 лет и более. Метаболизм половых гормонов предполагает преобразование в процессе ароматизации под влиянием фермента ароматазы мужского гормона тестостерона в эстрадиол, который отличается от тестостерона именно отсутствием одной метильной группы. Акрилонитрил способен присоединять метильную группу, переводя тестостерон в эстрадиол, одновременно превращаясь в метакрилонитрил. Эстрадиол в организме мужчины выполняет ряд важнейших функций, на-

пример, улучшение кислородного обмена, стимулирование обмена веществ, а в избыточных количествах гормон способен приводить к отложению жира по женскому типу, снижению либидо, эректильной дисфункции, гинекомастии, иными словами, формируя женский фенотип [12].

Наиболее чувствительными к действию токсиканта являются иммунная система человека и ряд связанных с ней систем, нарушения в функционировании которых вызывают развитие неврологических, пограничных психических расстройств, патологию сердечно-сосудистой системы, ЖКТ и печени [11].

Выявление тонких иммунных и метаболомных нарушений, в основе которых лежат полиморфные изменения кандидатных генов, использование новых диагностических технологий тестирования иммунно-эндокринного профиля, состояния генома и транскриптома, позволяет идентифицировать маркеры эффекта и чувствительности в условиях влияния вредных производственных факторов и их комбинаций, а также предсказывать риски развития производственно обусловленных [13].

В частности, иммуногенетическое тестирование позволяет выяснить, есть ли наследственная предрасположенность и вероятность её реализации в условиях экспозиции ряда вредных факторов производственной среды, в том числе акрилатов, формирование патогенетических сценариев, ассоциированных с нарушениями обмена веществ, репродуктивными нарушениями, иммуноопосредованными пролиферативными состояниями [14, 15].

Для выявления связей возникновения неблагоприятных эффектов в организме человека с воздействием химических производственных факторов актуально использование иммунологических и генетических маркеров [16, 17].

Представляется актуальным выявление ранних доклинических проявлений воздействия вредных химических (акрилонитрил) производственных факторов на состояние здоровья работников производства РТИ для задач обоснования эффективных методов профилактики, диагностики и лечения производственно обусловленных, профессиональных заболеваний.

Цель исследования – провести анализ особенностей иммунологических и генетических показателей у работников резинотехнического производства, подверженных длительной низкоуровневой аэрогенной экспозиции акрилонитрилом.

## Материалы и методы

Обследование работников производства РТИ (резинотехнических изделий) выполнено в соответствии с обязательным соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 года с дополнениями 1983 года [18].

<sup>1</sup> Указ Президента РФ от 31 декабря 2015 г. № 683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации».

Объектами исследования являлись производственная среда (воздух рабочей зоны) и биологические среды (кровь, выдыхаемый воздух) рабочих производства РТИ.

Критерии включения в группы исследования: работники производственно-профессиональных групп (мужчины), контактирующие в процессе выполнения работ с парами акрилонитрила (группа наблюдения,  $n = 50$ ), и работники, не занятые в технологическом процессе (группа сравнения,  $n = 35$ ), профессия, стаж работы, возраст от 22 до 55 лет, согласие на все этапы проводимого исследования. Основным первичным источником информации о заболеваемости обследуемых рабочих являлась медицинская карта.

Выполнены исследования образцов крови работающих по идентификации химических соединений на газовом хроматографе Agilent 7890A (USA) с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором (MCD) 5975C и капиллярной колонкой в режиме полного сканирования (SCAN). Для расшифровки результатов масс-спектрометрического анализа использованы библиотеки масс-спектральных данных NIST 08.L (около 300 000 масс-спектров), WILEY275.L (около 450 000 масс-спектров), PMW\_TOX2.L, идентификационная база загрязнителей природной среды (US EPA) Американского агентства защиты окружающей среды EPA.

По результатам оценки условий труда на рабочих местах в группе наблюдения класс условий труда по химическому фактору, согласно Руководству Р 2.2.2006-05, соответствует классу 3.1 и оценивается как «вредный». В группе сравнения условия труда соответствуют допустимому классу 2.

Для оценки загрязнения воздушной среды в помещениях производственных цехов акрилонитрилом выполнены лабораторно-инструментальные исследования с учётом технологических операций: подготовительный цех (резинотехника и вальцовка резиновых смесей), цех формовой техники (участок вулканизации и шероховки) и в помещении административного аппарата управления (бухгалтерия).

Отбор проб воздуха рабочей зоны и выдыхаемого воздуха работающих на производстве проводился на сорбционные трубки с последующей термодесорбцией и анализом методом капиллярной газовой хроматографии.

Оценка содержания акрилонитрила в пробах воздуха производственной среды выполнена в соответствии с ГН 2.2.5.1313-03<sup>2</sup>. Исследования образцов воздуха производственной среды и выдыхаемого воздуха на содержание акрилонитрила выполняли с использованием аппаратно-программного комплекса на базе газового хроматографа «Кристалл-5000» с термоионным детектированием и использованием капиллярной колонки с неподвижной жидкой фазой DB-624 длиной 30 м диаметром 0,32 мм, толщиной плёнки 1,8  $\mu\text{m}$ <sup>3</sup> [19].

При обследовании рабочих проводили определение акрилонитрила неинвазивным методом в выдыхаемом воздухе с отбором пробы в пластиковый пакет, концентрированием пробы на сорбционные трубки (сорбент – Tenax TA) и анализом методом капиллярной газовой хроматографии<sup>4</sup> [20, 21].

Выполнены исследования по установлению зависимостей между экспозицией акрилонитрила и его содержанием в выдыхаемом воздухе с оценкой достоверности различий полученных результатов с использованием *t*-критерия Стьюдента (сравнение показателей исследуемых выборок по абсолютным значениям признака) и *Z*-тест Фишера (сравнение показателей исследуемых выборок по долям признака). Различия являлись статистически значимыми при  $p \leq 0,05$  [22] и нормальном распределении совокупности дисперсий.

<sup>2</sup> ГН 2.2.5.1313-03 Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны.

<sup>3</sup> МУК 4.1.3038-12. Измерение массовой концентрации акрилонитрила в атмосферном воздухе методом капиллярной газовой хроматографии.

<sup>4</sup> Патент № 2473905 «Способ определения количественного содержания акрилонитрила в выдыхаемом воздухе методом газовой хроматографии» от 10.06.2012 г. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27.01.2013 г. Бюл. № 3.

Для проверки нормальности количественных данных использовали критерий согласия ( $\chi^2$ ) Пирсона, который позволил подтвердить гипотезу о нормальном законе распределения для всех количественных показателей [23].

Установление причинно-следственных связей уровня контаминации выдыхаемого воздуха акрилонитрилом ( $y$ ) и работающих в зависимости от содержания токсиканта в воздухе рабочей зоны ( $x_1$ ) и от стажа работы ( $x_2$ ) выполнено с использованием программно-математических приёмов обработки данных. Проверка адекватности моделей осуществлялась при помощи дисперсионного анализа с использованием критерия Фишера ( $F > 3,86$ ) с уровнем значимости 0,05 и коэффициента детерминации. Расчёт параметров моделей и проверка адекватности осуществлялись стандартной процедурой парного регрессионного анализа [24, 25].

При установлении адекватной модели, отражающей исследуемую зависимость, концентрация химического вещества в выдыхаемом воздухе принималась в качестве маркера экспозиции хронического воздействия. В рамках углублённого медицинского обследования выполнены клинико-лабораторные исследования: клинический осмотр, развёрнутый общий анализ крови, иммунологическое и генетическое диагностическое обследование, оценка гормонального статуса (стероидные гормоны) [26, 27].

Анализ содержания в плазме крови малонового диальдегида проводили фотометрическим методом на спектрофотометре СФ5300ПЭ (Россия). Исследование показателей гомеостаза осуществлялось в соответствии с инструкциями производителей реагентов. Фенотипирование лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson (BD), США) с использованием универсальной программы CellQuestPro. Определение популяций и субпопуляций CD-лимфоцитов (активированные Т-лимфоциты CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> абсолютные и относительные, активированные Т-лимфоциты CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> абсолютные и относительные) проводили методом мембранной иммунофлуоресценции с использованием панели меченых моноклональных антител (МКАТ) к мембранным CD-рецепторам (BD, Becton Dickinson (BD), США). Анализ популяций и субпопуляций лимфоцитов производили путём внесения МКАТ в цельную периферическую кровь.

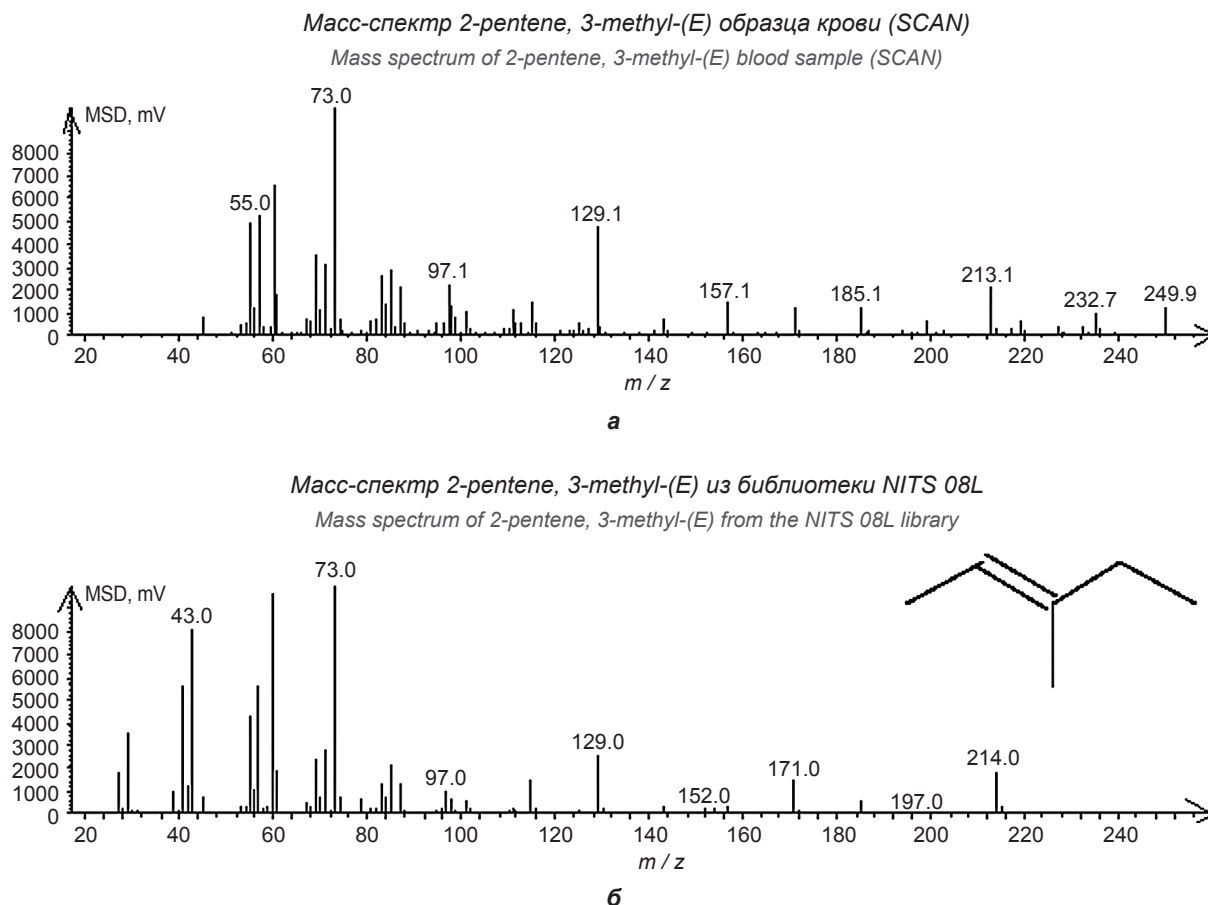
Уровни продукции цитокинов (VEGF), антигена ПСА в сыворотке крови определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе Elx808IU (США).

Гормоны коры надпочечников прогестерон, эстрадиол, а также кортизол определялись иммуноферментным методом на приборе Infinite F50 Tecan (Австрия) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Анализ генетического полиморфизма кандидатного гена PPARGC1A Gly482Ser rs8192678 производился согласно МР 4.2.00.75-13 «Перечень маркеров генного полиморфизма, отвечающих за особенности мутагенной активности техногенных химических факторов». ДНК получали из цельной крови сорбентным методом при помощи наборов Ампли-Прайм ДНК-сорбВ Форма 2, вариант 100, производства ООО «НекстБио» (Москва, Россия). После выделения ДНК использовали для постановки полимеразной цепной реакции с применением наборов реагентов для определения полиморфизма генов компании Синтол (Москва) на многоканальном термоциклере BioRAD CFX96 (Сингапур) в режиме реального времени с последующей детекцией продуктов реакции в специализированной программе TaqMAN с идентификацией контрольных маркеров (нормальная и мутантная гомозигота, гетерозигота).

Иммунологические показатели, показатели обмена и эндокринной регуляции были оценены при помощи основных параметров описательной статистики:  $X$  – среднее,  $D$  – дисперсия,  $SD$  – стандартное отклонение,  $SE$  – стандартная ошибка,  $W$ -критерий Шапиро – Уилка. Для парных сравнений, имеющих нормальное распределение, использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок.





**Рис. 1.** Масс-хроматограмма образца крови работника основного производства РТИ (а) 2-pentene, 3-methyl-(E), в сравнении с библиотечным масс-спектром: характеристические ионы 2-pentene, 3-methyl-(E): основной  $m/z$  73, подтверждающие  $m/z$  55 и  $m/z$  129 (б).

**Fig. 1.** Mass chromatogram of a blood sample of a worker of the main production of RTI (a) 2-pentene, 3-methyl-(E), in comparison with the library mass spectrum (б); (characteristic ions 2-pentene, 3-methyl-(E): basic  $m/z$  73, confirming  $m/z$  55 and  $m/z$  129.

Частоты всех генотипов по всем исследуемым генам-кандидатам для исследуемых групп были оценены на соответствие закону равновесия Харди – Вайнберга (HWE – Hardy Weinberg Equilibrium) для дальнейшей их оценки при помощи мультипликативной и общей моделей наследования.

Анализ результатов исследований и оценку параметров моделей выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и специальных программных продуктов, сопряжённых с приложениями MS Office.

## Результаты

Проведённые исследования воздуха рабочей зоны на предприятии показали, что диапазон концентраций акрилонитрила в воздухе производственной среды изменялся от 0,007 до 0,015 мг/м<sup>3</sup> (ПДК<sub>с.с.</sub> = 0,5 мг/м<sup>3</sup>). Вместе с тем концентрации акрилонитрила в воздухе производственной среды на рабочих местах были повышены относительно воздуха помещений административного аппарата в 2–3 раза.

Аэрогенное воздействие акрилонитрила на работников производства РТИ подтверждено идентификацией химических соединений, обнаруженных в образце крови рабочих основных профессий. В крови работающих обнаружены фрагменты акрилонитрила (2-pentene), образованные при электронной ионизации молекулы анализируемого вещества. Пример хроматограммы 2-pentene, 3-methyl-(E), обнаруженного в образце крови работника основного производства РТИ, представлен на рис. 1.

## Обсуждение

Так, акрилонитрил в организме отщепляет ионы CN<sup>-</sup>, которые далее претерпевают метаболические превращения (поэтому в крови определяются метаболиты, а не само вещество); в неизменном виде акрилонитрил выделяется через кожные покровы, с выдыхаемым воздухом и мочой. Наличие в образце крови вещества 2-pentene, 3-methyl-(E) позволяет предположить присутствие в крови работников группы наблюдения следовых количеств акрилонитрила (фрагмент акрилонитрила (2-pentene) – химическая формула 2-pentenitrile).

В процессе исследований выполнена сравнительная оценка содержания акрилонитрила в выдыхаемом воздухе работников производственно-профессиональных групп и работников, не занятых в технологическом процессе [28]. По результатам исследований установлено, что среднegrupповые концентрации акрилонитрила в выдыхаемом воздухе рабочих производственно-профессиональных групп определялись в концентрациях  $0,0012 \pm 0,00097$  мг/м<sup>3</sup>, что достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в крови работников ( $0,00022 \pm 0,00006$  мг/м<sup>3</sup>), не занятых в технологическом процессе, в 5,5 раза.

Различие концентраций акрилонитрила в выдыхаемом воздухе работающих основных профессий в зависимости от стажа было параметризовано и оценено с помощью моделей, описывающих причинно-следственные связи уровня контаминации выдыхаемого воздуха работающих в отрасли и находившихся в контакте с вредными производственными факторами от 1 года до 20 лет и более.

Таблица 1 / Table 1

**Параметры зависимости «стаж работы – содержание акрилонитрила в выдыхаемом воздухе»****Parameters of the relationship "work experience – the content of acrylonitrile in the exhaled air"**

Модель Model	Параметры модели Model parameters		Критерий Фишера Fisher's criterion <i>F</i>	Достоверность модели Model reliability <i>p</i>	Коэффициент детерминации Determination coefficient <i>R</i> <sup>2</sup>
	<i>b</i> <sub>0</sub>	<i>b</i> <sub>1</sub>			
Модель / Model	0.00046	0.00027	127.147	0.000	0.882

Изучение содержания акрилонитрила в выдыхаемом воздухе работающих в зависимости от стажа (диапазон обнаруженных концентраций 0,0001–0,0084 мг/дм<sup>3</sup>) позволило установить значимую прямо пропорциональную зависимость. Параметры и модели, описывающие зависимости, представлены в табл. 1 и на рис. 2.

В процессе моделирования выявлена статистически значимая линейная зависимость концентрации акрилонитрила, обнаруженного в выдыхаемом воздухе работников основных профессий, от стажа работы (см. рис. 2), описываемая уравнением вида:  $y = 0,00046 + 0,00027x$ . На основании анализа полученных зависимостей можно сделать вывод, что скорость контаминации выдыхаемого воздуха акрилонитрилом работников группы наблюдения пропорциональна стажу работы и имеет линейную зависимость (см. табл. 1, рис. 2).

Одним из важных направлений современной медицины является неинвазивная диагностика бронхолегочных, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных и других заболеваний [29]. Через лёгкие выделяются летучие химические соединения, образующиеся в ходе реакций обмена, происходящих как в лёгочной ткани, так и во всём организме человека. По изменению количества и соотношения выделяемых при дыхании веществ можно делать выводы об изменениях обмена веществ и наличии болезни. При некоторых нозологических формах анализ выдыхаемого воздуха позволяет выявить патологию на той стадии развития, когда другие методы диагностики малочувствительны, неспецифичны и неинформативны [30]. Например, обнаружение алканов и монометилированных алканов в выдыхаемом воздухе позволяет диагностировать рак лёгких на ранних стадиях (Gordon и соавт., 1985), в то время как стандартные скрининг-исследования при

опухоли лёгких (рентгенография и цитология мокроты) ещё не информативны [31]. Исследование выдыхаемого воздуха представляет собой новое перспективное направление современных научных исследований.

Оценка состояния нарушений гомеостаза крови у работников отрасли в условиях профессиональной экспозиционной нагрузки акрилонитрилом показала, что содержание малонового диальдегида плазмы в группе наблюдения значимо превышало верхнюю границу нормы (в 1,4 раза;  $p < 0,05$ ), а также достоверно различалось с группой сравнения (выше в 1,4 раза;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о лёгкой степени эндогенной интоксикации организма.

В результате выполненных исследований установлена достоверная причинно-следственная связь между воздействием изучаемого фактора и ответом в виде повышения содержания малонового диальдегида плазмы крови ( $OR = 9,75$ ;  $DI = 2,12–44,95$ ) (табл. 2).

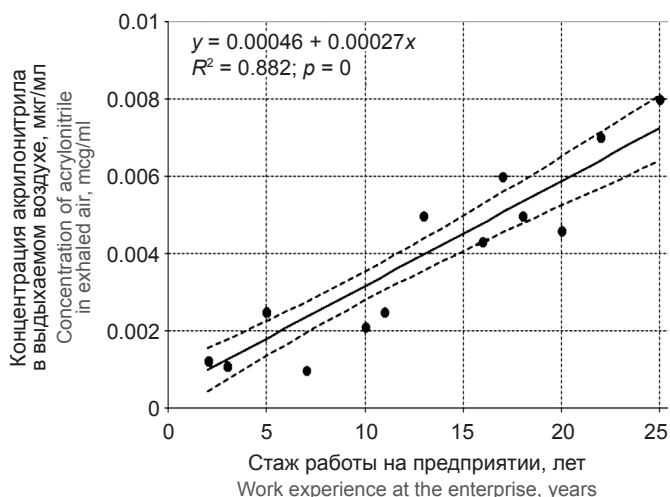
Риск возникновения нарушений в виде повышенного содержания малонового диальдегида плазмы крови в группе наблюдения в 1,58 раза выше, чем в группе сравнения.

В условиях представленной ситуации дополнительное число работников с повышенным содержанием малонового диальдегида плазмы крови в следующем году может увеличиться на 6 человек группы наблюдения.

Таблица 2 / Table 2

**Статистическая значимость связи между воздействием изучаемого фактора (акрилонитрил) и повышением содержания малонового диальдегида плазмы крови****Statistical significance of the relationship between the effect of the studied factor (acrylonitrile) and an increase in the content of malondialdehyde in blood plasma**

Исследуемый фактор The investigated factor	Группа исследования Study group <i>n</i> = 29	Группа сравнения Comparison group <i>n</i> = 17
Показатель Index	(+)	(+)
Частота Rate	26	8
Отношение частот Rate Ratio	3.25	–
Разница частот Rate difference	18	–
Риск Risk	0.592	0.38
Отношение рисков Risk ratio	1.58	–
Разница рисков Risk difference	0.217	–
Отношение шансов ( <i>OR</i> ) Odds Ratio ( <i>OR</i> )	9.75 (2.12–44.95)	–
Дополнительные случаи Additional cases	6.28	–



**Рис. 2.** Модель линейной зависимости «стаж работы – содержание акрилонитрила в выдыхаемом воздухе работника основного производства РТИ» (группа наблюдения).

**Fig. 2.** Model of the linear relationship "work experience – the content of acrylonitrile in the exhaled air of an employee of the main production of rubber goods" (observation group).

Таблица 3 / Table 3

## Особенности маркеров обмена веществ, иммунных и гормональных показателей у мужчин производства РТИ

## Features of markers of metabolism, immune and hormonal indices in men produced by rubber goods

Показатель Index	Референтный диапазон Reference range	Группа наблюдения Observation group	Группа сравнения Comparison group	p-уровень значимости различий p-level of significance of differences	
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см <sup>3</sup>	Plasma malondialdehyde, μmol/cm <sup>3</sup>	1.8–2.5	3.59 ± 0.28*	2.61 ± 0.29	0.000
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> -лимфоциты, абс., 10 <sup>9</sup> /л	CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> -lymphocytes, abs., 10 <sup>9</sup> /l	0.19–0.56	0.186 ± 0.120	0.50 ± 0.12	0.001
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> -лимфоциты, отн., %	CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> -lymphocytes, rel., %	13–24	10.20 ± 6.04	22.62 ± 5.80	0.004
Процент фагоцитоза, %	Percentage of phagocytosis, %	35–60	55.89 ± 4.61	55.47 ± 6.26	0.909
Фагоцитарное число, у.е.	Phagocytic number, conl. units	0.8–1.2	1.21 ± 0.13	1.09 ± 0.18	0.285
Фагоцитарный индекс, у.е.	Phagocytic index, conl. units	1.5–2	2.16 ± 0.11*	1.95 ± 0.15	0.030
17-ОН-прогестерон, нг/мл	17-OH-progesterone, ng/ml	0.2–1.4 (м (m))	1.83 ± 0.80*	0.58 ± 0.30	0.006
VEGF, пг/мл	VEGF, pg/ml	10–700	125.84 ± 34.6	82.42 ± 24.6	0.043
Антитела к фосфатидилсерину, единиц/мл	Antibodies to phosphatidylserine, units/ml	0–12	2.23 ± 0.19	1.90 ± 0.27	0.045
Кортизол, нмоль/см <sup>3</sup>	Cortisol, nmol/cm <sup>3</sup>	140–600	379.8 ± 56.84	238.4 ± 46.78	0.000
ПСА, нг/мл	PSA, ng/ml	0–3.9	0.827 ± 0.23	0.52 ± 0.12	0.020
Эстрадиол, пг/см <sup>3</sup>	Estradiol, pg/cm <sup>3</sup>	7.6–42.6 (м (m))	85.98 ± 36.7*	33.80 ± 35.2	0.026

Примечание. \* – значимые различия с нормой ( $p < 0,05$ ).

Note. \* – significant differences with the norm ( $p < 0.05$ ).

По результатам проведенного изучения особенностей иммунного статуса работников производства резиновых изделий установлено значимое снижение абсолютного и относительного количества активированных Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> в группе наблюдения относительно границ нормы (на 2 и 27% соответственно), а также группы сравнения (в 2,6 и 2,2 раза соответственно) ( $p < 0,05$ ). Повышение уровня фагоцитарной активности в группе наблюдения относительно границ нормы составило 8% и относительно группы сравнения 11% ( $p < 0,05$ ). Установлен достоверно избыточный уровень антител к фосфатидилсерину в группе наблюдения по отношению к группе сравнения (17%). Выявлена достоверно избыточная экспрессия васкуло-эндотелиального фактора роста VEGF в группе наблюдения относительно группы сравнения в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Экспрес-

сия онкомаркера мужской репродуктивной сферы – ПСА имела значимые различия между группами (выше в группе наблюдения в 1,6 раза) ( $p < 0,05$ ).

Результаты изучения отдельных показателей мужского репродуктивного здоровья работников позволили выявить значимые межгрупповые различия ( $p < 0,05$ ) особенностей гормонального статуса (стероидные гормоны) в обследуемых группах. Так, содержание прогестерона в группе наблюдения превышало аналогичные показатели группы сравнения в 3,2 раза, эстрадиола – в 2,5 раза, кортизола – в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ). Результаты изучения особенностей маркеров обмена веществ, иммунных и гормональных показателей у мужчин, работающих в отрасли, представлены в табл. 3.

Изучение полиморфности гена коактиватора 1-альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом гамма, участвующего в дифференцировке клеток, метаболизме мышечных тканей и в обмене жиров и углеводов, позволило выявить значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов гена *PPARGC1A* Gly482Ser rs8192678. Группа мужчин, избыточно загрязненных акрилонитрилом, характеризовалась наличием А/А гомозиготного генотипа, большей частотой распространения гетерозиготного генотипа G/A (в 1,2 раза чаще), А-аллеля (в 2,3 раза чаще) по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Примененная мультипликативная модель наследования для аллелей позволила установить, что А-аллель выступает в качестве фактора, увеличивающего вероятность развития нежелательных событий. Общая модель наследования также значимо отличала группы при сравнении частот генотипов, но из-за отсутствия в группе сравнения вариантного генотипа А/А гена *PPARGC1A* Gly482Ser rs8192678 не позволила оценить влияние генотипа на вероятность развития нежелательных событий. Не исключается участие генотипа G/A гена *PPARGC1A* Gly482Ser rs8192678 в формировании нарушений здоровья в группе мужчин, избыточно загрязненных акрилонитрилом ( $OR = 1,44$ ;  $CI: 0,38–5,45$ ). Результаты исследования представлены в табл. 4.

Таким образом, комплексный системный анализ результатов, выполненных современных инструментальных химико-аналитических и медико-биологических исследований, математического моделирования причинно-следственных связей с соблюдением обязательных условий обоснования

Таблица 4 / Table 4

Полиморфность гена активатора пероксисом *PPARGC1A* Gly482Ser rs8192678 с использованием мультипликативной и общей моделей наследованияPolymorphism of the peroxisome activator gene *PPARGC1A* Gly482Ser rs8192678 using a multiplicative and general inheritance model

Показатель Index	Группа наблюдения, % Observation group, %	Группа сравнения, % Comparison group, %	$\chi^2$	$p$	$OR$	$CI$
Генотип: Genotype:						
G/G	37	64	4.24	0.04	0.33	0.09–1.25
G/A	44	36	4.24	0.04	1.44	0.38–5.45
A/A	19	0	4.24	0.04	–	–
Аллель: Allele:						
G	59	82	4.37	0.04	0.32	0.11–0.96
A	41	18	4.37	0.04	3.16	1.01–9.72

биомаркера (акрилонитрила) негативных эффектов позволил установить индикативные показатели развития нарушений здоровья (заболеваний) при установленных уровнях экспозиционной нагрузки работников РТИ.

По результатам проведённого иммунологического и генетического обследования работающих мужчин — машинистов резиномесителя и вальцовщиков резиновых смесей в условиях воздействия вредных факторов производственной среды (химический фактор — акрилонитрил) выявлены существенные нарушения клеточного звена иммунитета, отвечающие за процедуру клеточной гибели, которые характеризовались угнетением Т-клеточных рецепторов CD25<sup>+</sup>, дисбалансом транскрипционных факторов апоптоза, снижением факторов врождённого клеточного иммунитета (фагоцитоз), достоверные по отношению к уровню показателей группы сравнения. Уровень стероидных гормонов в обследуемых группах выявил значимые межгрупповые различия ( $p < 0,05$ ). Содержание связанных между собой патогенетически гормонов надпочечников прогестерона, эстрадиола, кортизола в группе наблюдения достоверно превышало аналогичные показатели группы сравнения в 3,2; в 2,5; в 1,6 раза соответственно ( $p < 0,05$ ).

Рядом исследователей при изучении репродуктивного здоровья мужчин-работников, занятых добычей руд цветных металлов подземным способом, установлено, что особый интерес представляет оценка воздействия гормоноподобных ксенобиотиков, обладающих эстрогенным и антиандрогенным действием, так называемых эндокринных разрушителей [32]. Акрилонитрил как биомодификатор способен перестроить мужские половые гормоны в женские, что ведёт к отложению жира по женскому типу, снижению либидо, эректильной дисфункции, гинекомастии, иными словами, к феминизации мужского организма. Результаты анализа полиморфизма генов выявили особенности распространённости минорных аллелей и генотипов гена, ответственного за обезвреживание токсичных веществ (ген *PPARGC1A* Gly482Ser rs8192678), играющего существенную роль в регуляции клеточной дифференцировки, развития и обмена веществ, полиморфизм которого способствует формированию сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, онкологии. Участие генетических модификаций в формировании нарушений в репродуктивной сфере под влиянием эндокринных разрушителей подтверждается исследованием группы авторов в отношении полиморфности гена серотонинового рецептора *HTR2A* rs7997012, гетерозиготный генотип которого ассоциирован с особенностями развития репродуктивных нарушений в условиях избыточной контаминации эстроген-замещающим фактором — фенолом [33]. Показатели иммунной регуляции (CD25<sup>+</sup>, *baх*, *bcl-2*), а также варианты аллель и генотипы кандидатного гена (ген *PPARGC1A* Gly482Ser rs8192678) рекомендуется использовать в качестве маркеров эффекта и чувствительности при оценке риска здоровью при воздействии вредных производственных химических факторов (акрилонитрил).

В рамках проведённого обследования работников производства РТИ в условиях ПМО установлено, что применение на практике предложенной диагностической системы

маркеров экспозиции, эффекта и чувствительности является эффективным методическим приёмом выявления донозологических состояний, ранних стадий патологических изменений, позволяющих оценить дезадаптационные процессы в организме, не выявляемые традиционными медицинскими обследованиями.

## Заключение

1. По результатам проведённых химико-аналитических исследований было выявлено присутствие акрилонитрила в атмосферном воздухе рабочей зоны, концентрация которого изменялась в пределах ПДКр.з., но для условий рабочей зоны работников группы наблюдения она была выше в 2–3 раза, чем для условий работы группы сравнения. На основании выполненных исследований качества воздуха рабочей зоны и биосред (выдыхаемый воздух) работников РТ-производства (класс условий труда 3.1) выполнено моделирование в системе «стаж работы — содержание акрилонитрила в выдыхаемом воздухе», по результатам которого установлено, что при увеличении концентрации акрилонитрила в воздухе рабочей зоны происходит увеличение концентрации акрилонитрила в выдыхаемом воздухе.

2. Установлены особенности иммунной и метаболомной регуляции в группе работников, подверженных хроническому воздействию концентраций акрилонитрила в воздухе рабочей зоны (группа наблюдения), характеризующиеся повышением малонового альдегида, снижением абсолютного и относительного уровня экспрессии активированных лимфоцитов (CD25<sup>+</sup>), повышением уровня экспрессии прогестерона и эстрадиола относительно верхней границы нормы и показателей группы сравнения в 1,3–3,2 раза ( $p < 0,05$ ). Проведённая оценка риска возникновения нарушений в условиях воздействия изучаемого фактора (акрилонитрила) позволила установить достоверные изменения в показателях антиоксидантной защиты в виде повышенного содержания малонового диальдегида плазмы в крови в группе наблюдения в 1,58 раза выше, чем в группе сравнения ( $OR = 9,75$ ;  $DI = 2,12–44,95$ ). В условиях представленной ситуации дополнительное число людей с повышенным содержанием малонового диальдегида в плазме в крови в следующем году может составить 6 человек.

3. По результатам генетического исследования полиморфности кандидатных генов установлено значимое различие в распределении частот А-аллеля (выше в наблюдении в 2,3 раза) и АА дикого генотипа (отсутствует в группе сравнения) гена *PPARGC1A* Gly482Ser rs8192678 ( $p < 0,05$ ), при этом А-аллель выступает как фактор, увеличивающий вероятность развития нежелательных событий (патология сердечно-сосудистой системы и онкология).

4. Разработана и предложена диагностическая система маркеров эффекта (CD25<sup>+</sup>, эстрадиол, прогестерон, малоновый диальдегид) и чувствительности (ген пероксисом *PPARGC1A* Gly482Ser rs8192678) для выявления ранних нарушений здоровья у работников резино-технического производства в условиях длительной низкоуровневой экспозиции акрилонитрилом.

## Литература

(п.п. 9, 15, 30, 31 см. References)

1. Рахманин Ю.А. *Итоги и перспективы научных исследований по проблеме экологии человека и гигиены окружающей среды*. М.: 2011.
2. Иванов С.В. Химический комплекс России: состояние и пути обеспечения устойчивого экономического развития. *Химическая промышленность*. 2006; (9): 18–21.
3. ВОЗ. *Акрилонитрил. Гигиенические критерии состояния окружающей среды*. Женева; 1987.
4. Шустов В.Я., Кузнецов П.П. *Акрилонитрил: токсические свойства, гигиеническая оценка*. М.: Медицина; 1984.
5. Онищенко Г.Г. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость работников Российской Федерации. *Гигиена и санитария*. 2009; 88(3): 66–71.
6. Стародубов В.И. Сохранение здоровья работающего населения — одна из важнейших задач здравоохранения. *Медицина труда и промышленная экология*. 2005; (1): 1–7.
7. Артемов А.В., Брыкин А.В., Иванов М.Н., Шеляков О.В., Шумлев В.А. Анализ стратегии развития нефтехимии до 2015 года. *Российский химический журнал*. 2008; 52(4): 4–14.
8. Турусов В.С. *Канцерогенные вещества: Справочник*. М.: Медицина; 1987.
10. Валеева О.В., Каримова Л.К. Особенности состояния здоровья работников химического производства. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2015; 59(5): 45–8.



11. Мешакова Н.М., Дьякович М.П., Шаяхметов С.Ф., Сорокина Е.В. Динамика нарушений здоровья у работников современных химических производств. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012; (2–2): 87–91.
12. Камиллов Р.Ф., Яппаров Р.Н., Самсонов В.М., Шакирова Д.Ф. Состояние здоровья работников производства резиновых и резинотехнических изделий нефтехимической промышленности. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2009; 4(5): 10–7.
13. Долгих О.В., Кривцов А.В., Горшкова К.Г., Ланин Д.В., Бубнова О.А., Дианова Д.Г. и соавт. Генетические и иммунологические маркеры чувствительности и эффекта у работников калийного производства в условиях комбинированного воздействия факторов риска. *Анализ риска здоровью*. 2014; (3): 71–6.
14. Старкова К.Г., Долгих О.В., Кривцов А.В., Бубнова О.А., Хорошавин В.А. Иммуные и генетические маркеры выявляемые у женщин, работающих на производстве резинотехнических изделий. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; (12): 10–3.
16. Кузьмина Л.П. Биохимические и молекулярно-генетические механизмы развития профессиональных заболеваний бронхолегочной системы. *Медицина труда*. 2003; (6): 10–3.
17. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кравченко Н.Ю. Роль молекулярно-генетических исследований в диагностике и профилактике развития профессиональных заболеваний органов дыхания. *Пульмонология*. 2017; 27(2): 198–205. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-198-205>
18. Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике*. М.: МЕДпресс-информ; 2004.
19. Павлюк Т.С., Ануфриев М.А., Понаморева О.Н. Сорбционные трубки Tenax-ТА как эффективный инструмент при выполнении анализа воздушной среды методом газовой хроматографии. *Известия Тульского государственного университета. Естественные науки*. 2016; (4): 75–83.
20. Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Попова Н.А., Мальцева О.А. Разработка и валидация газохроматографического метода определения органического цианида (акрилонитрил) в выдыхаемом воздухе. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(3): 111–6.
21. Кузнецов В.И., Тараканов С.А., Рыжаков Н.И., Коган В.Т., Козленок А.В., Рассадина А.А. Метод высокочувствительной неинвазивной диагностики функций состояния организма. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013; (1): 95.
22. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика; 1998.
23. Четыркин Е.М. *Статистические методы прогнозирования*. М.: Статистика; 1977.
24. Карпищенко А.И., ред. *Медицинские лабораторные технологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
25. Валеева Э.Т., Бакиров А.Б., Капцов В.А., Каримова Л.К., Гимаева З.Ф., Галимова Р.Р. Профессиональные риски здоровью работников химического комплекса. *Анализ риска здоровью*. 2016; (3): 88–97.
26. Цинкер М.Ю., Кирьянов Д.А., Клейн С.В. Статистическое моделирование для оценки влияния факторов среды обитания на индикаторные показатели здоровья населения Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2013; 248(11): 10–3.
27. Отравление акрилонитрилом и его лечение. Доступно: [https://meduniver.com/Medical/toksikologia/otравlenie\\_akrilonitrilom.html](https://meduniver.com/Medical/toksikologia/otравlenie_akrilonitrilom.html)
28. Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Попова Н.А., Мальцева О.А. Оценка уровня контаминации выдыхаемого воздуха и крови работников резинотехнического производства в условиях профессиональной экспозиции акрилонитрилом. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016; (8): 37–42.
29. Щербаклова Н.В., Начаров П.В., Янов Ю.К. Анализ газового состава выдыхаемого воздуха в диагностике заболеваний. *Российская отоларингология*. 2005; 17(4): 126–32.
32. Павлов В.Н., Терегулов Б.Ф. Репродуктивное здоровье мужчин-работников в условиях воздействия неблагоприятных факторов производственной и окружающей среды. *Медицина труда и экология человека*. 2015; (4): 182–8.
33. Казакова О.А., Долгих О.В., Синицына О.О. Иммуный и генетический статус женщин с нарушениями репродуктивной сферы при контаминации биосред фенолами. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(1): 90–6. <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-90-96>

## References

1. Rakhmanin Yu.A. *Results and Prospects of Scientific Research on Human Ecology and Environmental Hygiene [Itogi i perspektivy nauchnykh issledovaniy po probleme ekologii cheloveka i gigeny okruzhayushchey sredy]*. Moscow; 2011. (in Russian)
2. Ivanov S.V. Chemical industry in Russia: the current state and ways to provide sustainable economic development. *Khimicheskaya promyshlennost'*. 2006; (9): 18–21. (in Russian)
3. WHO. Acrylonitrile. Hygienic criteria of the environmental situation. Geneva; 1987.
4. Shustov V.Ya., Kuznetsov P.P. *Acrylonitrile: Toxic Properties, Hygienic Assessment [Akrilonitril: toksicheskie svoystva, gigenicheskaya otsenka]*. Moscow: Meditsina; 1984. (in Russian)
5. Onishchenko G.G. Working conditions and occupational morbidity in the Russian Federation. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2009; 88(3): 66–71. (in Russian)
6. Starodubov V.I. Health preservation for workers is one of the most important objectives of health services. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2005; (1): 1–7. (in Russian)
7. Artemov A.V., Brykin A.V., Ivanov M.N., Shelyakov O.V., Shumlev V.A. Analysis of development strategy of petrochemical industry till 2015. *Rossiyskiy khimicheskij zhurnal*. 2008; 52(4): 4–14. (in Russian)
8. Turusov V.S. *Carcinogens: Reference Book [Kantserogennyye veshchestva: Spravochnik]*. Moscow: Meditsina; 1987. (in Russian)
9. Kopecký J., Zachardová D., Gut I. New findings on acrylonitrile metabolism. *Czech. Med.* 1980; 3(4): 295–301.
10. Valeeva O.V., Karimova L.K. The characteristics of health conditions of workers of chemical industry. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2015; 59(5): 45–8. (in Russian)
11. Meshchakova N.M., Dyakovich M.P., Shayakhmetov S.F., Sorokina E.V. Dynamics of health disorders in employees of modern chemical enterprises. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012; (2–2): 87–91. (in Russian)
12. Kamilov R.F., Yapparov R.N., Samsonov V.M., Shakirova D.F. Health state of workers in petrochemical enterprise. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2009; 4(5): 10–7. (in Russian)
13. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Gorshkova K.G., Lanin D.V., Bubnova O.A., Dianova D.G., et al. Genetic and immunological markers of sensitivity and effect in workers of potassium industries exposed to production risk factors. *Analiz riska zdorov'yu*. 2014; (3): 71–6. (in Russian)
14. Starkova K.G., Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Bubnova O.A., Khoroshavin V.A. Immune and genetic markers revealed in women working in technical rubber goods production. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; (12): 10–3. (in Russian)
15. Dolgikh O., Zaitseva N., Dianova D., Krivtsov A. Molecular markers of apoptosis in industrial workers. *Int. J. Exp. Clin. Pathophysiol. Drug Res.* 2011; 25(3): 523–4.
16. Kuzmina L.P. Biochemical and molecular genetic mechanisms underlying occupational respiratory diseases. *Meditsina truda*. 2003; (6): 10–3. (in Russian)
17. Vasil'eva O.S., Kuzmina L.P., Kravchenko N.Yu. A role of molecular analysis for diagnosis and prevention of occupational lung diseases. *Pul'monologiya*. 2017; 27(2): 198–205. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-198-205> (in Russian)
18. Kamysnikov V.S. *The Reference Book on Clinical and Biochemical Research and Laboratory Diagnostics [Spravochnik po kliniko-biokhimi-*
19. Pavlyuk T.S., Anufriev M.A., Ponomareva O.N. The sorption tubes Tenax-ТА as an effective instrument for environment air analyzes by gas chromatography. *Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Estestvennye nauki*. 2016; (4): 75–83. (in Russian)
20. Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Popova N.A., Mal'tseva O.A. Development and validation of a gas chromatographic method for the determination of organic cyanide (acrylonitrile) in exhaled air. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2015; 94(3): 111–6. (in Russian)
21. Kuznetsov V.I., Tarakanov S.A., Ryzhakov N.I., Kogan V.T., Kozlenok A.V., Rassadina A.A. Method of highly sensitive non-invasive diagnostics of functional states of organism. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2013; (1): 95. (in Russian)
22. Glants S. *Medical Biological Statistics [Mediko-biologicheskaya statistika]*. Moscow: Praktika; 1998. (in Russian)
23. Chetyrkin E.M. *Statistic Predictive Procedures [Statisticheskie metody prognozirovaniya]*. Moscow: Statistika; 1977. (in Russian)
24. Karpishchenko A.I., ed. *Medical Laboratory Technologies. [Meditsinskie laboratornye tekhnologii]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
25. Valeeva E.T., Bakirov A.B., Kaptsov V.A., Karimova L.K., Gimaeva Z.F., Galimova R.R. Occupational health risks for workers employed at chemical industry enterprises. *Analiz riska zdorov'yu*. 2016; (3): 88–97. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2016.3.10> (in Russian)
26. Tsinker M.Yu., Kir'yanov D.A., Kley S.V. Application of statistical modelling for the assessment of environment influence on the population health in Russian Federation. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2013; 248(11): 10–3. (in Russian)
27. Acrylonitrile poisoning and treatment. Available at: [https://meduniver.com/Medical/toksikologia/otравlenie\\_akrilonitrilom.html](https://meduniver.com/Medical/toksikologia/otравlenie_akrilonitrilom.html) (in Russian)
28. Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Popova N.A., Mal'tseva O.A. Evaluation of contamination levels of serum and expired air of mechanical rubber production workers exposed to acrylonitrile at work. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2016; (8): 37–42. (in Russian)
29. Shcherbakova N.V., Nacharov P.V., Yanov Yu.K. Analysis of the gas composition of exhaled air in the diagnosis of diseases. *Rossiyskaya otolarinologiya*. 2005; 17(4): 126–32. (in Russian)
30. Poli D., Carbognani P., Corradi M., Goldoni M., Acampa O., Balbi B., et al. Exhaled volatile organic compounds in patients with non-small cell lung cancer: cross sectional and nested short-term follow-up study. *Respir. Res.* 2005; 6(1): 71. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-71>
31. Humphrey L.L., Teutsch S., Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140(9): 740–53. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-9-200405040-00015>
32. Pavlov V.N., Terregulov B.F. Reproductive health of male workers exposed to hazardous work-related and environmental factors. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2015; (4): 182–8. (in Russian)
33. Kazakova O.A., Dolgikh O.V., Sinitsyna O.O. Immune and genetic status of women with reproductive disorders in the conditions of exposed contamination of biological media with phenols. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99(1): 90–6. <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-90-96> (in Russian)