

УДК 613.6

ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ГЕПАТОБИЛИАРНУЮ СИСТЕМУ РАБОТНИКОВ НЕФТЕХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кудояров Э. Р.¹, Галимова Р. Р.^{1,2}, Бакиров А. Б.^{1,2,3}

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Уфа, Россия

³Академия наук Республики Башкортостан, Уфа, Россия

Химический фактор занимает ведущее значение в условиях труда работников в нефтехимическом производстве. В статье рассматриваются пути нарушения функционирования гепатобилиарной системы и приводится информация по гепатотропному действию химических веществ, встречающихся на нефтехимических производствах. Несмотря на предпринимаемые меры по снижению концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны вероятность опасного воздействия химических веществ на работников сохраняется.

Ключевые слова: химический фактор, токсическое повреждение печени, нефтехимическое производство, вредные условия труда, работник, здоровье.

Для цитирования: Кудояров Э.Р., Галимова Р.Р., Бакиров А.Б. Условия труда и токсическое повреждение печени в нефтехимическом производстве (обзор литературы). Медицина труда и экология человека. 2023;2:6-19.

Для корреспонденции: Кудояров Эльдар Ренатович, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных. E-mail: e.kudoyarov@yandex.ru

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10201>

FEATURES OF THE IMPACT OF HARMFUL CHEMICAL SUBSTANCES ON THE HEPATOBILIARY SYSTEM OF WORKERS IN PETROCHEMICAL INDUSTRIES (LITERATURE REVIEW)

Kudoyarov E.R.¹, Galimova R.R.^{1,2}, Bakirov A.B.^{1,2}

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia

²Bashkirian State Medical University, Ufa, Russia

³ Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

The chemical factor ranks first in the working conditions of workers in the petrochemical industry. The article discusses ways of the dysfunctioning of the hepatobiliary system and provides information on the hepatotropic effect of chemicals found in petrochemical industries. Despite the

measures taken to reduce the concentration of harmful substances in the air of the working area, the probability of hazardous chemical exposure for workers persists.

Keywords: *chemical factor, toxic damage of the liver, petrochemical production, hazardous working conditions, worker, health.*

For citation: *Kudoyarov E.R., Galimova R.R., Bakirov A.B. Working conditions and liver toxic damage in the petrochemical production (literature review). Occupational Health and Human Ecology. 2023; 2:6-19.*

Correspondence: *Eldar R. Kudoyarov, Junior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals. E-mail: e.kudoyarov@yandex.ru*

Financing: *The study had no financial support.*

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

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10201>

В современных нефтехимических производствах сформированы замкнутые, непрерывные технологические процессы, которые обеспечивают низкие уровни воздействия производственных факторов. Ведущим вредным фактором условий труда работников нефтехимических и химических предприятий является химический, представленный комплексом токсичных веществ. Воздух рабочей зоны в нефтехимических предприятиях подвергается загрязнению химическими веществами всех классов опасности, которые как правило образуют комбинации из 2 и более соединений. Химический фактор на современных нефтехимических предприятиях имеет сложный характер воздействия с интермиттирующим характером поступления в воздух рабочей зоны [1, 2].

Концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны на нефтехимических предприятиях раньше значительно превышали нормативные пределы, что объяснялось наличием потерь в соединениях оборудования, проведением работ с нарушенной герметичностью установок, низкой степенью автоматического управления и контроля технологических процессов на производстве [3]. На работников также оказывали сильное влияние промышленный шум, неблагоприятный микроклимат, тяжесть и напряженность труда при выполнении работ на открытых площадках и в замкнутых пространствах вблизи источников тепла [4]. Неблагоприятные условия труда в итоге приводили к профессиональным хроническим отравлениям работников в виде нарушений функционирования печени, центральной нервной системы и крови. Наблюдаемые патологические изменения состояния здоровья работников носили неспецифический характер и затрагивали различные функциональные системы организма [4– 6]. При наличии фонового воздействия комплекса химических веществ, находящегося в воздухе рабочей зоны, на современных нефтехимических производствах обнаруживается вредное воздействие на здоровье работников, характерное для отдельных соединений, а интенсивность изменений в организме зависят от токсикологических свойств и концентраций химических веществ [6, 7].

В нефтехимическом производстве используются десятки тысяч химических веществ, относящихся в преобладающем большинстве к органическим соединениям [8]. Наличие на нефтехимических производствах вредных химических веществ обуславливает

необходимость рассмотрения научных исследований их воздействия на организм человека для выявления признаков интоксикации и разработки защитных мер. В технологических процессах на нефтехимических производствах часто встречаются такие химические вещества, как непредельные (олефины), ароматические, хлорированные и предельные углеводороды, диметиламиды муравьиной и уксусной кислот, спирты, кетоны и альдегиды [9, 10]. Вредные химические вещества в воздухе рабочей зоны в нефтехимических предприятиях оказывают преимущественно раздражающее, наркотическое, канцерогенное, мутагенное и гепатотоксичное действие.

Наибольшим значением по влиянию на организм работника из химических веществ, присутствующих в нефтехимическом производстве, обладают ароматические углеводороды [11]. Основной метаболизм простейшего ароматического углеводорода бензола происходит в печени [12]. При острой интоксикации бензолом может наблюдаться поражение печени тяжелой степени, при хронических интоксикациях поступление бензола даже в очень малых дозах приводит к накоплению жира в клетках печени и гематологическим изменениям в организме [13]. Тoluол обладает общетоксическим эффектом, вызывает острые и хронические отравления и характеризуется значительно меньшей токсичностью, по сравнению с бензолом [14]. Ранее в токсикологическом исследовании химических веществ, часто встречающихся на нефтехимическом производстве, было показано синергичное токсическое действие толуола и диметилформамида на гепатоциты человека, на основании чего рекомендовано избегать применения в технологических процессах на нефтехимических предприятиях смеси толуола с диметилформамидом [15]. Ксилолы (диметилбензолы) представляют смеси ароматических углеводородов, часто встречающихся на нефтехимических производствах в составе бензинов, растворителей или в виде очищенных изомеров. Опасность токсического воздействия ксилолов часто встречается у работников нефтехимического производства сырья для резиновых изделий [16]. Стирол может вызывать дозозависимое увеличение перекисного окисления липидов и активных форм кислорода в печени, нарушение печеночного глюконеогенеза и гликогенолиза [17]. В обзоре Moore и соавторов приводится подробный анализ влияния основного метаболита стирола (7,8-оксида стирола) на ДНК млекопитающих, с указанием публикаций, доказывающих образование аддуктов оксида стирола с ДНК во всех тканях и органах грызунов *in vivo* и *in vitro*, проявление кластогенных свойств только *in vitro*, и проявление цитогенетических эффектов в тканях работников нефтехимического производства, подвергающихся производственному воздействию стирола [18].

В условиях нефтехимического производства при воздействии на организм человека смеси летучих органических соединений, содержащей бензол, толуол, этилбензол, ксилолы, стирол (так называемый комплекс ВТЕХS, по первым буквам английских наименований перечисленных химических веществ) и металлов (кадмий, свинец), наблюдается суммация токсического действия на печень, что выражается в развитии стеатогепатита у работников нефтехимического производства [16, 19]. В другом наблюдении при наличии контакта работников нефтехимического производства с летучими органическими соединениями наблюдалось повышение уровней АЛТ, триглицеридов, общего билирубина, холестерина и

липопротеинов низкой плотности [20]. Повышение уровня АЛТ в крови коррелировало с содержанием бензола и стирола в воздухе рабочей зоны [20, С. 4]. Работники, подвергавшиеся хроническому профессиональному воздействию смеси ароматических углеводородов (бензол, толуол, ксилолы), имели различные повреждения хромосом в ядродержащих клетках крови, из которых в 100% случаев представлены хрупкостью хромосом, реже встречались разрывы хромосом (58%), изменения числа (21%) и структуры хромосом (41,2%) [21].

Диметиламид муравьиной кислоты (диметилформаид) используется в качестве органического растворителя на нефтехимическом производстве полиэфирных и акриловых смол и их производных [9]. Более 30 лет назад встречались исследования работников, хронически подвергающихся контакту с диметилформамидом в процессе трудовой деятельности, что приводило к повышению ферментов АЛТ, АСТ, креатининфосфокиназы в сыворотке и накоплению жировых капель в гепатоцитах [22]. Подобные изменения в биохимическом анализе крови, связанные с гепатотоксичностью диметилформамида, характерны прежде всего для работников нефтехимических предприятий [23]. Диметиламид уксусной кислоты (диметилацетаид) является альтернативой применения диметилформамида на нефтехимических производствах полимерных волокон, пленок, текстиля и пластика [10]. В Китае и других странах приводятся отчеты о случаях отравления диметилацетаидом, в которых продемонстрированы наблюдения у работников симптомов поражения печени и токсического гепатита (в тяжелых случаях приводящего к смерти) при концентрациях менее 20 мг/м³, и имеются сведения о повышенных уровнях АСТ, АЛТ и общего билирубина при токсическом гепатите, вызываемом профессиональным воздействием диметилацетаида [24].

В условиях современных нефтехимических производств на работающих оказывают токсическое влияние хлорированные углеводороды (мономер винилхлорида, дихлорэтан, моно-, ди-, три- и тетрахлорметан, три-, тетра- и пентахлорэтилен), приводящие к умеренному холестазу, фиброзу и развитию токсического гепатита (гепатоза) и повышающие риск развития рака печени, в частности гепатоцеллюлярной карциномы [25–29]. Ранее Международное агентство по изучению рака установило связь воздействия мономера винилхлорида с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), а позднее было показано, что кумулятивное действие мономера винилхлорида тесно связано с высоким риском развития ГЦК и риском развития цирроза печени [30]. Патогенез ГЦК включает непроходящее воспалительное повреждение, ведущее к некрозу гепатоцитов, регенеративным и фиброзным изменениям в печени [31].

Вредные химические вещества обладают способностью нарушать фундаментальные биологические процессы в клетках. К общим механизмам токсичности химических веществ С.Н. Голиков, Л.А. Тиунов и И.В. Саноцкий отнесли перекисное окисление липидов [32]. В проведенном В.А. Мышкиным в 2007-2010 годах анализе литературных данных по перекисному окислению липидов при воздействии промышленных гепатотоксинов, раскрываются вопросы вовлеченности печени в процессы биотрансформации с участием

пула ферментов, особенности цепных свободно-радикальных механизмов превращения активных форм кислорода и субстратов окисления.

Химические соединения, проникающие в организм через кожу, дыхательные пути или желудочно-кишечный тракт транспортируются по кровеносным сосудам в печень, где в основном происходит их биотрансформация [35]. При биотрансформации ксенобиотиков на первой стадии образуются промежуточные продукты (метаболиты) с высоким реакционным потенциалом, инициирующие свободнорадикальные процессы, приводящие к окислительным повреждениям мембран гепатоцитов [32]. Поступление молекул токсинов и высокая реакционная активность образующихся перекисных соединений активирует процесс перекисного окисления липидов, что приводит к нарушению строения и функций мембран гепатоцитов [36, 37].

Смещение динамического равновесия окислительно-восстановительных реакций между соединениями, вызывающими и подавляющими окисление (прооксидантами и антиоксидантами), в сторону окислительных процессов приводит к окислительному стрессу. Окислительный стресс в печени могут вызывать как избыточное количество продуктов метаболизма (активные формы кислорода и азота), так и нехватка антиоксидантов (низкий уровень витаминов, селена или митохондриального глутатиона). Маркерами окислительного стресса, общими для стеатогепатитов является наличие окисленных форм белков, липидов, ДНК и недостаток антиоксидантов [38]. Наличие окисленных форм биомолекул в печени стимулирует увеличение количества полиморфноядерных нейтрофилов в крови, которые вместе с другими непаренхимными клетками печени являются существенным источником прооксидантов, в частности хлорноватистой кислоты, образующейся с участием фермента миелопероксидазы [38, С. 361]. Окислительный стресс, происходящий в клетках печени, запускается по меньшей мере 2 путями: непосредственным повреждающим воздействием на клетку активных радикалов кислорода (маркеры – окисленные формы липидов и повреждение ДНК) и повреждающим воздействием, опосредованным клеточным сигналингом (например, через активацию провоспалительных генов транскрипционным фактором NFκB, приводящей к продукции провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухолей TNFα) [38, С. 360].

К патологическим состояниям печени, обнаруживаемым у работников химических производств, относят цитотоксические и холестатические нарушения. Основными формами цитотоксического повреждения печени являются некроз, жировой гепатоз, стеатогепатит, цирроз [39, 40]. Жировой гепатоз и стеатогепатит (жировое перерождение печени, токсическая гепатопатия) характеризуются накоплением жировых молекул и стойким нарушением обменных процессов в гепатоцитах [40]. Как следствие нарушения жирового обмена происходит понижение в плазме крови содержания фосфолипидов и липопротеидов [34]. Цитотоксическое действие производственных ядов на гепатоциты включает в себя нарушение транспорта липопротеидов через мембраны органелл и клеток; нарушение биоэнергетических процессов в клетках; нарушение структурно-функциональной организации рибосом и эндоплазматического ретикулума, что в совокупности затормаживает синтез белка; нарушение образования липопротеинов и фосфолипидов и β-

окисления жирных кислот [41]. Течение токсической гепатопатии варьирует в зависимости от нейрогуморальной регуляции мобилизации жира печени, уменьшения катаболизма триглицеридов в печени и наступления недостаточного удаления из печени β -липопротеидов и фосфолипидов вследствие нарушения синтеза белка [39]. Расширение желчных канальцев и нарушение оттока желчи в печёночных клетках обычно сопровождаются клиническими проявлениями желтухи, связанной, вероятно, с прерыванием образования в печёночных клетках конъюгированного билирубина (паренхиматозная желтуха) [42].

При холестатических повреждениях наблюдается нарушение секреции и оттока желчи и развитие механической (обструктивной) желтухи [42, 43]. Нарушение выведения желчи при одновременном повышении проницаемости стенки желчевыводящих протоков и дисфункция микроворсинок эпителия желчных ходов приводят к застою желчи в желчном пузыре и, как следствие, к повышению билирубина и холестерина в крови [42]. Преимущественно холестатическое поражение печени могут вызывать применяемые в нефтехимии вредные вещества: альфа-нафтилизотиоцианат, 3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидроколлиндин, метиленаданилин [44].

В целом на нефтехимических предприятиях установилась тенденция к ежегодному снижению показателей острых и хронических заболеваний и отравлений¹. Профессиональные заболевания значительно чаще развивались среди работников, имеющих стаж более 10 лет, и выполняющих обязанности аппаратчиков и слесарей по ремонту технологического оборудования [1]. Значительную долю (47%) среди всего множества зарегистрированных хронических профессиональных заболеваний на нефтехимических предприятиях за период с 1980 по 2018 годы занимали отравления комплексом токсичных веществ и их последствия, в том числе 44,8% интоксикаций, при которых наблюдается поражение органов пищеварения и нервной системы [45]. В результате проведенного авторами исследования причины генеза хронической интоксикации среди работников оказались следующими: превышение ПДК химических веществ в 68% случаев, действие в пределах ПДК в течение длительного времени в 21% случаев, последствия острого отравления химическими веществами в 11% случаев. Проведение плановых ремонтных работ технологического оборудования и устранение повреждений вследствие аварийных ситуаций на производстве являлись основными процессами, при которых концентрации химических веществ в воздухе рабочей зоны были повышенными.

В 1996 году замечена наибольшая встречаемость хронических профзаболеваний среди работников нефтехимических производств (7,4 на 10000 работающих), отнесенная к среднему уровню профессионального риска. После 1996 года к настоящему времени наблюдается устойчивая тенденция к снижению показателей профессиональной заболеваемости до 0,7 случаев на 10000 работающих (низкий уровень профессионального

¹ Анализ профессиональной заболеваемости на нефтехимических производствах за 39 лет (с 1980 по 2018 годы) выполнен работниками ФБУН «Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека» Галимовой Р.Р., Каримовой Л.К., Валесовой Э.Т., Мулдашевой Н.А. и Газизовой Н.Р.

риска) и у работающих по основным профессиям нефтехимических производств крайне редко происходят острые поражения комплексом токсичных веществ [1]. Встречаемость хронических профессиональных заболеваний на нефтехимических производствах к 2019 году снизилась и была равна 2,3 случая на 10000 работающих, что оценивается как низкий уровень профессионального риска [45]. В последние годы наблюдаются донозологические признаки нарушения в функционировании гепатобилиарной системы работников нефтехимических производств, такие как изменения в активности индикаторных ферментов печени и в липидном профиле крови [46].

Список литературы.

1. Валеева Э.Т., Бакиров А.Б., Каримова Л.К. Профессиональный риск здоровью работников отдельных производств химической промышленности. Уфа; 2015.
2. Каримова Л.К., Мулдашева Н.А., Ларионова Т.К., Валеева Э.Т., Шайхлисламова Э.Р., Волгарева А.Д. Химический фактор в условиях нефтехимических производств и меры его минимизации. Медицина труда и экология человека. 2021; №1:35-48.
3. Triebig G., Lehl S., Weltle D., Schaller K. H., Valentin H. Clinical and neurobehavioural study of the acute and chronic neurotoxicity of styrene. *Br J Ind Med.* 1989; 46(11):799-804. DOI: 10.1136/oem.46.11.799
4. Филлов В.А. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенопроизводные углеводородов. Л.; 1990.
5. Ракитский В.Н., Юдина Т.В. Современные проблемы диагностики: антиоксидантный и микроэлементный статус организма. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2005; №2(40):222-227.
6. Каримова Л.К., Зотова Т.М., Маврина Л.Н., Бейгул Н.А., Магасумов А.М., Мулдашева Н.А. Профессиональные риски нарушения здоровья у работников производств органического синтеза. Уфа; 2009.
7. Тимашева Г.В., Бакиров А.Б., Валеева Э.Т., Сакиев К.З., Репина Э.Ф., Мышкин В.А., Намазбаева З.И. Диагностическая значимость лабораторных маркеров оценки нарушения метаболических процессов в организме при воздействии химических загрязнителей на производстве. Гигиена труда и медицинская экология. 2016; №1(50):81-88.
8. Измеров Н.Ф. Профессиональная патология. Национальное руководство. М.; 2011.
9. Lei Y., Xiao S., Chen S., Zhang H., Li H., Lu Y. N, N-dimethylformamide-induced acute hepatic failure: A case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2017; 14(6):5659-63. DOI: 10.3892/etm.2017.5213
10. Gong W., Liu X., Zhu B. Dimethylacetamide-induced occupational toxic hepatitis with a short term recurrence: a rare case report. *J Thorac Dis.* 2016; 8(6):E408-E411. DOI: 10.21037/jtd.2016.04.44
11. Шарапова Н.В., Карманова Д.С., Петрова А.А., Красиков С.И. Длительное поступление в организм нетоксических доз бензола приводит к развитию окислительного стресса. Вестник новых медицинских технологий. 2018; 25(3):83-86. URL:

- <https://cyberleninka.ru/article/n/dlitelnoe-postuplenie-v-organizm-netoksicheskikh-doz-benzola-privodit-k-razvitiyu-okislitel'nogo-stressa> (дата обращения: 10.11.2018).
12. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans; v. 29: Some industrial chemicals and dyestuffs. Lyon; 1982 [cited 2019 Apr 4]. Available from: <http://publicatio9ns.iarc.frpublications/media/download/1577/2f8d8229f8923fd2509f7f95e848ba6bf7f88766.pdf>
 13. Zhang X., Deng Q., He Z., Li J., Ma X., Zhang Z., et al. Influence of benzene exposure, fat content, and their interactions on erythroid-related hematologic parameters in petrochemical workers: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2020; 20:382. Available from: <https://bmcpublikehealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-020-08493-z> DOI: 10.1186/s12889-020-08493-z
 14. Malaguarnera G. Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(22):2756-66. DOI:10.3748/wjg.v18.i22.2756
 15. Kim K.-W., Won Y. L., Park D. J., Kim D.-H., Song K. Y. Comparative study on the EC50 value in single and mixtures of dimethylformamide, methyl ethyl ketone, and toluene. *Toxicol Res.* 2014; 30(3):199-204. DOI: 10.5487/TR.2014.30.3.199
 16. Niaz K., Bahadar H., Maqbool F., Abdollahi M. A review of environmental and occupational exposure to xylene and its health concerns. *EXCLI J.* 2015; 14:1167-86. DOI: 10.17179/excli2015-623
 17. Niaz K., Mabqool F., Khan F., Hassan F. I., Baeri M., Navaei-Nigjeh M., et al. Molecular mechanisms of action of styrene toxicity in blood plasma and liver. *Environ Toxicol.* 2017; 32(10):2256-66. DOI: 10.1002/tox.22441
 18. Moore M.M., Pottenger L.H., House-Knight T. Critical review of styrene genotoxicity focused on the mutagenicity/clastogenicity literature and using current organization of economic cooperation and development guidance. *Environ Mol Mutagen.* 2019; 60(7):624-63. DOI: 10.1002/em.22278.
 19. Werder E.J., Beier J.I., Sandler D.P., Falkner K.C., Gripshover T., Wahlang B., et al. Blood BTEXS and heavy metal levels are associated with liver injury and systemic inflammation in Gulf states residents. *Food Chem Toxicol.* 2020; 139:111242. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111242
 20. Salehpour S., Amani R., Nili-Ahmadabadi A. Volatile organic compounds as a preventive health challenge in the petrochemical industries. *Int J Prev Med.* 2019; 10:194. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_495_18
 21. Villalba-Campos M., Chuair-Noack L., Sánchez-Corredor M.C., Rondón-Lagos M. High chromosomal instability in workers occupationally exposed to solvents and paint removers. *Mol Cytogenet.* 2016; 9:46. DOI: 10.1186/s13039-016-0256-6
 22. Redlich C.A., West A.B., Fleming L., True L.D., Cullen M.R., Riely C.A. Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide. *Gastroenterology*; 99(3):748-57. DOI: 10.1016/0016-5085(90)90964-3
 23. Hu Z.-Y., Chang J., Guo F.-F., Deng H.-Y., Pan G.-T., Li B.-Y., Zhang Z.-L. The effects of dimethylformamide exposure on liver and kidney function in the elderly population: A cross-

- sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(27):e20749. DOI: 10.1097/MD.00000000000020749
24. Wang J., Chen G. Dimethylacetamide-induced toxic hepatitis in spandex workers: clinical presentation and treatment outcomes. *QJM: An International Journal of Medicine* 2020; 113(5):324-9. DOI: 10.1093/qjmed/hcz282
25. Shen C., Zhao C.Y., Liu F., Wang Y.D., Wang W. Acute liver failure associated with occupational exposure to tetrachloroethylene. *J Korean Med Sci* 2011; 26(1):138-42. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.1.138
26. Rusyn I., Chiu W. A., Lash L. H., Kromhout H., Hansen J., Guyton K. Z. Trichloroethylene: mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard. *Pharmacol Ther.* 2014; 141(1):55-68. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.08.004.
27. Schlosser P.M., Bale A.S., Gibbons C.F., Wilkins A., Cooper G.S. Human health effects of dichloromethane: key findings and scientific issues. *Environ Health Perspect.* 2015; 123(2):114-9. DOI: 10.1289/ehp.1308030
28. Toyoda Y., Takada T., Suzuki H. Spontaneous production of glutathione-conjugated forms of 1,2-dichloropropane: comparative study on metabolic activation processes of dihaloalkanes associated with occupational cholangiocarcinoma. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017:9736836. DOI: 10.1155/2017/9736836
29. Pang Y., Qi G., Jiang S., Zhou Y., Li W. 1,2-Dichloroethane-induced hepatotoxicity and apoptosis by inhibition of ERK 1/2 pathways. *Can J Physiol Pharmacol.* 2018; 96(11):1119-26. DOI: 10.1139/cjpp-2017-0677
30. Fedeli U., Girardi P., Mastrangelo G. Occupational exposure to vinyl chloride and liver diseases. *World J of Gastroenterol.* 2019; 25(33):4885-91. DOI: 10.3748/wjg.v25.i33.4885
31. Rawla P., Sunkara T., Muralidharan P., Raj J.P. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn).* 2018; 22(3):141-150. DOI: 10.5114/wo.2018.78941
32. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л.;1986.
33. Мышкин В.А., Ибатуллина Р.Б., Бакиров А.Б. Поражение печени химическими веществами (функционально-метаболические нарушения, фармакологическая коррекция). Уфа; 2007.
34. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. Окислительный стресс и повреждение печени при химических воздействиях. Уфа; 2010.
35. Reif R., Ghallab A., Beattie L., Günther G., Kuepfer L., Kaye P.M., Hengstler J.G. In vivo imaging of systemic transport and elimination of xenobiotics and endogenous molecules in mice. *Arch Toxicol.* 2017; 91(3):1335-52. DOI: 10.1007/s00204-016-1906-5
36. Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В., Малинин В.В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб; 2003.
37. Галимова Р.Р., Валева Э.Т., Тимашева Г.В., Бакиров А.Б., Селезнева Л.И., Каримова Л.К., Каримова Л.М. Клинико-биохимические и генетические маркеры токсического поражения печени на производствах нефтехимии. Уфа; 2012.

38. Joshi-Barve S., Kirpich I., Cave M.C., Marsano L.S., McClain C.J. Alcoholic, nonalcoholic, and toxicant-associated steatohepatitis: mechanistic similarities and differences. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015; 1(4):356-67. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.05.006
39. Idilman I.S., Ozdeniz I., Karcaaltincaba M. Hepatic steatosis: etiology, patterns, and quantification. *Semin Ultrasound CT MR*. 2016; 37(6):501-10. DOI: 10.1053/j.sult.2016.08.003
40. Mezale D., Strumfa I., Vanags A., Mezals M., Fridrihsone I., Strumfs B., Balodis D. Chapter 1. Non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: The molecular pathways. In: *Liver cirrhosis Update and Current Challenges* (Ed. by G. Tsoulfas). London: InTech; 2017. P. 1–35. DOI: 10.5772/intechopen.68771
41. McGillicuddy F.C., de la Llera Moya M., Hinkle C.C., Joshi M.R., Chiquoine E.H., Billheimer J.T., et al. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation*. 2009; 119(8):1135-45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.810721
42. Jansen P.L.M., Ghallab A., Vartak N., Reif R., Schaap F.G., Hampe J., Hengstler J.G. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology*. 2017; 65(2):722-38. DOI 10.1002/hep.28965
43. Reshetnyak V.I. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J. of Gastroenterol*. 2015; 21(25):7683-708. DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7683
44. Vilas-Boas V., Gijbels E., Cooreman A., Campenhout R. V., Gustafson E., Leroy K., Vinken M. Industrial, biocide and cosmetic chemical inducers of cholestasis. *Chem Res Toxicol*. 2019; 32(7):1327-34. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.9b00148
45. Галимова Р.Р., Каримова Л.К., Мулдашева Н.А., Валеева Э.Т., Газизова Н.Р. Обоснование профилактики профессиональной заболеваемости работников нефтехимических производств. *Гигиена и санитария*. 2019. 98(9):967-71. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-9-967-971
46. Галимова Р.Р., Валеева Э.Т., Тимашева Г.В., Бакиров А.Б. Оценка биохимического статуса у производства этилбензола, стирола. *Здоровье населения и среды обитания*. 2020; 6(327):40-3. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-327-6-40-43

References:

1. Valeeva E.T., Bakirov A.B., Karimova L.K. *Professional'ny risk zdorov'yu rabotnikov ot del'nyh proizvodstv himicheskoy promyshlennosti*. [Occupational risk to the health of workers in certain chemical industries]. Ufa; 2015. (in Russ)
2. Karimova L.K., Muldasheva N.A., Larionova T.K., Valeeva E.T., Shaykhlislamova E.R., Volgareva A.D. Himicheskij faktor v usloviyah neftehimicheskig proizvodstv I mery ego minimiztsii. [Chemical factor in the conditions of petrochemical industries and measures to minimize it]. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. [Occupational health and human ecology]. 2021; №1:35-48. (in Russ)
3. Triebig G., Lehl S., Weltle D., Schaller K. H., Valentin H. Clinical and neurobehavioural study of the acute and chronic neurotoxicity of styrene. *Br J Ind Med*. 1989; 46(11):799-804. DOI: 10.1136/oem.46.11.799

4. Filov V.A. *Vrednye himicheskie veshchestva. Uglevodorody. Glogenoproizvodnye uglevodorodov.* [Harmful chemicals. Hydrocarbons. Halogen derivatives of hydrocarbons] L.; 1990. (in Russ)
5. Rakitskiy V.N., Yudina T.V. *Sovremennye problemy diagnostiki: antioxidantny i mikroelementny status organisma.* [Modern problems of diagnostics: antioxidant and microelement status of the body]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN.* 2005; №2(40):222-227. (in Russ)
6. Karimova L.K., Zotova T.M., Mavrina L.N., Beygul N.A., Magasumov A.M., Muldasheva N.A. *Professional'nye riski narusheniya zdorov'ya u rabotnikov proizvodstv organicheskogo sinteza.* [Occupational health risks for workers in organic synthesis production]. Ufa; 2009. (in Russ)
7. Timasheva G.V., Bakirov A.B., Valeeva E.T., Sakiev K.Z., Repina E.F., Myshkin V.A., Namazbaeva Z.I. *Diagnosticheskaya znachimost' laboratorny markerov otsenki narusheniya metabolicheskikh protsessov v organizme pri vozdeistvii himicheskikh zagrezniteley na proizvodstve.* [Diagnostic significance of laboratory markers for assessing disturbances in metabolic processes in the body when exposed to chemical pollutants at work]. *Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya.* [Occupational hygiene and medical ecology]. 2016; №1(50):81-88. (in Russ)
8. Izmerov N.F. *Professional'naya patologiya.* [Occupational pathology]. *Natsional'noe rukovodstvo.* [National leadership]. M.; 2011. (in Russ)
9. Lei Y., Xiao S., Chen S., Zhang H., Li H., Lu Y. N, N-dimethylformamide-induced acute hepatic failure: A case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2017; 14(6):5659-63. DOI: 10.3892/etm.2017.5213
10. Gong W., Liu X., Zhu B. Dimethylacetamide-induced occupational toxic hepatitis with a short term recurrence: a rare case report. *J Thorac Dis.* 2016; 8(6):E408-E411. DOI: 10.21037/jtd.2016.04.44
11. Sharapova N.V., Karmanova D.S., Petrova A.A., Krasikov S.I. *Dlitel'noe postuplenie v organism netoksichnykh doz benzola privodit k razvitiyu okislitel'nogo stressa.* [Long-term intake of non-toxic doses of benzene leads to the development of oxidative stress]. *Vestnik novy meditsinskih tehnologiy.* [Bulletin of new medical technologies]. 2018; 25(3):83-86. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dlitelnoe-postuplenie-v-organizm-netoksicheskikh-doz-benzola-privodit-k-razvitiyu-okislitel'nogo-stressa> (data obrashcheniya: 10.11.2018). (in Russ.)
12. ARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans; v. 29: Some industrial chemicals and dyestuffs. Lyon; 1982 [cited 2019 Apr 4]. Available from: <http://publicatio9ns.iaarc.frpublications/media/download/1577/2f8d8229f8923fd2509f7f95e848ba6bf7f88766.pdf>
13. Zhang X., Deng Q., He Z., Li J., Ma X., Zhang Z., et al. Influence of benzene exposure, fat content, and their interactions on erythroid-related hematologic parameters in petrochemical workers: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2020; 20:382. Available from: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-020-08493-z> DOI: 10.1186/s12889-020-08493-z
14. Malaguarnera G. Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(22):2756-66. DOI:10.3748/wjg.v18.i22.2756

15. Kim K.-W., Won Y. L., Park D. J., Kim D.-H., Song K. Y. Comparative study on the EC50 value in single and mixtures of dimethylformamide, methyl ethyl ketone, and toluene. *Toxicol Res.* 2014; 30(3):199-204. DOI: 10.5487/TR.2014.30.3.199
16. Niaz K., Bahadar H., Maqbool F., Abdollahi M. A review of environmental and occupational exposure to xylene and its health concerns. *EXCLI J.* 2015; 14:1167-86. DOI: 10.17179/excli2015-623
17. Niaz K., Mabqool F., Khan F., Hassan F. I., Baeeri M., Navaei-Nigjeh M., et al. Molecular mechanisms of action of styrene toxicity in blood plasma and liver. *Environ Toxicol.* 2017; 32(10):2256-66. DOI: 10.1002/tox.22441
18. Moore M.M., Pottenger L.H., House-Knight T. Critical review of styrene genotoxicity focused on the mutagenicity/clastogenicity literature and using current organization of economic cooperation and development guidance. *Environ Mol Mutagen.* 2019; 60(7):624-63. DOI: 10.1002/em.22278.
19. Werder E.J., Beier J.I., Sandler D.P., Falkner K.C., Gripshover T., Wahlang B., et al. Blood BTEXS and heavy metal levels are associated with liver injury and systemic inflammation in Gulf states residents. *Food Chem Toxicol.* 2020; 139:111242. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111242
20. Salehpour S., Amani R., Nili-Ahmadabadi A. Volatile organic compounds as a preventive health challenge in the petrochemical industries. *Int J Prev Med.* 2019; 10:194. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_495_18
21. Villalba-Campos M., Chuaire-Noack L., Sánchez-Corredor M.C., Rondón-Lagos M. High chromosomal instability in workers occupationally exposed to solvents and paint removers. *Mol Cytogenet.* 2016; 9:46. DOI: 10.1186/s13039-016-0256-6
22. Redlich C.A., West A.B., Fleming L., True L.D., Cullen M.R., Riely C.A. Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide. *Gastroenterology*; 99(3):748-57. DOI: 10.1016/0016-5085(90)90964-3
23. Hu Z.-Y., Chang J., Guo F.-F., Deng H.-Y., Pan G.-T., Li B.-Y., Zhang Z.-L. The effects of dimethylformamide exposure on liver and kidney function in the elderly population: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(27):e20749. DOI: 10.1097/MD.00000000000020749
24. Wang J., Chen G. Dimethylacetamide-induced toxic hepatitis in spandex workers: clinical presentation and treatment outcomes. *QJM: An International Journal of Medicine* 2020; 113(5):324-9. DOI: 10.1093/qjmed/hcz282
25. Shen C., Zhao C.Y., Liu F., Wang Y.D., Wang W. Acute liver failure associated with occupational exposure to tetrachloroethylene. *J Korean Med Sci* 2011; 26(1):138-42. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.1.138
26. Rusyn I., Chiu W. A., Lash L. H., Kromhout H., Hansen J., Guyton K. Z. Trichloroethylene: mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard. *Pharmacol Ther.* 2014; 141(1):55-68. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.08.004.
27. Schlosser P.M., Bale A.S., Gibbons C.F., Wilkins A., Cooper G.S. Human health effects of dichloromethane: key findings and scientific issues. *Environ Health Perspect.* 2015; 123(2):114-9. DOI: 10.1289/ehp.1308030

28. Toyoda Y., Takada T., Suzuki H. Spontaneous production of glutathione-conjugated forms of 1,2-dichloropropane: comparative study on metabolic activation processes of dihaloalkanes associated with occupational cholangiocarcinoma. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017:9736836. DOI: 10.1155/2017/9736836
29. Pang Y., Qi G., Jiang S., Zhou Y., Li W. 1,2-Dichloroethane-induced hepatotoxicity and apoptosis by inhibition of ERK 1/2 pathways. *Can J Physiol Pharmacol.* 2018; 96(11):1119-26. DOI: 10.1139/cjpp-2017-0677
30. Fedeli U., Girardi P., Mastrangelo G. Occupational exposure to vinyl chloride and liver diseases. *World J of Gastroenterol.* 2019; 25(33):4885-91. DOI: 10.3748/wjg.v25.i33.4885
31. Rawla P., Sunkara T., Muralidharan P., Raj J.P. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn).* 2018; 22(3):141-150. DOI: 10.5114/wo.2018.78941
32. Golikov S.N., Sanotskiy I.V., Tiunov L.A. *Obtschie mehanizmy toksicheskogo deistviya.* [General mechanisms of toxic action]. L.;1986. (in Russ)
33. Myshkin V.A., Ibatullina R.B., Bakirov A.B. *Porazhenie pecheni himicheskimi veshchestvami.* [Damage to the liver by chemicals (functional and metabolic disorders, pharmacological correction)]. Ufa; 2007. (in Russ)
34. Myshkin V.A., Bakirov A.B. *Okislitel'ny stress i povrezhdenie pecheni pri himicheskikh vozdeistviyah.* [Oxidative stress and liver damage from chemical exposures]. Ufa; 2010. (in Russ)
35. Reif R., Ghallab A., Beattie L., Günther G., Kuepfer L., Kaye P.M., Hengstler J.G. In vivo imaging of systemic transport and elimination of xenobiotics and endogenous molecules in mice. *Arch Toxicol.* 2017; 91(3):1335-52. DOI: 10.1007/s00204-016-1906-5
36. Khavinson V.Kh., Barinov V.A., Arutyunyan A.V., Malinin V.V. *Svobodnoradikal'noe okislenie i starenie.* [Free radical oxidation and aging. SPb; 2003]. (in Russ)
37. Galimova R.R., Valeeva E.T., Timasheva G.V., Bakirov A.B., Selezneva L.I., Karimova L.K., Karamova L.M. *Klinicheskie, biohimicheskie i geneticheskie markery toksicheskogo povrezhdeniya pecheni v neftehimicheskoy promyshlennosti.* [Clinical, biochemical and genetic markers of toxic liver damage in petrochemical industries]. Ufa; 2012. (in Russ)
38. Joshi-Barve S., Kirpich I., Cave M.C., Marsano L.S., McClain C.J. Alcoholic, nonalcoholic, and toxicant-associated steatohepatitis: mechanistic similarities and differences. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2015; 1(4):356-67. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.05.006
39. Idilman I.S., Ozdeniz I., Karcaaltincaba M. Hepatic steatosis: etiology, patterns, and quantification. *Semin Ultrasound CT MR.* 2016; 37(6):501-10. DOI: 10.1053/j.sult.2016.08.003
40. Mezale D., Strumfa I., Vanags A., Mezals M., Fridrihsone I., Strumfs B., Balodis D. Chapter 1. Non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: The molecular pathways. In: *Liver cirrhosis Update and Current Challenges* (Ed. by G. Tsoulfas). London: InTech; 2017. P. 1–35. DOI: 10.5772/intechopen.68771
41. McGillicuddy F.C., de la Llera Moya M., Hinkle C.C., Joshi M.R., Chiquoine E.H., Billheimer J.T., et al. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation.* 2009; 119(8):1135-45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.810721

42. Jansen P.L.M., Ghallab A., Vartak N., Reif R., Schaap F.G., Hampe J., Hengstler J.G. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology*. 2017; 65(2):722-38. DOI 10.1002/hep.28965
43. Reshetnyak V.I. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J. of Gastroenterol*. 2015; 21(25):7683-708. DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7683
44. Vilas-Boas V., Gijbels E., Cooreman A., Campenhout R. V., Gustafson E., Leroy K., Vinken M. Industrial, biocide and cosmetic chemical inducers of cholestasis. *Chem Res Toxicol*. 2019; 32(7):1327-34. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.9b00148
45. Galimova R.R., Karimova L.K., Muldasheva N.A., Valeeva E.T., Gazizova N.R. *Obosnovanie profilaktiki professional'noy zaboлеваemosti rabotnikov neftehimicheskikh proizvodstv*. [Rationale for the prevention of occupational morbidity of workers in petrochemical industries]. *Gigiena i sanitariya*. [Sanitation and hygiene]. 2019. 98(9):967-71. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-9-967-971 (in Russ)
46. Galimova R.R., Valeeva E.T., Timasheva G.V., Bakirov A.B. *Otsenka biohimicheskogo statusa u proizvodstva etilbenzola, stirola*. [Evaluation of the biochemical status of the production of ethylbenzene, styrene]. *Zdorov'e naseleniya i sredy obitaniya*. [Health of the population and environment]. 2020; 6(327):40-3. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-327-6-40-43 (in Russ)

Поступила/Received: 04.05.2023

Принята в печать/Accepted: 18.05.2023