

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-6-379-384>

УДК 613.6.027

© Коллектив авторов, 2021

Землянова М.А.¹, Кольдибекова Ю.В.¹, Пескова Е.В.¹, Ухабов В.М.²**Изменение биохимических показателей у работников, подвергающихся воздействию химических производственных факторов (гептана и гексана)**¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ул. Монастырская 82, Пермь, Россия, 614045;²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», ул. Петропавловская 26, Пермь, Россия, 614000**Введение.** Длительное постоянное воздействие в процессе добычи и переработки калийной руды отдельных представителей алифатических углеводородов может приводить к возникновению патологических изменений со стороны критических органов и систем у работников производства.**Цель исследования** — оценить изменение биохимических показателей у работников, подвергающихся воздействию химических производственных факторов (гептана и гексана).**Материалы и методы.** Исследование содержания гексана, гептана в воздухе рабочей зоны и моче работников, установление изменения ряда биохимических (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, глутамилтрансфераза, адреналин и норадреналин) и общеклинических (эозинофилы, нейтрофилы и индекс эозинофилии) показателей, моделирование причинно-следственных связей.**Результаты.** У работников группы наблюдения относительно группы сравнения установлены: повышенные до 1,7 раза уровни гептана и гексана в моче; повышенное до 1,8 раза содержание адреналина и норадреналина в плазме крови, до 1,4 раза — АЛАТ и γ -ГТ в сыворотке крови, до 1,9 раза — нейтрофилов в назальном секрете, связанное с повышенной концентрацией гептана и гексана в моче; увеличение до 4,4 раза частоты заболеваний нервной системы, органов дыхания и пищеварения.**Выводы.** Несмотря на то, что в воздухе рабочей зоны работников флотационного цеха сильвинитовой обогатительной фабрики концентрации изучаемых предельных углеводородов зарегистрированы ниже предела обнаружения, отмечается повышенная концентрация гептана и гексана в моче. У работников изучаемого производства установлено повышение в 1,4–1,8 раза уровня адреналина и норадреналина в плазме крови, в 1,2–1,4 раза АЛАТ и γ -ГТ в сыворотке крови, в 1,9 раза содержания нейтрофилов в назальном секрете, что характеризует негативные эффекты со стороны органов дыхания, пищеварения и нервной системы. Доказана зависимость повышенной частоты заболеваний перечисленных органов и систем от повышенной концентрации в моче гептана ($R^2=0,26-0,43$; $p=0,0001-0,028$).**Ключевые слова:** сильвинитовая обогатительная фабрика; флотационный цех; пробы воздуха; гексан и гептан в моче; печень; нервная система; органы дыхания; негативные эффекты**Для цитирования:** Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Пескова Е.В., Ухабов В.М. Изменение биохимических показателей у работников, подвергающихся воздействию химических производственных факторов (гептана и гексана). *Мед. труда и пром. экол.* 2021; 61(6): 379–384. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-6-379-384>**Для корреспонденции:** Землянова Марина Александровна, зав. отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», д-р мед. наук, проф. E-mail: zem@fcrisk.ru**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 15.07.2021 / Дата принятия к печати: 19.07.2021 / Дата публикации: 07.08.2021

Marina A. Zemlyanova¹, Juliya V. Koldibekova¹, Ekaterina V. Peskova¹, Victor M. Ukhov²**Changes in biochemical parameters in workers exposed to chemical production factors (heptane and hexane)**¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Monastyrskaya, 82 st., Perm, Russian Federation, 614045;²Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Petropavlovskaya, 26 st., Perm, Russian Federation, 614000**Introduction.** Long-term constant exposure to certain representatives of aliphatic hydrocarbons during the extraction and processing of potash ore can lead to pathological changes on critical organs and systems in production workers.**The study aims** to evaluate the change in biochemical parameters in workers exposed to chemical production factors (heptane and hexane).**Materials and methods.** The study of the content of hexane, heptane in the air of the working area and the urine of workers, the establishment of changes in several biochemical (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, glutamyltransferase, epinephrine, and norepinephrine) and general clinical (eosinophils, neutrophils and the eosinophilia index) indicators, modeling of cause-and-effect relationships.**Results.** Specialists found in the observation group relative to the comparison group: increased levels of heptane and hexane in the urine up to 1.7 times; increased levels of adrenaline and norepinephrine in the blood plasma up to 1.8 times, up to 1.4 times ALAT and γ -GT in the blood serum, up to 1.9 times neutrophils in the nasal secretions associated with increased concentrations of heptane and hexane in the urine; an increase of up to 4.4 times in the frequency of diseases of the nervous system, respiratory organs, and digestion.**Conclusions.** In the air of the working area of the workers of the flotation shop of the sylvinit processing plant, the concentrations of the studied limit hydrocarbons were below the detection limit; there is an increased concentration of heptane and hexane in the urine. In the workers of the studied production, an increase of 1.4–1.8 times in the level of adrenaline and norepinephrine in blood plasma,

1.2–1.4 times in ALAT and γ -GT in blood serum, 1.9 times in the content of neutrophils in nasal secretions, which characterizes adverse effects from the respiratory, digestive and nervous systems. We proved the dependence of the increased frequency of diseases of the listed organs and systems on the increased concentration of heptane in the urine ($R^2=0.26-0.43$; $p=0.0001-0.028$).

Keywords: silvinit processing plant; flotation shop; air samples; hexane and heptane in the urine; liver; nervous system; respiratory organs; negative effects

For citation: Zemlyanova M.A., Koldibekova Ju.V., Peskova E.V., Ukhayov V.M. Changes in biochemical parameters in workers exposed to chemical production factors (heptane and hexane). *Med. truda i prom. ekol.* 2021; 61(6): 379–384. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-6-379-384>

For correspondence: Marina A. Zemlyanova, Head of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Techniques Department, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Dr. of Sci. (Med.), Professor. E-mail: zem@fcrisk.ru

Information about authors: Zemlyanova M.A. <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613>
Koldibekova Ju.V. <https://orcid.org/0000-0002-3924-4526>
Peskova E.V. <https://orcid.org/0000-0002-8050-3059>
Ukhayov V.M. <https://orcid.org/0000-0001-6316-7850>

Funding. The study had no funding.

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

Received: 15.07.2021 / Accepted: 19.07.2021 / Published: 07.08.2021

Введение. Одним из экономически приоритетных направлений горнодобывающей промышленности на территории Российской Федерации является добыча и переработка калийной руды. Развиваясь значительными темпами, данная отрасль промышленности приводит к повышению числа рабочих, подвергающихся длительному и интенсивному воздействию химических факторов производственной среды [1–2]. Добыча калийной руды осуществляется подземным способом, а переработка и подготовка к реализации продукции — с помощью дополнительной химической обработки флотационными реагентами. В их состав, в первую очередь, входят полигликоли и фракции гексано-вых растворителей (гептан, гексан и их гомологи) [3–5]. Длительное постоянное воздействие в процессе производства отдельных представителей алифатических углеводородов (относящихся к 3 классу опасности), может привести к снижению функциональных резервов организма, нарушению биохимических процессов (интенсификации свободнорадикального повреждения клеточных мембран, снижению степени надлежащей дезактивации токсичных веществ). Следствием этого могут быть патологические изменения со стороны критических органов и систем (чаще всего органов дыхания, пищеварения, нервной системы и др.) [5–8].

В научной аннотируемой литературе представлены данные экспериментальных исследований токсического воздействия гептана и гексана на липидный слой клеточных мембран нейронов и целостность мембран энтероцитов тонкого и толстого кишечника [6–7, 10]. Информации о содержании в биосредах человека алифатических углеводородов, их воздействии на критические органы и системы в реферируемых научных периодических изданиях представлено крайне недостаточно. Определение гептана и гексана в биологических средах человека, доказывающих факт их экзогенной экспозиции, а также изучение отклонений ряда биохимических лабораторных показателей у работников сильвинитовой обогатительной фабрики остаётся актуальным для разработки превентивных мер, направленных на устранение негативных последствий в условиях производственного воздействия алифатических углеводородов [11–12].

Цель исследования — исследование и оценка изменений биохимических показателей у работников сильвинитовой обогатительной фабрики, подвергающихся производственному воздействию гептана и гексана.

Материалы и методы. Исследования с участием работников проведены по представленным в Хельсин-

ской декларации международным нормам медицинской деятельности (WMA Declaration of Helsinki — *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, 2013 г.) и одобрены этическим комитетом ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». В углубленном обследовании участвовало 105 человек, работающих на сильвинитовой обогатительной фабрике во флотационном цехе, в состав химических факторов производственной среды рабочих мест которых входили гексан и гептан (группа наблюдения). Для сравнительного анализа выбраны 23 человека (группа сравнения), не имеющие профессионального контакта с изучаемыми производственными химическими факторами. Средний возраст работников группы наблюдения составил $43,8 \pm 0,99$ года, группы сравнения — $45,0 \pm 0,97$ года. Группы сопоставимы по полу, социальному статусу, стажу и возрасту. Работники, участвующие в обследовании добровольно подписали информированное согласие на участие и публикацию данных.

Отбор проб воздуха рабочей зоны на содержание гексана и гептана осуществляли с помощью газоанализатора ГАНК-4 (Россия). Измерение массовых концентраций исследуемых углеводородов выполняли последовательно полупроводниковым методом по Методике измерений массовой концентрации предельных углеводородов и углеводородов нефти в воздухе рабочей зоны на газоанализаторе ГАНК-4 (МИ-4215-013-56591409-2010).

Химико-аналитическое исследование содержания гексана и гептана в моче выполняли методом анализа равновесной паровой фазы на газовом хроматографе «Кристалл-5000» (Россия) с использованием капиллярной колонки HP-FFAP длиной 50 м диаметром 0,32 мм*0,50 мм с детектором ионизации в пламени в соответствии с методическими указаниями: МУК 4.1.764-99 «Газохроматографический метод количественного определения предельных (гексан, гептан) и ароматических углеводородов в биосредах (моча)». Установленные концентрации гептана и гексана в моче оценивали на основании сравнительного анализа с уровнем данных показателей работников группы сравнения.

Источниками информации о критических органах и системах при хроническом воздействии изучаемых алифатических углеводородов и выборе лабораторных показателей является информация, представленная в Токсикологических профайлах Агентства по токсичным веществам и регистру заболеваний (ATSDR, 2020).

Объём лабораторного исследования включал в себя показатели, характеризующие состояние клеток печени (активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспаратаминотрансферазы (АСАТ), щелочной фосфатазы, глутамилтрансферазы (γ -ГТ) в сыворотке крови), баланса нейромедиаторов центральной нервной системы (содержание адреналина и норадреналина в плазме крови), риноцитогранулу (содержание эозинофилов, нейтрофилов и индекса эозинофилии в назальном секрете). Сравнительную оценку полученных результатов выполняли относительно значений лабораторных показателей работников группы сравнения.

Проводили анализ информации о количестве случаев заболеваний работников исследуемого производства, полученной по результатам объективного врачебного осмотра, удовлетворяющего критериям Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10). Выделение приоритетных заболеваний со стороны критических органов и систем осуществляли по критериям: уровень заболеваемости в группе наблюдения, достоверно отличающийся от уровня заболеваемости в группе сравнения ($p \leq 0,05$); наличие достоверной связи заболевания с воздействием изучаемых химических производственных факторов.

Для описания данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое значение (M) и стандартную ошибку (m) при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) для среднего. Статистическую обработ-

ку информации проводили с использованием программы *Statistica 10* с учетом определения критерия Манна-Уитни. Для моделирования причинно-следственных связей применяли метод регрессионного анализа. Оценка достоверности и адекватности полученных моделей осуществляли по критерию статистической адекватности (критерий Фишера, F), коэффициенту детерминации (R^2), критерию статистической значимости $0,05$ ($p < 0,05$). Адекватные модели соответствовали статистическому критерию и отвечали требованиям биологического правдоподобия.

Результаты. Результаты исследования проб воздуха рабочей зоны работников флотационного цеха на содержание гептана и гексана показали, что концентрации изучаемых предельных углеводородов зарегистрированы ниже предела обнаружения (нпо), предусмотренного методом анализа (нпо гексана, гептана = 150 мг/м^3). Несмотря на воздействие достаточно низких концентраций изучаемых химических веществ, в моче у работников группы наблюдения относительно группы сравнения установлен повышенный в 1,7 раза уровень гептана ($p = 0,0013$). Обращает на себя внимание, что в моче у работников группы наблюдения также выявлен гексан, не идентифицированный в моче работников группы сравнения ($p = 0,0001$) (табл. 1).

Результаты риноцитогранулы позволили установить достоверно повышенное значение до 1,9 раза количества нейтрофилов в назальном секрете у работников группы наблюдения относительно среднего значения в группе сравнения (табл. 2).

Таблица 1 / Table 1

Химический анализ мочи обследуемых работников, $M(m)$ Chemical analysis of urine of the examined workers, $M(m)$

Химические вещества, мг/дм^3	Работники, подвергающиеся воздействию гексана и гептана	Работники, не подвергающиеся воздействию гексана и гептана
Гексан	0,006 (0,001); 0,000–0,033 $p < 0,001$	0(0); 0,000
Гептан	0,012 (0,002); 0,001–0,058 $p < 0,013$	0,007(0,002); 0,000–0,037

Примечание: p — достоверность различий между средними значениями в сравниваемых группах
Note: p — significance of differences between the mean values in the compared groups

Таблица 2 / Table 2

Изменения лабораторных показателей у работников с различными уровнями гептана и гексана в моче Changes in laboratory parameters in workers with varying levels of heptane and hexane in urine

Показатель	Работники силивинитовой обогатительной фабрики, M(m)		Достоверность межгруппового различия по средним значениям
	С повышенным содержанием гексана и гептана в моче	С минимальным уровнем гептана / отсутствием гексана в моче	
Назальный секрет			
Нейтрофилы, ед./п.зр.	14,78 (2,89)	7,87 (1,91)	<0,001
Эозинофилы, ед./п.зр.	0,84 (0,21)	0 (0)	<0,001
Индекс эозинофилии, %	0,34 (0,10)	0 (0)	<0,001
Сыворотка крови			
Щелочная фосфатаза, Е/дм³	141,47 (14,40)	120,30 (14,60)	0,042
АЛАТ, Е/дм³	21,85 (2,95)	17,09 (3,26)	0,035
АСАТ, Е/дм³	26,17 (3,96)	27,09 (2,5)	0,694
γ-ГТ, Е/дм³	39,92 (7,04)	29,57 (7,39)	0,044
Плазма крови			
Адреналин, пг/см³	51,05 (14,99)	27,97 (14,33)	0,024
Норадреналин, пг/см³	355,31 (56,75)	249,66 (42,89)	0,003

У работников группы наблюдения уровень эозинофилов составил $0,84 \pm 0,21$ ед./п.зр. при их отсутствии в группе сравнения. Кроме этого, у работников группы наблюдения в отличие от группы сравнения количественно оценен индекс эозинофилии ($p=0,0001$). Доказана статистически достоверная зависимость повышения уровня эозинофилов в назальном секрете от повышенного уровня гептана и гексана в моче ($R^2=0,83-0,92$; $-2,09 \leq b_0 \leq -2,29$; $81,95 \leq b_1 \leq 244,86$; $p<0,001$).

В сыворотке крови работников группы наблюдения установлено повышение среднего значения щелочной фосфатазы, АЛАТ и γ -ГТ в 1,2–1,4 раза соответственно относительно данных показателей у работников группы сравнения ($p=0,035-0,044$). Установлены статистически значимые прямые зависимости повышения уровня γ -ГТ в сыворотке крови от повышенного выведения с мочой гексана ($R^2=0,47$; $b_0=-1,25$; $b_1=81,65$; $p<0,001$); повышения АЛАТ в сыворотке крови от повышенного выведения с мочой гептана ($R^2=0,62$; $b_0=-3,21$; $b_1=105,045$; $p<0,001$).

В плазме крови работников группы наблюдения относительно группы сравнения выявлено повышение в 1,4–1,8 раза уровня норадреналина и адреналина ($p=0,003-0,024$). При этом доказана причинно-следственная связь между повышенным уровнем адреналина в плазме крови и повышенным выведением с мочой гексана и гептана ($R^2=0,66-0,68$; $-2,69 \leq b_0 \leq -3,30$; $134,97 \leq b_1 \leq 208,67$; $p<0,001$); между повышенным уровнем норадреналина в плазме крови и повышенным выведением с мочой гептана ($R^2=0,32$; $b_0=-2,53$; $b_1=83,90$; $p<0,001$).

Результаты сравнительного анализа приоритетных классов болезней у обследованных работников позволили установить достоверно повышенную в 1,7–4,4 раза частоту встречаемости заболеваний, относящихся к классу болезней органов дыхания, нервной системы и органов пищеварения у работников группы наблюдения относительно группы сравнения ($p=0,0001-0,032$). Результаты количественной оценки связи установленных негативных ответов с концентрацией в моче изучаемых предельных углеводородов позволили установить, что у работников группы наблюдения выявлены прямые достоверные зависимости повышенной частоты встречаемости заболеваний органов дыхания ($R^2=0,43$; $b_0=-3,49$; $b_1=68,36$; $p=0,028$), пищеварения ($R^2=0,28$; $b_0=-3,21$; $b_1=33,80$; $p=0,0001$) и нервной системы ($R^2=0,26$; $b_0=-1,39$; $b_1=10,59$; $p=0,0001$) от повышенного выведения с мочой гептана.

Обсуждение. Представленные результаты исследований показывают, что несмотря на регистрацию гептана и гексана в воздухе рабочей зоны на уровне ниже предела определения, концентрация данных предельных углеводородов в моче работников группы наблюдения значительно отличалась от их содержания в группе сравнения. Повышенное выведение с мочой токсичных химических веществ работников различных производств отмечается как в отечественных, так и в зарубежных научных исследованиях [13–15].

Анализируя данные, приведенные в научных исследованиях, можно прийти к выводу, что одними из основных повреждающих эффектов исследуемых алканов является нейро- и гепатотоксическое действие. Об этом свидетельствуют особенности биотрансформации гексана, который при участии цитохрома *P4502E1* (*CYP2E1*) метаболизирует в соединения с высокой токсичностью (2-гексанон, 2,2,5-гександиол, 2,5-гександион и 1,4-дике-

тон (γ -дикетон) [16–17]. Данные вещества избирательно реагируют с белками по всему телу с образованием аддуктов, а их накопление приводит к дегенеративным и атрофическим изменениям в тканях печени и головного мозга, подтверждением чего являются результаты экспериментальных исследований на лабораторных животных [18–20]. Так, например, γ -дикетоны, способны не только проникать через гематоэнцефалический барьер, но и увеличивать его проницаемость для других нейротоксикантов, вызывая изменения в аксональном транспорте и дегенерацию проксимальных аксонов [20]. Токсичность гептана изучена в меньшей степени, но возможно, так же его метаболиты (2- и 3- гептаноны, 2,5- и 2,6-гептаноиды, 5- и 6- гидроксид-гептаноны, 6-гидрокси-3-гептаноны, 2,5- и 2,6-гептандионы и γ -валеролактоны) при участии цитохрома *P450* могут образовывать аддукты, накопление которых может привести к их токсическому действию на органы и системы [21–22]. Выше представленные данные подтверждаются обоснованной статистически достоверной связью между повышением до 1,8 раза уровня адреналина и норадреналина в плазме крови и интенсивным выведением с мочой гептана и гексана, а также повышенной до 3,6 раза частотой встречаемости заболеваний нервной системы у работников флотационного цеха сильвинитового производства.

По данным зарубежных экспериментальных исследований в сыворотке крови крыс, перорально получавших гомолог гексана (2,5-диметилгексан), установлено повышение уровня аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. Результаты гистологических исследований тканей печени позволили установить значимые дистрофические изменения объемной доли гепатоцитов, склеротизацию портальных трактов с инфильтрацией и фиброзом печеночной ткани [23]. О возможном гепатотоксическом действии изучаемых алканов в организме работников флотационного цеха позволяют судить установленная зависимость повышения до 1,4 раза уровня АЛАТ, щелочной фосфатазы и γ -ГТ от повышенного выведения с мочой гептана и гексана.

Поскольку одним из основных путей поступления паров изучаемых предельных углеводородов в организм работников производства является ингаляционный, то можно предположить сенсibilизирующий эффект гептана и гексана на верхние дыхательные пути. Об этом свидетельствует повышенный уровень эозинофилов и индекса эозинофилии в назальном секрете работников флотационного цеха, а также достоверная связь между повышением до 4,4 раза частоты заболеваний органов дыхания у работников и интенсивностью выведения гептана с мочой.

В проведенном исследовании не исключается вероятность увеличения заболеваемости и изменения изучаемых биохимических показателей, связанных с возможным влиянием других химических и физических производственных факторов, не представленных в данной работе. Однако, установление повышенной частоты заболеваний органов дыхания, нервной системы и печени у работников флотационного цеха, изменений уровня лабораторных показателей негативных эффектов, соответствующих критическим органам и системам, от повышенного выведения с мочой гептана и гексана, позволяют судить об одной из обоснованных причин частого возникновения болезней — хронического воздействия производственных химических алифатических углеводородов.

Полученные результаты являются основанием для разработки медико-профилактических мероприятий, направленных на устранение негативных последствий со стороны здоровья (органов дыхания, нервной системы, печени) работников, подверженных воздействию производственных алифатических углеводородов (гексана и гептана).

Выводы:

1. Несмотря на то, что в воздухе рабочей зоны работников флотационного цеха силивинитовой обогатительной фабрики концентрации изучаемых предельных углеводородов зарегистрированы ниже предела обнаружения, отмечается интенсивное до 1,7 раза выведение гептана и гексана с мочой.

2. У работников с повышенным содержанием в моче гептана и гексана установлено повышение в 1,4–1,8 раза уровня адреналина и норадреналина в плазме крови, в 1,2–1,4

раза АЛАТ и γ -ГТ в сыворотке крови, в 1,9 раза содержания нейтрофилов в назальном секрете, не выявленные у работников, не имеющих профессионального контакта с изучаемыми углеводородами. Установленные причинно-следственные связи являются доказательством зависимости изменения данных показателей от повышенного уровня в моче гептана и гексана.

3. Установленные изменения биохимических показателей у работников изучаемого производства подтверждают развитие заболеваний органов пищеварения, дыхания и нервной системы, регистрируемые в 1,7–4,4 раза чаще, чем у работников группы сравнения.

4. Доказана зависимость повышенной частоты заболеваний нервной системы, органов дыхания и пищеварения от повышенной концентрации в моче гептана ($R^2=0,26-0,43$; $p=0,0001-0,028$).

Список литературы

- Левченко Т.П., Константинов И.С. Производство калийных удобрений в России. *Горный журнал*. 2016; 4: 10–4.
- Крутько Н.П., Шевчук В.В. Совершенствование технологии производства гранулированных калийных удобрений и повышение их качества. *Рудник будущего*. 2011; 4(8): 12–4.
- Абрамов А.А. Флотационные методы обогащения: М.: Горная книга; 2016.
- Шуляк И.В., Грушова Е.И. Исследование флотационной активности полимерных анионных поверхностно-активных веществ при флотационном обесшламливании силивинитовой руды. *Журнал прикладной химии*. 2013; 86(2): 223–31.
- Toxicological profile for 2-Hexanone*. U.S. Department Health and Human Services. Public Health Services Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Atlanta, 2020.
- Бекеева С.А. Морфологические аспекты воздействия гексана на ткань головного мозга крыс в условиях подострого эксперимента. *Вестник КазНУ. Серия биологическая*. 2011; 1 (47): 111–14.
- Бекеева С.А. Воздействия гексана на морфофункциональное состояние печёночной ткани экспериментальных животных. *Вестник КазНУ. Серия биологическая*. 2011; 1 (47): 114–7.
- Устинова О.Ю., Зайцева Н.В., Власова Е.М., Костарев В.Г. Корпоративные программы профилактики нарушений здоровья у работников вредных предприятий как инструмент управления профессиональным риском. *Анализ риска здоровью*. 2020; 2: 72–82. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.08>
- Zhang S., Khan W.A., Su L., Zhang X., Li C., Qin W., Zhao Y. Predicting oxidative stress induced by organic chemicals by using quantitative Structure–Activity relationship methods. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020; 201(110817): 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110817>
- Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб: Фолиант; 2004.
- Investigation of a chronic n-hexane poisoning accident in an electronic enterprise of Shenzhen City in 2017. *Occup Health*. 2019; 5. <https://doi.org/10.13329/j.cnki.zyyjk.2019.0187>
- Шилов В.В., Маркова О.А., Кузнецов А.В. Биомониторинг воздействия вредных химических веществ на основе современных биомаркеров. Обзор литературы. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(6): 591–96. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-6-591-596>
- Moro A.M., Brucker N., Charao M., Bulcao R., Freitas F., Baierle M. Evaluation of genotoxicity and oxidative damage in painters exposed to low levels of toluene. *Mutat Res*. 2012; 746(1): 42–8. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2012.02.007>
- Hormozi M., Mirzaei R., Nakhaee A., Payandeh A., Izadi S., Haghighi J.D., Rahimpour R. Quantification of Urinary Metabolites of Toluene and Xylene Isomers as Biological Indices of Occupational Exposure in Printing Industry Workers. *Health Scope*. 2019; 8(1): 1–7.
- Михайлуц А.П., Першин А.Н., Максимов С.А. Влияние на состояние здоровья работников химических производств профессиональных и экологических нагрузок вредными веществами. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2005; 8(46): 141–44.
- Spencer P.S. Neuroprotein targets of γ -diketone metabolites of aliphatic and aromatic solvents that induce central-peripheral axonopathy. *Toxicol. Pathol*. 2020; 48(3): 411–21. <https://doi.org/10.1177/0192623320910960>
- Kim M.S., Sabri M.I., Miller V.H., Kayton R.J., Dixon D.A., Spencer P.S. 1,2-Diacetylbenzene, the neurotoxic metabolite of a chromogenic aromatic solvent, induces proximal axonopathy. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2001; 177: 121–31. <https://doi.org/10.1006/taap.2001.9301>
- Савельева Е.И., Корягина Н.А., Орлова О.И. Определение аддуктов отравляющих веществ с биомолекулами как биомаркеров экспозиции/эффекта. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2018; 20(3): 451–63.
- Markelewicz R.Jr., Hall S.J., Boekelheide K. 2,5-Hexanedione and carbendazim coexposure synergistically disrupts rat spermatogenesis despite opposing molecular effects on microtubules. *Toxicol Sci*. 2004; 80: 92–100. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh140>
- Liu Q., Duan H., Dai Y., Niu Y., Chen H., Liu Q. et al. The effect of 2,5-hexanedione on permeability of blood-nerve barrier in rat. *Hum. Exp. Toxicol*. 2010; 29: 497–506. <https://doi.org/10.1177/0960327109357213>
- Bingham E., Cohrssen B., Powell C.H., *Patty's Toxicology Volumes 1–9 5th*. N.Y.: ed. John Wiley & Sons; 2001.
- Szutowski M.M., Rakoto J.S. Multiplicity of n-heptane oxidation pathways catalyzed by cytochrome P450. *J. Biochem. Mol. Toxicol*. 2009; 23(4): 287–94. <https://doi.org/10.1002/jbt.20291>
- Adedara I.A., Abolaji A.O., Odion B.E., Okwudi I.J., Omolaja A.A., Farombi E.O. Impairment of hepatic and renal functions by 2,5-hexanedione is accompanied by oxidative stress in rats. *J. Toxicol*. 2014; 2014: 239240. <https://doi.org/10.1155/2014/239240>

References

1. Levchenko T.P., Konstantinov I.S. Production of potash fertilizers in Russia. *Gornyy zhurnal*. 2016; 4: 10–4 (in Russian).
2. Krutsko N., Shevchuk W. Improvement of the production technology of granular potash fertilizers and their quality. *Rudnik budushhego*. 2011; 4(8): 12–4 (in Russian).
3. Abramov A.A. *Flotation beneficiation methods*. Moscow: Gornaja kniga; 2016 (in Russian).
4. Shulyak I.V., Grushova E.I. Flotation activity of polymer anionic surfactants in the case of flotation desliming of sylvinit ore. *Zhurnal prikladnoy khimii*. 2013; 86(2): 223–31 (in Russian).
5. *Toxicological profile for 2-Hexanone*. U.S. Department Health and Human Services. Public Health Services Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Atlanta, 2020.
6. Bekeeva S.A. Morphological aspects of the effect of hexane on rat brain tissue under conditions of a subacute experiment. *Vestnik KazNU. Seriya biologicheskaya*. 2011; 1(47): 111–14 (in Russian).
7. Bekeeva S.A. Effects of hexane on the morphofunctional state of the liver tissue of experimental animals. *Vestnik KazNU. Seriya biologicheskaya*. 2011; 1(47): 114–7 (in Russian).
8. Ustinova O.Yu., Zaitseva N.V., Vlasova E.M., Kostarev V.G. Corporate programs for preventing health disorders among workers employed at adverse productions as a tool for occupational risk management. *Health Risk Analysis*. 2020; 2: 72–82. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.08.eng>
9. Zhang S., Khan W.A., Su L., Zhang X., Li C., Qin W., Zhao Y. Predicting oxidative stress induced by organic chemicals by using quantitative Structure–Activity relationship methods. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020; 201(110817): 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110817>
10. Kucenko S.A. *Fundamentals of Toxicology*. Sankt-Peterburg: Foliant; 2004 (in Russian).
11. Investigation of a chronic n-hexane poisoning accident in an electronic enterprise of Shenzhen City in 2017. *Occup Health*. 2019; 5. <https://doi.org/10.13329/j.cnki.zyyjk.2019.0187>
12. Shilov V.V., Markova O.L., Kuznetsov A.V. Biomonitoring of influence of harmful chemicals on the basis of the modern biomarkers. Literature review. *Gigiena i Sanitaria*. 2019; 98(6): 591–96. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-6-591-596> (in Russian).
13. Moro A.M., Brucker N., Charao M., Bulcao R., Freitas F., Baierle M. Evaluation of genotoxicity and oxidative damage in painters exposed to low levels of toluene. *Mutat Res*. 2012; 746(1): 42–8. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2012.02.007>
14. Hormozi M., Mirzaei R., Nakhaee A., Payandeh A., Izadi S., Haghighi J.D., Rahimpour R. Quantification of Urinary Metabolites of Toluene and Xylene Isomers as Biological Indices of Occupational Exposure in Printing Industry Workers. *Health Scope*. 2019; 8(1): 1–7.
15. Mikhailuts A.P., Pershin A.N., Maximov S.A. The influence of occupational and ecological load with unfavourable substances on health of workers of chemical plants. *Bulleten' VSNC SO RAMN*. 2005; 8(46): 141–44.
16. Spencer P.S. Neuroprotein targets of γ -diketone metabolites of aliphatic and aromatic solvents that induce central-peripheral axonopathy. *Toxicol. Pathol*. 2020; 48(3): 411–21. <https://doi.org/10.1177/0192623320910960>
17. Kim M.S., Sabri M.I., Miller V.H., Kayton R.J., Dixon D.A., Spencer P.S. 1,2-Diacetylbenzene, the neurotoxic metabolite of a chromogenic aromatic solvent, induces proximal axonopathy. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2001; 177: 121–31. <https://doi.org/10.1006/taap.2001.9301>
18. Savelyeva E.I., Koryagina N.L., Orlova O.I. Determination of toxic substances adducts with biomolecules as biomarkers of the exposure/effect. *Meditina ekstremal'nykh situatsiy*. 2018; 20(3): 451–63. (in Russian).
19. Markelewicz R.Jr., Hall S.J., Boekelheide K. 2,5-Hexanedione and carbendazim coexposure synergistically disrupts rat spermatogenesis despite opposing molecular effects on microtubules. *Toxicol Sci*. 2004; 80: 92–100. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh140>
20. Liu Q., Duan H., Dai Y., Niu Y., Chen H., Liu Q. et al. The effect of 2,5-hexanedione on permeability of blood-nerve barrier in rat. *Hum. Exp. Toxicol*. 2010; 29: 497–506. <https://doi.org/10.1177/0960327109357213>
21. Bingham E., Cohn B., Powell C.H., *Patty's Toxicology Volumes 1–9 5th*. New York: ed. John Wiley & Sons; 2001.
22. Szutowski M.M., Rakoto J.S. Multiplicity of n-heptane oxidation pathways catalyzed by cytochrome P450. *J. Biochem. Mol. Toxicol*. 2009; 23(4): 287–294. <https://doi.org/10.1002/jbt.20291>
23. Adedara I.A., Abolaji A.O., Odion B.E., Okwudi I.J., Omolaja A.A., Farombi E.O. Impairment of hepatic and renal functions by 2,5-hexanedione is accompanied by oxidative stress in rats. *J Toxicol*. 2014; 2014: 239240. <https://doi.org/10.1155/2014/239240>