

УДК 616-084:612-015:616-057:616-079

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У РАБОТАЮЩИХ В РАЗНЫХ СФЕРАХ ПРОИЗВОДСТВА

Умнягина И.А., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Трошин В.В., Иванова Ю.В., Колесов С.А.

ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора,
Нижний Новгород, Россия

В настоящее время существует немногочисленное число исследований, посвященных уровню оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у работающих в разных условиях труда. Остаются актуальными вопросы о целесообразности использования показателей оксидативного стресса и антиоксидантной системы организма, включая систему глутатиона, в качестве маркеров риска развития патологических изменений в организме человека под влиянием вредных факторов окружающей и производственной среды. **Цель исследования** - оценить уровни оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у практически здоровых лиц, работающих в различных сферах производства и подвергающихся воздействию вредных факторов производственной среды. **Материал и методы.** Обследовано 512 практически здоровых лиц, занятых в разных сферах производства. В сыворотке крови оценивали уровни оксидативного стресса по наличию пероксидов и антиоксидантной способности сыворотки по наличию разложившейся антиоксидантами экзогенной перекиси. В цельной крови определяли уровни общего глутатиона и его фракций: восстановленного и окисленного. **Результаты.** Более чем у 50% практически здоровых работающих лиц выявлен высокий уровень оксидативного стресса. Доля лиц, имеющих высокий уровень оксидативного стресса, среди работников, контактирующих с вредными факторами производственной среды, достоверно превышала на 20-40% данный показатель у лиц, не контактирующих с вредными факторами. Величина восстановленного глутатиона и отношение восстановленного глутатиона к окисленному у работающих в условиях воздействия вредных факторов была достоверно ниже относительно их значений у лиц, не контактирующих с вредными факторами. **Выводы.** Работающие лица, имеющие высокий уровень оксидативного стресса и сниженный уровень антиоксидантной защиты, включая систему глутатиона, могут быть отобраны для углубленного мониторинга состояния здоровья.

Ключевые слова: оксидативный стресс, антиоксидантная способность сыворотки, фракции системы глутатиона, вредные производственные факторы.

Для цитирования: Умнягина И.А., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Трошин В.В., Иванова Ю.В., Колесов С.А. Состояние системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у работающих в разных сферах производства. Медицина труда и экология человека. 2023;1:19-34.

Для корреспонденции: Блинова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора, e-mail: btvdn@yandex.ru.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10102>

THE STATE OF THE FREE RADICAL OXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEMS AMONG WORKERS IN DIVERSE PRODUCTION AREAS

Umnyagina I.A., Blinova T.V., Strakhova L.A., Troshin V.V., Ivanova Ju.V., Kolesov S.A.

Nizhniy Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology of Rospotrebnadzor,
Nizhniy Novgorod, Russia

Currently, there is a small number of studies on the level of oxidative stress and antioxidant protection among subjects working in different working conditions. Questions remain about the appropriateness of using indicators of oxidative stress and the antioxidant system of the body, including the glutathione system, as markers of the risk of developing pathological changes in the human body exposed to harmful environmental and occupational factors. **The purpose of the study** is to assess the levels of oxidative stress and antioxidant protection in subjects working in diverse production areas and exposed to harmful factors of the work environment. **Materials and methods.** The study involved 512 subjects. In blood serum, the levels of oxidative stress were assessed by the presence of peroxides; the antioxidant capacity of serum was assessed by the presence of exogenous peroxide decomposed by antioxidants. The levels of total glutathione and reduced and oxidized fractions of the glutathione system were determined in whole blood. **Results.** The proportion of subjects with a high level of oxidative stress among workers exposed to harmful factors of the work environment significantly exceeded this indicator in subjects not exposed to harmful factors. The value of reduced glutathione and the ratio of reduced to oxidized glutathione in workers exposed to harmful factors were significantly lower relative to the same values in subjects not exposed to harmful factors. **Conclusions.** The indicators of oxidative stress levels, serum antioxidant capacity, levels of fractions of the glutathione system can be used to assess the health status of workers in diverse production areas.

Keywords: oxidative stress, antioxidant capacity of serum, fractions of the glutathione system, harmful production factors.

Citations: Umnyagina I.A., Blinova T.V., Strakhova L.A., Troshin V.V., Ivanova Ju.V., Kolesov S.A. The state of the free radical oxidation and antioxidant protection systems among workers in diverse production areas. *Occupational Health and Human Ecology*. 2023;1:19-34.

Correspondence: Tatyana V. Blinova – M.D., D.Sc. (Medicine), Leading Researcher of the Clinical Department, Nizhniy Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology of Rospotrebnadzor, e-mail: btvdn@yandex.ru.

Financing: the study had no financial support.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10102>

В профессиональной деятельности работающие, в зависимости от вида труда, подвергаются воздействию вредных факторов производственной среды (ВПФ) – физических, химических, биологических. ВПФ, воздействуя на органы и системы организма, способствуют развитию новых заболеваний или обострений существующих хронических болезней [1, 2]. В связи с чем проблема раннего выявления нарушений в состоянии органов и систем организма работающих, когда своевременно принятые профилактические меры помогут предотвратить развитие негативных последствий влияния вредного фактора, является важной и актуальной проблемой здравоохранения. В этом направлении целесообразным является использование мультимаркерного подхода к оценке влияния вредного фактора на состояние здоровья работающего. Одновременное использование нескольких биомаркеров (воздействия, эффекта, экспозиции, инвазивных, неинвазивных), отражающих некоторые универсальные звенья патогенетического воздействия вредного фактора среды, дает более полную картину состояния здоровья субъекта, что позволит своевременно, используя индивидуальный подход, провести профилактические, а при показаниях, и лечебные мероприятия [3].

К биохимическим биомаркерам можно отнести показатели оксидативного стресса и антиоксидантной защиты. Оксидативный стресс (ОС) возникает при избыточном образовании свободных радикалов, пероксидов, продуктов перекисного окисления липидов, которые при сниженной антиоксидантной защите (АЗ) оказывают повреждающее действие на органы и системы организма, представляя собой одно из основных неспецифических патогенетических звеньев многих заболеваний [4]. Процессы, вызывающие избыточное образование свободных радикалов в организме человека, до сих пор являются предметом изучения. По мнению многих исследователей, свободные радикалы могут образовываться в избыточном количестве при воздействии неблагоприятных факторов окружающей и производственной среды (загрязненная атмосфера, табачный дым, радиация, химические соединения производственной среды, промышленные аэрозоли, шумовое воздействие, соединения, попадающие в организм с пищей, и т.д.) [5, 6]. В избытке эти вещества становятся очень агрессивными. Они модифицируют структуру белков, липидов, нуклеиновых кислот, нарушают структуру клеточных мембран. В результате страдает рецепторный аппарат клеток, нарушается межклеточное взаимодействие и связь клетки с другими активными молекулами. Свободные радикалы вызывают дисфункцию эндотелия, инактивируют биологически активные молекулы, нарушают синтез гормонов, лейкотриенов и тромбксана, ингибируют аэробное окисление, изменяют энергетический обмен, индуцируют воспаление, способствуя

выработке провоспалительных цитокинов, повреждают генетический аппарат клеток [7]. Инактивацию свободных радикалов осуществляют антиоксиданты, среди которых важное место занимает тиосульфидная система на основе глутатиона. Глутатион существует в двух состояниях – окисленном (GSSG) и восстановленном (GSH). В нормальных физиологических условиях клеточного гомеостаза глутатион остается преимущественно в восстановленной форме. Увеличение количества GSSG вызывает ОС, что приводит к дисбалансу в работе всех систем организма. Функции глутатиона очень разнообразны. Глутатион предотвращает окислительное повреждение клеток, усиливает функции иммунной системы, участвует в посттрансляционной модификации белков, синтезе и восстановлении ДНК, клеточной пролиферации, дифференцировке и регуляции клеточной гибели, включая пути апоптоза. Снижение величин GSH и GSH/GSSG связано с митохондриальной дисфункцией, что может привести к различным патологическим процессам, в частности - воспалительным и дегенеративным. Было продемонстрировано, что изменения концентрации глутатиона происходят при многих патологических состояниях, включая диабет, рак, СПИД, нейродегенеративные заболевания, заболевания печени [8].

Результаты многочисленных наблюдений свидетельствуют о наличии тесной связи ОС и АЗ с различными заболеваниями, функциональными нарушениями, психоэмоциональным состоянием организма. По результатам, полученным рядом исследователей, ВПФ способствуют нарушению сбалансированной работы оксидантных и антиоксидантных систем [9, 10]. Было показано, что при воздействии на организм работающих смеси углеводов усиливается окислительная модификация белков и липидов, повышается концентрация GSSG [11]. Частота изменений уровней биохимических показателей возрастала со стажем работы, что позволило авторам отнести ОС к факторам риска нарушения здоровья работников, контактирующих с полициклическими ароматическими углеводородами, а работников, имеющих высокий уровень ОС - к «группе риска» развития производственно обусловленной патологии, связанной с вредными факторами производственной среды [12].

Следует отметить немногочисленное количество исследований, посвященных изучению развития ОС и системы АЗ у лиц, работающих во вредных условиях труда [13]. Возникает важный вопрос о целесообразности использования показателей ОС в качестве маркеров риска развития патологических изменений в организме человека под влиянием вредных факторов окружающей и производственной среды. Подобные вопросы возникают и в отношении антиоксидантной системы организма, в частности – системы глутатиона.

Цель исследования - оценить уровни оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у практически здоровых лиц, работающих в различных сферах производства и подвергающихся воздействию вредных факторов производственной среды.

Материалы и методы. В консультативной клинике института было обследовано 512 практически здоровых лиц, работающих в разных сферах производства и подвергающихся воздействию комплекса вредных факторов производственной среды. Данные об условиях труда для всех работающих предоставлялись работодателем в соответствии с ФЗ № 426 от 28.12.2013 «О специальной оценке условий труда». Класс условий труд оценивался согласно Р 2.2.2006-05³. Все обследуемые были разделены на 4 группы в зависимости от сферы производства, разделение обследуемых в зависимости от вида ВПФ не проводилось:

- группа 1 (288 человек) - работники одного из металлургических заводов Нижегородской области (резчики металла, фрезеровщики, электрогазосварщики, обрубщики, наждачники, чистильщики), мужчины в возрасте от 25 до 52 лет, подвергались преимущественно воздействию производственного шума, общей и локальной вибрации, промышленных аэрозолей (сварочные и кремнийсодержащие аэрозоли преимущественно фиброгенного действия). Стаж работы $13,8 \pm 7,7$ лет. Содержание взвешенных веществ (пыли) в воздухе рабочей зоны непостоянно превышало предельно допустимые концентрации. Среднесменные значения пыли с содержанием диоксида железа на разных участках колебались от 0,65 до 7,2 мг/м³ (при ПДК 6,0 мг/м³), диоксида кремния (при содержании пыли от 10 до 70%) - от 0,44 до 2,4 мг/м³ (ПДК 2,0 мг/м³), железа – от 1,65 до 2,6 мг/м³ (ПДК 10,0 мг/м³), электрокорунда – от 1,8 до 6,6 мг/м³ (ПДК 6,0 мг/м³), марганца (при его содержании до 20%) – от 0,25 до 0,72 мг/м³ (ПДК – 0,6 мг/м³). Уровень шума на некоторых участках производства достигал 90-95 дБА. Уровень общей вибрации (эквивалентный скорректированный уровень) на некоторых участках (в основном в литейных цехах) достигал 121 дБ, уровень локальной вибрации (эквивалентный скорректированный уровень) (в основном на рабочих местах обрубщиков, наждачников и чистильщиков) – до 125 дБ (ось Z₀ при ПДУ 126 дБ), до 129 дБ (ось X₀ и Y₀ при ПДУ 126 дБ). Общая оценка трудового процесса в группе 1 характеризовалась классом условий труда 3.1–3.2 («вредный» первой и второй степени);

- группа 2 (90 человек) - водители городских автобусов, принадлежащих одному из автотранспортных предприятий г. Нижнего Новгорода, мужчины в возрасте от 30 до 54 лет. Стаж – $17,6 \pm 10$ лет. Вредными факторами, воздействующими на водителей автотранспорта, являлись шум в кабине водителя, общая и локальная вибрация, неблагоприятный микроклимат в кабине водителя, выхлопные газы автотранспорта, пыль неорганическая и органическая, включая шинную пыль, химические соединения (оксиды углерода, азота, свинец, бенз(а)пирен, диоксид азота, бензол, формальдегид, марганец), а также тяжесть и напряженность трудового процесса. Эквивалентные уровни шума в кабине водителя колебались в среднем от 63 до 73 дБА. Уровни общей вибрации (эквивалентный скорректированный уровень) на рабочих местах водителей составили 52-75 дБ (ПДУ по виброускорению - 59 дБ). Уровни локальной вибрации (эквивалентный скорректированный уровень) на рычагах и органах управления автобусов составляли 70-81 дБ (ПДУ по виброускорению – 76 дБ). Уровни инфразвука на рабочих местах водителей не превышали ПДУ. Максимальные уровни оксида углерода в воздухе рабочей зоны в кабинах водителей

³ Р2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда»

некоторых автобусов превышали ПДК до 1,9 раза, оксидов азота – 2,3 раза, алифатических предельных углеводородов – в 1,3 раза. Исследования параметров микроклимата проводились в летний период при температуре окружающего воздуха от 23 до 35 °С. Оценка микроклимата показала, что 62% водителей работает в условиях, соответствующих классу 3.1. По напряженности и степени тяжести трудового процесса условия труда водителей относятся к классу 3.1.-3.2. Общая оценка трудового процесса в группе 2 характеризовалась классом условий труда 3.1–3.2 («вредный» первой и второй степени);

- группа 3 (83 человека) - рабочие сферы водоснабжения, сотрудники химико-аналитического отдела (инженер-химик, лаборант химического анализа, техник-лаборант) и микробиологического отдела (инженер-микробиолог, микробиолог, лаборант-микробиолог), мужчины и женщины от 24 до 57 лет, которые подвергались преимущественному воздействию химических факторов (органические и неорганические соединения азота, ароматические и алифатические альдегиды, органические и неорганические соединения хлора, органические кислоты, алифатические одно- и многоатомные, ароматические спирты и их производные и др.) и биологических факторов (патогенные для человека микроорганизмы, возбудители инфекционных заболеваний патогенные микроорганизмы III и IV групп патогенности и возбудители паразитарных заболеваний). Стаж работы 14,1±7,9 лет. Общая оценка трудового процесса характеризуется классом условий труда 2 (допустимый) и 3.1 («вредный» первой степени);

- группу 4 составил 51 человек (мужчины и женщины от 32 до 52 лет), которые в своей трудовой деятельности не подвергались воздействию вредных производственных факторов – специалисты сферы услуг (работники рекламного агентства, работники офисов и бухгалтерии). Стаж работы 13,9±8,5 лет. Уровень эквивалентного шума на рабочих местах составлял от 42,5 до 59,5 дБА (класс условий труда 2 (допустимый)).

По возрасту и стажу работы группы работающих не различались. В исследования не включались лица с острыми инфекционными и воспалительными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, сахарным диабетом второго типа, обострениями хронических заболеваний. Участники дали добровольное информированное согласие на обследование и опубликование полученных результатов. Проведенная работа не ущемляла права, не подвергала опасности обследованных лиц и была одобрена локальным этическим комитетом ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора.

У всех обследуемых кровь забирали из локтевой вены, образцы обрабатывались немедленно, сыворотку получали по стандартному методу и хранили при минус 70-80° С до анализа.

Показатели ОС и АОС определяли с помощью набора реагентов «PerOx (TOS/TOC) Kit» и «ImAnOx (TAS/TAC) Kit» фирмы Immundiagnostik (Германия). Количественный уровень ОС оценивался по наличию пероксидов в сыворотке крови и выражался в мкмоль/л перекиси, присутствующей в образце; уровень АОС - по числу пероксидов, разложившихся антиоксидантами, и выражался в мкмоль/л перекиси. Расчеты производились по формуле с применением стандартов. Для качественной оценки уровней ОС и АОС в сыворотке крови использовались данные, рекомендованные производителями наборов: низкий, средний и

высокий уровни ОС и АОС. Концентрацию общего (TG), восстановленного (GS) и окисленного (GSSG) глутатиона определяли в цельной крови по методу Элмана [14].

Статистическая обработка результатов проводилась методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.1 (Statsoft Inc, USA). Используя критерий Шапиро-Уилка, были проведены анализы нормальности распределения признаков и равенства дисперсий. Для признаков, которые подчинялись нормальному распределению, анализ выполнялся методами параметрической статистики. Характеристика распределений оценивалась при вычислении средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (σ) и средней ошибки средней величины (m). Достоверность различий средних величин между группами оценивалась с использованием параметрического t-критерия Стьюдента. Для признаков, распределение которых отклонялись от нормального, расчет проводился по критерию U Манна-Уитни. Данные представлены как Med \pm IQR (25–75%). Критический уровень значимости результатов исследования принимался при $p < 0,05$. Значения p от 0,05 и до 0,1 включительно расценивались как тенденция.

Результаты. Уровни ОС и количество пероксидов в сыворотке крови обследуемых представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота выявления уровней ОС, количество пероксидов в сыворотке крови у работающих лиц

Table 1

The frequency of detecting OS levels, the amount of peroxides in the blood serum of workers

Показатель	Группы обследованных			
	Группа 1 n=288	Группа 2 n=90	Группа 3 n=83	Группа 4 n=51
Возраст (годы)	от 25 до 52	от 30 до 54	от 24 до 57	от 32 до 52
Уровень ОС:	Частота выявления уровней ОС (абс. (%))			
низкий (менее 180 мкмоль/л)	13 (4,5)	6 (6,7)	19 (22,9)	21 (41,2)
средний (180 - 310 мкмоль/л)	58 (20,1)	36 (40,0)	22 (26,5)	12 (23,5)

высокий (более 310 мкмоль/л)	217 (75,3)	48 (53,3)	42 (50,6)	18 (35,3)
Количество пероксидов (Med ± IQR (25% – 75%)), мкмоль/л				
Количество пероксидов (референтные значения): (менее 310 мкмоль/л)	441,8 (309,4-582,6)	495,2 (265,5-589,2)	309,7 (225,3-502,4)	243,0 (171,7-521,8) p _{1,4} = 0,043 p _{2,4} = 0,030 p _{3,4} = 0,510

p - достоверность различий среднего количества пероксидов в сыворотке крови между группами обследуемых (критерий U Манна-Уитни).

p - reliability of differences in the average amount of peroxides in the blood serum between groups of subjects (Mann-Whitney U test).

Полученные результаты показали, что высокий уровень ОС (более 310 мкмоль/л) выявлялся в 53,6% случаев. У работающих металлургического производства высокий уровень ОС наблюдался у большего числа лиц относительно его уровня у водителей и работников сферы водоснабжения – у 75,3% против 53,3 и 50,6%. В группе работников сферы услуг высокий уровень ОС констатировался только у одной трети обследованных. Низкий уровень ОС был выявлен у незначительного числа лиц, работающих в металлургическом производстве, и у водителей – у 4,5% и 6,7% обследованных. У работников сферы водоснабжения низкий уровень ОС диагностировался в 3-5 раз чаще относительно первых двух групп, но в 2 раза реже относительно работников сферы услуг - 22,9% против 41,2%. В группе 4 преобладали низкий и средний уровни ОС. В этой же группе обследованных выявлялось наименьшее содержание пероксидов в сыворотке крови - 243,0 (171,7-521,8) мкмоль/л против 441,8 (309,4-582,6) и 495,2 (265,5-589,2) мкмоль/л в 1-й и 2-й группах соответственно (p = 0,043; p = 0,030). Среднее количество пероксидов в 3-й группе не отличалось от их количества в 4-й группе (p = 0,510).

Уровни АОС, количество экзогенно введенных разложившихся пероксидов в сыворотке крови обследуемых представлены в таблице 2.

Таблица 2

Частота выявления уровней АОС, количество экзогенно введенных разложившихся пероксидов в сыворотке крови у работающих лиц

Table 2

The frequency of detecting AOS levels, the amount of exogenously introduced decomposed peroxides in the blood serum of workers

Показатель	Группы обследованных			
	Группа 1 n=288	Группа 2 n=90	Группа 3 n=83	Группа 4 n=51
Возраст (годы)	от 25 до 52	от 30 до 54	от 24 до 57	от 32 до 52
Уровень АОС	Частота выявления уровней АОС (абс. (%))			
низкий (менее 280 мкмоль/л)	138 (47,9)	16 (17,8)	37 (44,6)	15 (29,4)
средний (280 - 320 мкмоль/л)	88 (30,5)	36 (40,0)	36 (43,4)	24 (47,1)
высокий (более 320 мкмоль/л)	62 (21,5)	38 (42,2)	13 (11,3)	12 (23,5)
	Количество разложившихся пероксидов (Med ± IQR (25% – 75%)), мкмоль/л)			
Количество разложившихся пероксидов (референтные значения): (более 280 мкмоль/л)	280,8 (258,2 – 323,0)	360,1 (350,1 - 375,5)	292,4 (260,1 - 310,8)	288,3 (263,0-321,1) p _{1,4} = 0,31 p _{2,4} = 0,12 p _{3,4} = 0,42

p - достоверность различий среднего количества экзогенно введенных разложившихся пероксидов в сыворотке крови между группами обследуемых (критерий U Манна-Уитни).

p - reliability of differences in the average amount of exogenously introduced decomposed peroxides in the blood serum between groups of subjects (Mann-Whitney U test).

Полученные результаты показали, что низкий уровень АОС (менее 280 мкмоль/л) выявлялся в 34,9% случаев. Выявлены различия в уровне АОС между группами работающих, наиболее выраженные при низком и высоком уровнях. Почти у половины работающих в металлургическом производстве и сфере водоснабжения наблюдался низкий уровень АОС - у 47,9 и 44,6% против 29,4% в группе 4. У водителей автотранспорта низкий уровень АОС выявлялся у меньшего числа лиц (17,8%) относительно всех групп. Однако в группе водителей у значительного числа лиц был выявлен высокий уровень АОС – у 42,2% обследуемых против 21,5, 11,3 и 23,5% в группах 1, 3 и 4 соответственно. Достоверных различий в количественной характеристике АОС между обследуемыми группами не было выявлено.

В таблице 3 представлены показатели фракций глутатиона в крови обследованных лиц.

Таблица 3

Показатели системы глутатиона, частота выявления пониженных (повышенных) значений у работающих лиц

Table 3

Indicators of the glutathione system, the frequency of detection of low (elevated) values in workers

Показатель	Группы обследованных							
	Группа 1 n=288		Группа 2 n=90		Группа 3 n=83		Группа 4 n=51	
Возраст (годы)	от 25 до 52		от 30 до 54		от 24 до 57		от 32 до 52	
Фракции глутатиона (референтные значения)	Количество глутатиона (M±m) и частота выявления повышенных (↑) и пониженных (↓) уровней (абс. (%))							
глутатион общий TG (900-1500 мкмоль/л)	1271,9 ± 42,3	8 (2,8)↓	1266,5 ± 26,1	2 (2,2)↓	1235,6 ± 28,4	1 (1,3)↓	1280,2 ± 64,1	0 (0)↓
глутатион восстановленный GSH (750-1300 мкмоль/л)	998,0 ± 39,2	67 (23,3) ↓	1104,3 ± 29,8	10 (11,1) ↓	1120,4 ± 38,5	7 (8,4)↓	1136,5 ± 50,1	0 (0)↓
глутатион	128,3	221	84,2 ±	20	80,2 ±	17	79,1 ±	9

окисленный GSSG (75-100 мкмоль/л)	± 7,5 (76,7) ↑	6,8 (22,2) ↑	8,4 (20,5) ↑	9,2 (17,6)↑
GSH/GSSG (10:1)	6,9 ± 4,1 (80,2) ↓	13,1 ± 3,4 (27,7) ↓	14,0 ± 2,8 (22,9) ↓	19,9 ± 4,6 (17,6)↓
p	$p^{GS}_{1,4}=0,0001$ $p^{GSSG}_{1,4}=0,0001$ $p^{GS/GSSG}_{1,4}=0,000$ 1 $p^{GS}_{1,2}=0,0001$ $p^{GS}_{1,3}=0,0001$ $p^{GSSG}_{1,2}=0,0001$ $p^{GSSG}_{1,3}=0,0001$ $p^{GS/GSSG}_{1,2}=0,000$ 1 $p^{GS/GSSG}_{1,3}=0,000$ 1	$p^{GS}_{2,4}=0,0001$ $p^{GSSG}_{2,4}=0,0001$ $p^{GS/GSSG}_{2,4}=0,000$ 1 $p^{GS}_{2,3}=0,002$ $p^{GSSG}_{2,3}=0,001$ $p^{GS/GSSG}_{2,3}=0,06$	$p^{GS}_{3,4}=0,036$ $p^{GSSG}_{3,4}=0,510$ $p^{GS/GSSG}_{3,4}=0,000$ 1	

p - достоверность различий среднего количества фракций глутатиона в крови между группами обследуемых (t-критерия Стьюдента).

p - the significance of differences in the average number of glutathione fractions in the blood between groups of subjects (Student's t test).

Результаты показали, что концентрации фракций глутатиона у обследованных лиц не выходили за пределы референтных значений. Исключением являлась фракция GSSG у работающих в металлургическом производстве. Ее концентрация в крови лиц 1-й группы в среднем на 40% превышала таковую у лиц 2-, 3- и 4-й групп. Анализ восстановленного и окисленного глутатиона показал, что во всех группах работающих, контактирующих с вредными факторами производственной среды, содержание его в крови было ниже относительно его концентрации в крови работающих вне контакта с вредными производственными факторами ($p=0,0001$; $p=0,0001$; $p=0,036$ - для восстановленного глутатиона; $p=0,0001$; $p=0,0001$ - для окисленного в 1-, 2- и 4-й группах). Различий в количестве окисленного глутатиона между 3-й и 4-й группами не было выявлено ($p = 0,510$). Наиболее выраженные нарушения в содержании фракций глутатиона и величины отношения GSH/GSSG наблюдались у работающих металлургического производства.

Обсуждение. Полученные результаты выявили как общие закономерности, так и различия в состоянии системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты организма работающих в зависимости от условий труда. Высокий уровень ОС наблюдался во всех группах практически здоровых лиц, работающих как в условиях воздействия вредных производственных факторов, так и вне их воздействия. Различия заключались в количестве пероксидов и частоте выявления высокого уровня ОС. Большая доля лиц с высоким уровнем ОС наблюдалась среди работников, контактирующих с вредными факторами производственной среды. Не было выявлено четкой взаимосвязи между условиями труда работающих и антиоксидантной способностью сыворотки крови. У основной части всех работающих преобладали средний и низкий уровни АОС.

Следует отметить более стабильную работу системы глутатиона у работающих в разных условиях труда по сравнению с системами свободнорадикального окисления и АОС. Концентрация фракций глутатиона в крови обследованных в основном не выходила за пределы референтных значений. Исключением явилась группа работающих металлургического производства. У данных лиц была повышена фракция GSSG и снижена величина отношения GSH/GSSG. Несмотря на то что концентрация всех фракций глутатиона находилась в пределах физиологической нормы, величины GSH и GSH/GSSG у работающих в условиях воздействия вредных факторов были достоверно ниже относительно их значений у лиц, не контактирующих с вредными факторами.

По мнению многих исследователей, низкий уровень глутатиона при высоком ОС является крайне неблагоприятным прогностическим признаком для организма и служит патогенетическим звеном в развитии ряда заболеваний, в том числе вызванных вредными факторами окружающей и производственной среды [15, 16, 17]. Кроме того, повышенный уровень ОС, снижение АЗ у работающих могут усугубить уже имеющуюся субклиническую патологию и быть риском для возникновения новых заболеваний [18, 19]. Рядом авторов была подтверждена ключевая роль ОС в раннем развитии артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек в общей популяции. По мнению исследователей, данные заболевания были связаны с повышенной выработкой супероксидных радикалов и снижением биодоступности антиоксидантных веществ. Авторы полагают возможное использование показателей ОС и глутатиона для клинического мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Использование показателей ОС и системы глутатиона может явиться важным методическим подходом для мониторинга развития заболеваний среди населения. Однако нельзя исключить и другие эндогенные показатели риска развития патологии, связанные со свободнорадикальным окислением. Именно комбинация биомаркеров (воспаления, эндотелиальной дисфункции, метаболического синдрома), связанных с окислительно-восстановительными процессами, могла бы лучше отражать окислительно-восстановительный статус всего организма и улучшить прогностическую значимость ОС, АЗ, включая систему глутатиона. Применение мультимаркерного подхода даст более полное представление врачу о причинах развития ОС и выборе терапевтических мероприятий, направленных на его снижение.

Таким образом, лицам, имеющим нарушения в системе свободнорадикального окисления, можно рекомендовать обследование на наличие свободных радикалов и показателей антиоксидантной защиты. В случае негативных изменений необходимо пройти углубленное клиническое обследование, обратить серьезное внимание на режим труда, отдыха, рацион питания работающих лиц. Данные показатели могут быть использованы для оценки состояния системы оксидантов-антиоксидантов и рекомендованы при анализе риска воздействия на организм работающих вредных производственных химических и физических факторов. Показатели ОС и АЗ могут служить информативными тестами для мониторинга за состоянием здоровья лиц, работающих в условиях воздействия вредных факторов производственной среды.

Список литературы:

1. Słota M., Wąsik M., Stołtny T., Machoń-Grecka A., Kasperczyk A., Bellanti F., et al. Relationship between lead absorption and iron status and its association with oxidative stress markers in lead-exposed workers. *J Trace Elem Med Biol.* 2021;68:126841. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126841
2. Golbidi S., Li H., Laher I. Oxidative stress: a unifying mechanism for cell damage induced by noise, (water-pipe) smoking, and emotional stress-therapeutic strategies targeting redox imbalance. *Antioxid Redox Signal.* 2018;28(9):741-759. DOI: 10.1089/ars.2017.7257
3. Павловская Н.А. Ранняя диагностика профессиональных заболеваний. Руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2020;128с. DOI: 10.33029/9704-5726-9- EDO-2020-1-128
4. Forman H.J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(9):689-709. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1
5. Xie X., He Z., Chen N., Tang Z., Wang Q., Cai Y. The roles of environmental factors in regulation of oxidative stress in plant. *Biomed Res Int.* 2019;2019:9732325. DOI: 10.1155/2019/9732325
6. Münzel T., Schmidt F.P., Steven S., Herzog J., Daiber A., Sørensen M. Environmental noise and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(6):688-697. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.015
7. Papaconstantinou J. The role of signaling pathways of inflammation and oxidative stress in development of senescence and aging phenotypes in cardiovascular disease. *J. Cells.* 2019;8(11):1383. DOI: 10.3390/cells8111383
8. Искусных И.Ю., Захарова А.А., Патхак Д. Глутатион при заболеваниях мозга и старении. *Молекулы.* 2022;27(1):324. DOI: 10.3390/molecules27010324
9. Фагамова А.З., Тимашева Г.В., Смолянкин Д.А. Состояние процессов окислительного метаболизма у работающих в условиях химической нагрузки. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета.* 2018;S3-2:840-844.
10. Bourdrel T., Bind M., Béjot Y., Morel O., Argacha J. Cardiovascular effects of air pollution. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(11):634-642. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.05.003
11. Терехина Н.А., Терехин Г.А., Жидко Е.В., Горячева О.Г. Окислительная модификация белков, проницаемость эритроцитарных мембран и активность гамма-

- глутамилтранспептидазы при различных интоксикациях. Медицинская наука и образование Урала. 2019;4:78-82.
12. Ушков А.А., Соболев Ю.А., Родюкова Е.С., Сорока Л.И., Колеснева Е.В. Окислительный стресс как показатель степени риска здоровья работников, контактирующих с полициклическими ароматическими углеводородами. Здоровье и окружающая среда. 2015;25:149-153.
 13. Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., Лазарашвили Н.А., Безрукавникова Л.М., Измерова Н.И., Санин В.Ю., и др. Современные медицинские технологии в диагностике и оценке риска развития профессиональных заболеваний Медицина труда и промышленная экология. 2013;7:9-13.
 14. Giustarini D., Fanti P., Sparatore A., Matteucci E., Rossi R. Anethole dithiolethione lowers the homocysteine and raises the glutathione levels in solid tissues and plasma of rats: a novel non-vitamin homocysteine-lowering agent. *Biochem. Pharmacol.* 2014; 89:246–254. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.03.005.
 15. Layali I., Shahriary A., Rahmani Talatappe N., Tahmasbpour E., Rostami H., Beigi Harchegani A. Sulfur mustard triggers oxidative stress through glutathione depletion and altered expression of glutathione-related enzymes in human airways. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2018; 40(4):290-296. DOI: 10.1080/08923973.2018.1460754.
 16. Čapek J., Roušar T. Detection of oxidative stress Induced by nanomaterials in cells-the roles of reactive oxygen species and glutathione. *Molecules.* 2021;26(16):4710. DOI: 10.3390/molecules 26164710.
 17. Zalachoras I., Hollis F., Ramos-Fernández E., Trovo L., Sonnay S., Geiser E., Preitner N., Steiner P., Sandi C., Morató L. Therapeutic potential of glutathione-enhancers in stress-related psychopathologies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020; 114:134-155. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.03.015.
 18. Asher B. F., Guilford F. Oxidative and low glutathione in common ear, nose, and throat conditions: a systematic review. *Altern Ther Health Med.* 2016; 22(5):44-50.
 19. Singh N., McMahon H., Bilderbeck A., Reed ZE., Tunbridge E., Brett D., Geddes JR., Churchill G.C., Goodwin G.M. Plasma glutathione suggests oxidative stress is equally present in early and late onset bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2019;21(1):61-67. DOI: 10.1111/bdi.12640.
 20. Bourgonje A.R., Bourgonje M.F., Post A., la Bastide-van Gemert S., Kieneker L.M., Bulthuis M.L.C., Gordijn S.J., Gansevoort R.T., Bakker S.J.L., Mulder D.J., Pasch A., van Goor H., Abdulle A.E. Systemic oxidative stress associates with new-onset hypertension in the general population. *Free Radic Biol Med.* 2022; 187:123-131. DOI: 10.1016 / j.freeradbiomed.2022.05.020.

References:

1. Słota M., Wąsik M., Stołtny T., Machoń-Grecka A., Kasperczyk A., Bellanti F., et al. Relationship between lead absorption and iron status and its association with oxidative stress markers in lead-exposed workers. *J Trace Elem Med Biol.* 2021;68:126841. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126841

2. Golbidi S., Li H., Laher I. Oxidative stress: a unifying mechanism for cell damage induced by noise, (water-pipe) smoking, and emotional stress-therapeutic strategies targeting redox imbalance. *Antioxid Redox Signal*. 2018;28(9):741-759. DOI: 10.1089/ars.2017.7257
3. Pavlovskaya N.A. Early diagnosis of occupational diseases. *Rukovodstvo*. Moskva: GEOTAR-Media. 2020;128 s. DOI: 10.33029/9704-5726-9- EDO-2020-1-128
4. Forman H.J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(9):689-709. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1
5. Xie X., He Z., Chen N., Tang Z., Wang Q., Cai Y. The roles of environmental factors in regulation of oxidative stress in plant. *Biomed Res Int*. 2019;2019:9732325. DOI: 10.1155/2019/9732325
6. Münzel T., Schmidt F.P., Steven S., Herzog J., Daiber A., Sørensen M. Environmental noise and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(6):688-697. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.015
7. Papaconstantinou J. The role of signaling pathways of inflammation and oxidative stress in development of senescence and aging phenotypes in cardiovascular disease. *J. Cells*. 2019;8(11):1383. DOI: 10.3390/cells8111383
8. Iskusnykh I.Y., Zakharova A.A., Pathak D. Glutathione in brain disorders and aging. *Molecules*. 2022;27(1):324. DOI: 10.3390/molecules27010324
9. Fagamova A.Z., Timasheva G.V., Smolyankin D.A. The state of the processes of oxidative metabolism working in conditions of chemical stress. *Vestnik bashkirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2018;S3-2:840-844.
10. Bourdrel T., Bind M., Béjot Y., Morel O., Argacha J. Cardiovascular effects of air pollution. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(11):634-642. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.05.003
11. Terekhina N.A., Terekhin G.A., Zhidko E.V., Goryacheva O.G. Oxidative modification of proteins, permeability of erythrocyte membranes and activity gamma-glutamyltranspeptidase in various intoxications. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2019;4:78-82.
12. Ushkov A.A., Sobol Y.A., Rodukova A.S., Soroka L.I., Kolesneva E.V. Oxidative stress as a risk level indicator of workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Zdorove i okruzhayushchaya sreda*. 2015;25:149-153.
13. Kuzmina L.P., Kolyaskina M.M., Lazarashvili N.A., Bezroukavnikova L.M., Izmerova N.I., Sanin V.Yu., et al. Contemporary medical technologies in diagnosis and evaluating risks of occupational diseases. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2013;7:9-13.
14. Giustarini D, Fanti P, Sparatore A, Matteucci E, Rossi R. Anethole dithiolethione lowers the homocysteine and raises the glutathione levels in solid tissues and plasma of rats: a novel non-vitamin homocysteine-lowering agent. *Biochem. Pharmacol*. 2014;89:246-254. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.03.005.
15. Layali I., Shahriary A., Rahmani Talatappe N., Tahmasbpour E., Rostami H., Beigi Harchegani A. Sulfur mustard triggers oxidative stress through glutathione depletion and altered expression of glutathione-related enzymes in human airways. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2018;40(4):290-296. DOI: 10.1080/08923973.2018.1460754.

16. Čapek J., Roušar T. Detection of oxidative stress Induced by nanomaterials in cells-the roles of reactive oxygen species and glutathione. *Molecules*. 2021;26(16):4710. DOI: 10.3390/molecules 26164710.
17. Zalachoras I., Hollis F., Ramos-Fernández E., Trovo L., Sonnay S., Geiser E., Preitner N., Steiner P., Sandi C., Morató L. Therapeutic potential of glutathione-enhancers in stress-related psychopathologies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;114:134-155. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.03.015.
18. Asher B. F., Guilford F. Oxidative and low glutathione in common ear, nose, and throat conditions: a systematic review. *Altern Ther Health Med*. 2016; 22(5):44-50.
19. Singh N., McMahon H., Bilderbeck A., Reed ZE., Tunbridge E., Brett D., Geddes JR., Churchill G.C., Goodwin G.M. Plasma glutathione suggests oxidative stress is equally present in early and late onset bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2019;21(1):61-67. DOI: 10.1111/bdi.12640.
20. Bourgonje A.R., Bourgonje M.F., Post A., la Bastide-van Gemert S., Kieneker L.M., Bulthuis M.L.C., Gordijn S.J., Gansevoort R.T., Bakker S.J.L., Mulder D.J., Pasch A., van Goor H., Abdulle A.E. Systemic oxidative stress associates with new-onset hypertension in the general population. *Free Radic Biol Med*. 2022; 187:123-131. DOI: 10.1016 / j.freeradbiomed.2022.05.020.

Поступила/Received: 14.12.2022

Принята в печать/Accepted: 20.02.2023