

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 613.6; 616.24

DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.13



Научная статья

ГЛУТАТИОН КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РИСКА НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩИХ ЛИЦ

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

Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии, Россия, 603105, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, 20

Окислительно-восстановительный баланс является ключевым в сохранении здоровья человека. В связи с этим оптимизация уровня глутатиона в организме была предложена в качестве стратегии укрепления здоровья и профилактики заболеваний, хотя причинно-следственная связь между статусом глутатиона и риском заболевания или лечением до конца не установлена. Цель исследования – дать оценку глутатиону как неспецифическому прогностическому фактору риска нарушения и ухудшения состояния здоровья лиц, работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей. Под наблюдением находились: работники металлургического завода, контактирующие с промышленными аэрозолями (сварочными и кремнийсодержащими аэрозолями преимущественно фиброгенного действия); больные хроническим пылевым необструктивным бронхитом вне обострения; больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии, находившиеся в постконтактном периоде; работающие, которые в своей трудовой деятельности не подвергались воздействию промышленных аэрозолей. Содержание общего (TG), восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона в цельной крови определяли по методу Элмана.

Более чем у 50 % работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей были выявлены повышенные уровни GSSG (более 100 мкмоль/л) и низкие уровни коэффициента GSH/GSSG (менее 10 ед.). Для данных маркеров установлена диагностическая чувствительность более 50 %, диагностическая специфичность более 85 % и прогностическая значимость более 80 % для обследованных групп. Уровень GSSG и величину GSH/GSSG возможно использовать в качестве прогностического критерия ухудшения состояния здоровья лиц, работающих в контакте с промышленными аэрозолями и возможного развития у них хронической бронхо-легочной патологии.

Ключевые слова: восстановленный глутатион, окисленный глутатион, отношение фракций глутатиона, промышленные аэрозоли, бронхо-легочная патология, окислительный стресс, фактор риска, работающие лица.

Сохранение здоровья нации является первоочередной задачей государства и тесно связано с состоянием здравоохранения в стране, разработкой программ, направленных на сохранение здоровья всех групп населения независимо от их статуса, производственной деятельности, благосостояния¹.

© Блинова Т.В., Страхова Л.А., Трошин В.В., Колесов С.А., Умнягина И.А., Иванова Ю.В., 2023

Блинова Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела (e-mail: btvdn@yandex.ru; тел.: 8 (915) 944-38-75; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5254-9378>).

Страхова Лариса Анатольевна – научный сотрудник клинического отдела (e-mail: strahova.laris2019@yandex.ru; тел.: 8 (910) 381-72-47; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0672-6622>).

Трошин Вячеслав Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий клиническим отделом (e-mail: recept@nniigp.ru; тел.: 8 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7077-0014>).

Колесов Сергей Алексеевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник клинического отдела (e-mail: recept@nniigp.ru; тел.: 8 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4379-0228>).

Умнягина Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, директор (e-mail: recept@nniigp.ru; тел.: 8 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9276-7043>).

Иванова Юлия Валентиновна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник клинического отдела (e-mail: iul.999@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1251-4610>).

¹ О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации: Указ Президента РФ от 02.07.2021 № 400 [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://base.garant.ru/401425792/> (дата обращения: 30.10.2022); О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года (с изменениями и дополнениями): Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://base.garant.ru/71937200/#friends> (дата обращения: 03.11.2022).

Большое внимание уделяется состоянию здоровья людей трудоспособного возраста, работающих во вредных условиях труда [1]. В этом случае ключевую роль играют предварительные и периодические медицинские осмотры, одна из задач которых – выявление ранних признаков профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний. Своевременному раннему выявлению заболеваний помогают биомаркеры – количественные показатели состояния здоровья человека. Биомаркер может явиться индикатором риска и развития заболевания, диагностики и эффективности лечения.

Одним из таких маркеров является биохимический маркер глутатион. Несмотря на то, что изучение структурно-функциональных взаимоотношений в системе глутатиона идет десятки лет, многие вопросы, касающиеся функции глутатиона в норме и при патологии, требуют углубленного исследования.

Глутатион является основным внутриклеточным антиоксидантом, который удаляет активные формы кислорода и азота неферментативным или ферментативным путем. Внутриклеточный глутатион существует в виде мономера в восстановленной форме (GSH) и в виде дисульфидного димера – в окисленной форме (GSSG), которая образуется после окисления GSH. Восстановленная и окисленная формы глутатиона представляют собой основной окислительно-восстановительный буфер клетки. В физиологических условиях наблюдаются более высокие концентрации GSH по сравнению с GSSG. Соотношение фракций GSH / GSSG рассматривается некоторыми авторами как маркер оксидативного стресса (ОС) [2]. Дефицит GSH или снижение соотношения GSH / GSSG в значительной степени свидетельствует об ОС и сниженной антиоксидантной способности клеток, повышенные уровни GSH говорят об усилении антиоксидантной способности и устойчивости к ОС [3]. Исследования фракций глутатиона показали, что у здоровых людей соотношение «GSH / GSSG» составляет около 10:1, а уменьшение соотношения является маркером оксидативного стресса [4].

Функции глутатиона очень разнообразны. Глутатион предотвращает окислительное повреждение клеток, усиливает функции иммунной системы, участвует в посттрансляционной модификации белков, принимает участие в синтезе и восстановлении ДНК, в клеточной пролиферации, дифференцировке и регуляции клеточной гибели, включая пути апоптоза. Глутатион играет важную роль в процессе неферментативного глутатионилирования белков, регулируя тем самым структуру и функцию белка, изменяя форму, заряд и размер белка-мишени, защищает белки от дальнейшего необратимого перекисления [5].

Нарушения в системе глутатиона отмечены при многих заболеваниях. Снижение уровня восстановленного и увеличение окисленного глутатиона были выявлены при сахарном диабете, инсульте,

артериальной гипертензии, после операций на сердце, при неврологических заболеваниях, шизофрении, болезни Альцгеймера [6–9]. Снижение GSH и увеличение фракции GSSG наблюдались при многих заболеваниях легких: хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме, идиопатическом легочном фиброзе, кистозном фиброзе, острым респираторном дистресс-синдроме [10, 11]. Установлено, что окислительно-восстановительный баланс является ключевым в сохранении здоровья человека. В связи с этим оптимизация уровня глутатиона в организме была предложена в качестве стратегии укрепления здоровья и профилактики заболеваний, хотя причинно-следственная связь между статусом глутатиона и риском заболевания или лечением до конца не установлена [12]. Учитывая множество ролей, которые играет GSH, трудно установить причинно-следственную связь между изменениями уровня GSH и развитием того или иного заболевания [13].

В систему глутатиона входит ряд ферментов, осуществляющих важные антиоксидантные функции. Глутатионпероксидазы обезвреживают перекись водорода и восстанавливают окисленные липиды [14]. Глутатионредуктаза восстанавливает окисленный глутатион (GSSG) и поддерживает в клетках постоянный уровень восстановленного глутатиона (GSH) [15]. Глутатион-S-трансферазы защищают клетки от воздействия окружающей среды за счет функции детоксикации, катализируя процесс конъюгации GSH [16].

В неблагоприятных условиях система глутатиона направлена на сохранение гомеостаза организма путем работы его ферментных систем, ориентированных на сохранение сбалансированного взаимоотношения между его отдельными фракциями – окисленная форма глутатиона быстро переходит в восстановленную, система глутатиона снова восстанавливается и осуществляет свою антиоксидантную функцию. 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.) в избыточном количестве образуются свободные радикалы [17, 18]. По результатам, полученным рядом исследователей, вредные производственные факторы способствуют нарушению сбалансированной работы оксидантных и антиоксидантных систем [6, 7]. При избыточном образовании свободных радикалов и нарушениях в системе свободнорадикального окисления антиоксидантная функция глутатиона может быть нарушена, что проявляется в конечном счете в избыточном образовании его окисленной формы и снижении восстановленной. Обобщая данные многочисленных исследований, можно утверждать, что сбой в системе глутатиона отрицательно сказывается на течении и прогнозе

уже имеющих различных заболеваний и может способствовать возникновению новых патологий различного генеза.

Цель исследования – дать оценку глутатиону как неспецифическому прогностическому фактору риска нарушения и ухудшения состояния здоровья лиц, работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 245 человек. Обследуемые были разделены на пять групп:

1-я группа (контроль) – практически здоровые лица, работающие в разных сферах производства, которые в своей трудовой деятельности не подвергались воздействию промышленных аэрозолей (работники рекламного агентства, менеджеры, работники офисов и бухгалтерии) (44 человека – мужчины в возрасте 57 (53–59) лет, стаж работы – $13,9 \pm 8,5$ г.).

2-я группа – практически здоровые лица, работающие на металлургическом заводе Нижегородской области (55 человек – мужчины в возрасте 52 (47–54) лет, стаж работы – $13,8 \pm 7,7$ г.), которые подвергались преимущественному воздействию сварочных и кремнийсодержащих аэрозолей по большей части фиброгенного действия (электрогазосварщики, стропальщики, резчики металла, фрезеровщики, вальцовщики), не имеющие функциональных признаков нарушения легочной вентиляции.

3-я группа – практически здоровые лица, работающие на металлургическом заводе Нижегородской области (39 человек – мужчины в возрасте 51 (45–55) года, стаж работы – $13,3 \pm 7,5$ г.), которые подвергались преимущественному воздействию сварочных и кремнийсодержащих аэрозолей по большей части фиброгенного действия (электрогазосварщики, стропальщики, резчики металла, фрезеровщики, вальцовщики), имеющие функциональные признаки нарушения легочной вентиляции.

4-я группа – стажированные работники автомобилестроительного предприятия г. Нижнего Новгорода, больные хроническим пылевым необструктивным бронхитом (пХНБ) вне обострения, вызванным длительным воздействием сварочных и кремнийсодержащих аэрозолей преимущественного фиброгенного действия, которые находились в постконтактном периоде и наблюдались в терапевтической клинике ФБУН ННИИГП Роспотребнадзора (29 человек (14 мужчин и 15 женщин) в возрасте

59 (55–60) лет, стаж работы во вредных условиях – $27,8 \pm 8,0$ г.).

5-я группа – стажированные работники автомобилестроительного предприятия г. Нижнего Новгорода, больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии (пХОБЛ) стабильного течения, вызванной длительным воздействием сварочных и кремнийсодержащих аэрозолей преимущественного фиброгенного действия, находившиеся под наблюдением в клинике ФБУН ННИИГП Роспотребнадзора (78 человек (12 женщин и 66 мужчин) в возрасте 59 (58–63) лет, стаж работы во вредных условиях – $26,0 \pm 8,0$ г.).

Из исследования были исключены лица с острыми инфекционными заболеваниями, злокачественными образованиями, сахарным диабетом, обострениями хронических заболеваний.

Работа была выполнена с информированного согласия пациентов на участие в нем и одобрена локальным этическим комитетом ФБУН ННИИГП Роспотребнадзора.

Данные об условиях труда для работающих 2-й и 3-й групп предоставлялись работодателем в соответствии с ФЗ № 426 от 28.12.2013 «О специальной оценке условий труда»². Согласно данной оценке среднесменные значения пыли с содержанием диоксида триоксида 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), электрокорунда – от 1,8 до 6,6 мг/м³ (ПДК 6,0 мг/м³). Среднесменные концентрации диоксида кремния, электрокорунда и диоксида триоксида в воздухе рабочих мест превышали ПДК в 1,1–1,2 раза. Класс условий труда 3.1 («вредный» первой степени).

Диагноз ХОБЛ был поставлен на основании критериев Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – GOLD, 2021) [19] и Федеральных клинических рекомендаций Российского респираторного общества [20]. Диагноз пХНБ был установлен на основании критериев Национального руководства³. Диагноз профессионального заболевания был установлен в соответствии с «Положением о расследовании и учете профессиональных заболеваний» (Постановление Правительства РФ от 15.12.2000 г. № 967)⁴ и приказом Минздрава России от 27 апреля 2012 г. № 417н

² О специальной оценке условий труда: Федеральный закон от 28.12.2013 № 426-ФЗ / принят Госдумой 23 декабря 2013 г., одобрен Советом Федерации 25 декабря 2013 г. [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156555/ (дата обращения: 01.11.2022).

³ Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство / под ред. акад. РАН Н.Ф. Измерова, акад. РАН А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 792 с.

⁴ Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний (с изменениями и дополнениями): Постановление Правительства РФ от 15 декабря 2000 г. № 967 [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://base.garant.ru/182775/> (дата обращения: 07.02.2023).

«Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»⁵.

У всех обследованных изучалась функция внешнего дыхания при помощи спирометра Spirolab III ОХУ (Италия) с оценкой следующих параметров: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, % должн), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, % должн), расчетное соотношение этих параметров (ОФВ₁ / ФЖЕЛ, %) – модифицированный индекс Тиффно (МИТ) и максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75 % ФЖЕЛ (МОС 75 %).

У всех обследуемых определяли концентрацию общего глутатиона (TG), восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) в цельной крови по методу Элмана [21]. После забора образцы крови помещались в лед, затем замораживались при температуре минус 70–80 °С. Центрифугирование образцов на всех этапах анализа проходило при 4 °С в предварительно охлажденной центрифуге при 10 000 об./мин в течение 10 мин. Рассчитывали отношение концентраций GSH / GSSG: величину отношения менее 10 оценивали как критическую, что свидетельствовало о функциональной недостаточности антиоксидантной системы [4].

Статистическая обработка результатов проводилась методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, USA). С использованием критерия Шапиро – Уилка были проведены анализ нормальности распределения признаков и анализ равенства дисперсий. Для признаков, распределения которых отклонялись от нормального, были использованы методы непараметрической статистики – *U*-критерий Манна – Уитни. Данные представлены как *Med* ± *IQR* (25–75 %). Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса, при значении ожидаемого явления менее 10 применялся точный критерий Фишера (*F*-критерий Фишера). Рассчитывалась прогностическая значимость показателей фракций глутатиона⁶, а также риск возникновения дисбаланса его фракций у лиц, работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей. Для сравнения вероятности исхода в зависимости от фактора риска составляли четырехпольную таблицу сопряженности, рассчитывали относительный риск (*RR*) и его 95%-ный доверительный интервал (95 % ДИ). Показатель считался положительным при его значении > 1. Различия считались достоверными, если доверительный интервал данного показателя не включал в себя единицу. Для определения влияния фактора риска на вероятность исхода определяли отношение шансов (*OR*) и 95%-ный доверительный

интервал (95 % ДИ). Критический уровень значимости результатов исследования принимался при $p < 0,05$. Значения p от 0,05 и до 0,1 включительно расценивались как тенденция.

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 представлены данные спирометрии у обследованных.

В ходе проведенных исследований было установлено, что работающие 2-й и 3-й групп в основном не предъявляли жалоб на состояние здоровья, несмотря на выявленные функциональные признаки нарушения легочной вентиляции в группе 3 (величина МОС 75 % колебалась от 37 до 68 %). У пяти лиц данной группы были выявлены начальные признаки пХНБ – периодически возникающий кашель, небольшая одышка, которым работающие не придавали особого значения. Средняя величина МОС 75 % в группе 3 была достоверно ниже по сравнению с группой 2, где величина МОС 75 % колебалась от 79 до 98 % ($p_{2,3}=0,002$, критерий Манна – Уитни) и достоверно превышала величину МОС 75 % в группах 4 и 5 на 20–29 % ($p_{3,4}=0,02$; $p_{3,5}=0,012$, критерий Манна – Уитни).

Результаты исследования уровней глутатиона и его фракций в крови обследуемых представлены в табл. 2.

При анализе полученных данных были выявлены достоверные различия в количественном содержании глутатиона и его фракций между контрольной группой и группами 3, 4 и 5. Между группами 1 и 2 достоверные различия выявлены только в содержании GSSG и величине GSH / GSSG ($p_{1,2}^{GSSG}=0,023$; $p_{1,2}^{GSH/GSSG}=0,01$, критерий Манна – Уитни). Следует отметить, что у работающих лиц с функциональными признаками нарушения легочной вентиляции (группа 3) выявлены достоверные различия в количественном содержании глутатиона и его фракций, по сравнению с работающими лицами без признаков нарушения легочной вентиляции (группа 2): ($p_{2,3}^{TG}=0,015$; $p_{2,3}^{GSSG}=0,01$; $p_{2,3}^{GSH/GSSG}=0,019$; $p_{2,3}^{GSSG\%}=0,021$, критерий Манна – Уитни).

Для расчета диагностической чувствительности, специфичности и прогностической значимости показателей фракций глутатиона были отобраны показатели, уровни которых во всех группах обследуемых лиц (№ 2–5) достоверно отличались от их уровней в контрольной группе. На основании данных, представленных в табл. 2, были выбраны показатели GSSG и GSH / GSSG. Диагностическая специфичность для данных маркеров составляла 93,2 и 88,6 % соответственно. В табл. 3 представлены диагностическая чувствительность и прогностическая значимость фракции GSSG и коэффициента GSH / GSSG у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей и больных бронхолегочной патологией.

⁵ Об утверждении перечня профессиональных заболеваний: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 апреля 2012 г. № 417н [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://base.garant.ru/70177874/> (дата обращения: 07.02.2023).

⁶ Павловская Н.А. Ранняя диагностика профессиональных заболеваний: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 128 с.

Таблица 1

Параметры спирометрии у обследуемых, *Med* ± *IQR* (25–75 %)

Группа	ФЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , %	МИТ	МОС 75 %
Группа 1 (контроль), <i>n</i> = 44	100,6 (95–113)	98,5 (94–106)	0,86 (0,80–0,98)	82 (80,1–85,2)
Группа 2 (МОС 75 % от 70 % и более), <i>n</i> = 55	105,8 (96–117)	95,4 (91–101,2)	0,92 (0,83–0,98)	89 (81,0–96,0)
Группа 3 (МОС 75 % менее 70 %), <i>n</i> = 39	98,4 (88,7–102,5)	100 (96–109)	0,89 (0,81–0,95)	58 (46,5–64,0)
Группа 4 (больные пХНБ), <i>n</i> = 29	65,5 (58–74)	59 (54–71,5)	0,78 (0,73–0,85)	46 (41,8–49)
Группа 5 (больные пХОБЛ), <i>n</i> = 78	62 (61–75)	50 (52–63)	0,65 (0,65–0,69)	41 (38,7–43)

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, в % от должного; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, в % от должного; МИТ – модифицированный индекс Тиффно; МОС 75 % – максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 75 % от ФЖЕЛ.

Таблица 2

Количественные показатели глутатиона и его фракций у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей, больных пХНБ и пХОБЛ, *Med* ± *IQR* (25–75 %)

Показатель	Обследованные				
	группа 1 (контроль), <i>n</i> = 44	группа 2 (МОС 75 % от 70 % и более), <i>n</i> = 55	группа 3 (МОС 75 % менее 70 %), <i>n</i> = 39	группа 4 (больные пХНБ), <i>n</i> = 29	группа 5 (больные пХОБЛ), <i>n</i> = 78
Фракции глутатиона (референтные значения)	Количество глутатиона и его фракций, <i>Med</i> ± <i>IQR</i> (25–75 %)				
TG (900–1500 мкмоль/л)	1270,8 (1145,8–1370,5)	1269,5 (1128,5–1401,3)	993,9 (856,1–1121,5)	1000,1 (891,3–1101,1)	968,2 (820,1–1060,2)
GSH (750–1300 мкмоль/л)	1072,5 (1002,5–1272,8)	1035,6 (910,0–1144,5)	990,5 (933,3–1077,6)	806,7 (632,5–869,9)	783,4 (584,2–929,4)
GSSG (45–100 мкмоль/л)	62,6 (28,8–109,6)	96,0* (71,5–123,4)	110,8* (87,5–164,5)	109,4* (71,7–127,4)	99,7* (49,1–129,8)
GSH / GSSG (от 10 и более)	19,6 (9,9–40,9)	11,1* (6,8–13,3)	8,7* (5,9–11,9)	6,7* (4,7–11,5)	8,7* (5,8–14,6)
% GSSG от TG (менее 10 %)	4,0 (2,6–7,2)	4,1 (2,9–8,8)	9,0 (7,9–13,7)	11,4 (7,1–14,4)	9,3 (6,0–12,9)

Примечание: * – *p* (критерий Манна – Уитни) – статистически значимое различие в содержании GSSG и величине GSH / GSSG с контрольной группой (*p* < 0,05).

Таблица 3

Диагностическая чувствительность и прогностическая значимость GSSG и GSH / GSSG у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей, %

Показатель (референтные значения)	Обследованные				
	группа 1 (контроль), <i>n</i> = 44	группа 2 (МОС 75 % от 70 % и более), <i>n</i> = 55	группа 3 (МОС 75 % менее 70 %), <i>n</i> = 39	группа 4 (больные пХНБ), <i>n</i> = 29	группа 5 (больные пХОБЛ), <i>n</i> = 78
	Диагностическая чувствительность (частота выявления повышенных (↑) и пониженных (↓) значений, %)				
GSSG (45–100 мкмоль/л)	6,8 (↑)	50,9 (↑)	58,9 (↑)	55,2 (↑)	44,9 (↑)
GSH / GSSG (от 10 и более)	11,4 (↓)	52,7 (↓)	53,8 (↓)	62,1 (↓)	61,5 (↓)
	Прогностическая значимость, %				
GSSG (45–100 мкмоль/л)	-	88,2	89,6	89	86,8
GSH / GSSG (от 10 и более)	-	82,2	82,5	84,5	84,4

Анализ полученных данных показал, что повышенный уровень GSSG (более 100 мкмоль/л) в группах 2–4 выявлялся с частотой более 50 % (диагностическая чувствительность). В группах работающих в условиях воздействия аэрозолей диагно-

стическая чувствительность была одинаковой ($\chi^2 = 2,045$; $p_{2,3} = 0,153$) и достоверно превышала данный показатель в группе контроля в 7–8 раз ($F = 0,00007$; $p_{1,2} < 0,05$; $F = 0,00000$; $p_{1,3} < 0,05$). Аналогичные результаты были получены в группах

больных пХНБ и пХОБЛ: диагностическая чувствительность GSSG в данных группах не отличалась ($\chi^2 = 0,534$; $p_{4,5} = 0,466$) и достоверно превышала данный показатель в группе контроля ($F = 0,00001$; $p_{1,4} < 0,05$; $F = 0,00001$; $p_{1,5} < 0,05$).

Пониженный уровень GSH / GSSG (менее 10 ед.) выявлялся с частотой 50–60 % во всех группах обследованных лиц. В группах работающих в условиях воздействия аэрозолей диагностическая чувствительность коэффициента GSH / GSSG не различалась ($\chi^2 = 0,588$; $p = 0,444$) и достоверно превышала данный показатель в 4–5 раз в группе контроля ($\chi^2 = 10,783$; $p_{1,2} = 0,002$; $\chi^2 = 15,426$; $p_{1,3} < 0,001$). В группах больных пХНБ и пХОБЛ диагностическая чувствительность GSH / GSSG также была одинаковой ($\chi^2 = 0,30$; $p = 0,863$) и достоверно превышала данный показатель в группе контроля ($\chi^2 = 18,542$; $p_{1,4} < 0,001$; $\chi^2 = 26,818$; $p_{1,5} < 0,001$).

Выявлена высокая прогностическая значимость (80 % и более) для показателей GSH / GSSG и GSSG при воздействии аэрозолей на организм работающих. Был установлен значимый риск нарушений отношения фракций глутатиона GSH / GSSG у работающих в условиях воздействия аэрозолей ($RR = 3,208$; 95 % ДИ (1,143–9,002); $p < 0,05$). Показатель относительного риска свидетельствует о влиянии промышленных аэрозолей фиброгенного типа действия на развитие нарушений в работе системы глутатиона. Установлено, что у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей шанс выявить нарушения в работе системы глутатиона увеличивается в 12 раз ($OR = 11,632$; 95 % ДИ (2,369–57,099)), у больных пХНБ – в 11 раз ($OR = 10,632$; 95 % ДИ (2,008–56,334)), у больных ХОБЛ – в 10 раз ($OR = 10,400$; 95 % ДИ (2,192–49,346)) относительно работающих контрольной группы.

Таким образом, полученные данные показали, что более чем у половины работающих в контакте с промышленными аэрозолями выявляются негативные изменения в системе глутатиона, что свидетельствует о нарушении окислительно-восстановительного баланса, развитии ОС и снижении антиоксидантной защиты с участием глутатиона. Подобные изменения были выявлены и у больных бронхолегочной патологией – пХНБ и пХОБЛ, находившихся в постконтактном периоде. Несмотря на то, что контакт с промышленными аэрозолями был прекращен, система глутатиона, независимо от проводимой терапии у больных хронической бронхолегочной патологией, оставалась нарушенной, и механизм этих нарушений требует более глубокого изучения. Следует отметить, что глутатион относится к неспецифическим биомаркерам антиоксидантной защиты организма, а его прогностическая роль в развитии того или иного заболевания, по-видимому, будет зависеть от экзогенных факторов риска, воздействующих на работников. В профессиональной патологии чрезвычайно трудно выявить высокоспецифичные информативные тесты для того или иного

профессионального заболевания, поскольку в их развитии важную роль играют вредные факторы производственной среды, которые помимо непосредственного влияния на органы и системы организма могут негативно воздействовать на биомаркер и его метаболизм. В связи с этим возможность использования в профпатологии тестов с чувствительностью более 50 % и прогностической значимостью не менее 80 % вполне оправдана.

Проведенный в статье анализ информативности фракций глутатиона показал, что восстановленный глутатион, несмотря на высокую специфичность (снижение его величины не было выявлено ни у одного обследуемого контрольной группы), имел низкую чувствительность (7,5 % у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей и 42 % у больных хронической бронхолегочной патологией). Его применение возможно лишь в качестве показателя прогрессирования заболевания и развития осложнений. Большой информативностью обладают фракция окисленного глутатиона и величина отношения восстановленного глутатиона к окисленному. Данные показатели имеют достаточно высокие диагностические специфичность (более 80 %) и чувствительность (более 50 %) во всех группах обследуемых лиц. Их применение возможно как для формирования групп среди лиц, работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей, для углубленного мониторинга их здоровья, так и в качестве показателей риска развития бронхолегочной патологии. При пХНБ и ХОБЛ, вызванных воздействием промышленных аэрозолей, данные показатели могут свидетельствовать о неблагоприятном прогностическом течении заболеваний и эффективности проводимой терапии.

Выводы. Безусловно, трудно определить причинно-следственные отношения между развитием той или иной патологии и нарушениями в системе глутатиона, требуются более углубленные исследования. Полученные результаты не дают прямого доказательства участия глутатиона в развитии бронхолегочной патологии, в частности пХНБ и пХОБЛ, поскольку его функции слишком разнообразны. Хотя нельзя не отметить, что снижение антиоксидантной защиты, в которой глутатион играет первостепенную роль, приводит к высокому уровню оксидативного стресса, который является одним из важных звеньев в развитии ХОБЛ. Однако на проведение лечебных и профилактических мероприятий, направленных на снижение избыточного количества свободных радикалов и повышение антиоксидантной защиты организма человека, включая систему глутатиона, обращено недостаточное внимание клиницистов, в том числе профпатологов. Необходимо более тщательное исследование влияния факторов окружающей и производственной среды на систему свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты.

Исследования показывают, что «антиоксидантные подходы», включая питание, витаминно-

терапию, нейропротекторные, противовоспалительные средства, которые нейтрализуют активные формы кислорода, могут иметь терапевтическую эффективность при лечении многих заболеваний. Обсуждаются вопросы применения глутатиона и его метаболитов в терапевтической практике [22–24].

На основании проведенных исследований были выбраны фракция окисленного глутатиона и коэффициент отношения восстановленного глутатиона

к окисленному как наиболее информативные прогностические показатели риска ухудшения здоровья работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей и возможного развития у них бронхолегочной патологии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В. Концепция осуществления государственной политики, направленной на сохранение здоровья работающего населения России на период до 2020 года и дальнейшую перспективу // *Здоровье населения и среда обитания* – 3НиСО. – 2014. – № 9 (258). – С. 4–7.
2. Schafer F.Q., Buettner G.R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide couple // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 30, № 11. – P. 1191–1212. DOI: 10.1016/s0891-5849(01)00480-4
3. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease / J.N. Peoples, A. Saraf, N. Ghazal, T.T. Pham, J.Q. Kwong // *Exp. Mol. Med.* – 2019. – Vol. 51, № 12. – P. 1–13. DOI: 10.1038/s12276-019-0355-7
4. Бабак О.Я. Глутатион в норме и при патологии: биологическая роль и возможности клинического применения // *Здоровье Украины.* – 2015. – № 1. – С. 1–3.
5. Emerging mechanisms of glutathione-dependent chemistry in biology and disease / Y.M.W. Janssen-Heininger, J.D. Nolin, S.M. Hoffman, J.L. van der Velden, J.E. Tully, K.G. Lahue, S.T. Abdalla, D.G. Chapman [et al.] // *J. Cell. Biochem.* – 2013. – Vol. 114, № 9. – P. 1962–1968. DOI: 10.1002/jcb.24551
6. Shahid S.U., Shabana, Humphries S. The SNP rs10911021 is associated with oxidative stress in coronary heart disease patients from Pakistan // *Lipids Health Dis.* – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 6. DOI: 10.1186/s12944-017-0654-8
7. Investigating the causes for decreased levels of glutathione in individuals with type II diabetes / M. Lagman, J. Ly, T. Saing, M.K. Singh, E.V. Tudela, D. Morris, P.-T. Chi, C. Ochoa [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0118436. DOI: 10.1371/journal.pone.0118436
8. Inadequate cytoplasmic antioxidant enzymes response contributes to the oxidative stress in human hypertension / F.J. Chaves, M.L. Mansego, S. Blesa, V. Gonzalez-Albert, J. Jiménez, M.C. Tormos, O. Espinosa, V. Giner [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 20, № 1. – P. 62–69. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.06.006
9. Iskusnykh I.Y., Zakharova A.A., Pathak D. Glutathione in Brain Disorders and Aging // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, № 1. – P. 324. DOI: 10.3390/molecules27010324
10. Methodological fallacies in the determination of serum/plasma glutathione limit its translational potential in chronic obstructive pulmonary disease / S. Sotgia, A.G. Fois, P. Paliogiannis, C. Carru, A.A. Mangoni, A. Zinellu // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26, № 6. – P. 1572. DOI: 10.3390/molecules26061572
11. Antioxidant nutrients in plasma of Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma-COPD overlap syndrome and bronchial asthma / Y. Kodama, Y. Kishimoto, Y. Muramatsu, J. Tatebe, Y. Yamamoto, N. Hirota, Y. Itoigawa, R. Atsuta [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2017. – Vol. 11, № 6. – P. 915–924. DOI: 10.1111/crj.12436
12. Minich D.M., Brown B.I. A Review of Dietary (Phyto) Nutrients for Glutathione Support // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 9. – P. 2073. DOI: 10.3390/nut11092073
13. Systematic review and meta-analysis of the blood glutathione redox state in chronic obstructive pulmonary disease / S. Sotgia, P. Paliogiannis, E. Sotgiu, S. Mellino, E. Zinellu, A.G. Fois, P. Pirina, C. Carru [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – Vol. 9, № 11. – P. 1146. DOI: 10.3390/antiox9111146
14. Brigelius-Flohe R., Flohe L. Regulatory phenomena in the glutathione peroxidase superfamily // *Antioxid. Redox Signal.* – 2020. – Vol. 33, № 7. – P. 498–516. DOI: 10.1089/ars.2019.7905
15. Wang L., Ahn Y.J., Asmis R. Sexual dimorphism in glutathione metabolism and glutathione-dependent responses // *Redox Biol.* – 2020. – Vol. 31. – P. 101410. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101410
16. GSTM1 modulation of IL-8 expression in human bronchial epithelial cells exposed to ozone / W. Wu, V. Doreswamy, D. Diaz-Sanchez, J.M. Samet, M. Kesic, L. Dailey, W. Zhang, I. Jaspers, D.B. Peden // *Free Radic. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 51, № 2. – P. 522–529. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.006
17. The roles of environmental factors in regulation of oxidative stress in plant / X. Xie, Z. He, N. Chen, Z. Tang, Q. Wang, Y. Cai // *Biomed Res. Int.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 9732325. DOI: 10.1155/2019/9732325
18. Environmental noise and the cardiovascular system / T. Münzel, F.P. Schmidt, S. Steven, J. Herzog, A. Daiber, M. Sørensen // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, № 6. – P. 688–697. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.015
19. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 report) [Электронный ресурс] // *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2021).* – URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf (дата обращения: 30.10.2022).
20. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский, И.В. Лещенко, С.И. Овчаренко, Е.И. Шмелев // *Пульмонология.* – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
21. Anethole dithiolethione lowers the homocysteine and raises the glutathione levels in solid tissues and plasma of rats: a novel non-vitamin homocysteine-lowering agent / D. Giustarini, P. Fanti, A. Sparatore, E. Matteucci, R. Rossi // *Biochem. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 89, № 2. – P. 246–254. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.03.005

22. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases / N. Ballatori, S.M. Krance, S. Notenboom, S. Shi, K. Tieu, C.L. Hammond // *Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 390, № 3. – P. 191–214. DOI: 10.1515/BC.2009.033

23. Биологическая роль глутатиона / О.А. Борисенок, М.И. Бушма, О.Н. Басалай, А.Ю. Радковец // *Медицинские новости.* – 2019. – № 7 (298). – С. 3–8.

24. The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases / R. Franco, O.J. Schoneveld, A. Pappa, M.I. Panayiotidis // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2007. – Vol. 113, № 4–5. – P. 234–258. DOI: 10.1080/13813450701661198

Глутатион как прогностический фактор риска нарушения здоровья работающих лиц / Т.В. Блинова, Л.А. Страхова, В.В. Трошин, С.А. Колесов, И.А. Умнягина, Ю.В. Иванова // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 2. – С. 140–148. DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.13

UDC 613.6; 616.24

DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.13.eng



Research article

GLUTATHIONE AS A PROGNOSTIC FACTOR OF HEALTH RISK IN WORKING POPULATION

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

Nizhny Novgorod Scientific Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology, 20 Semashko Str.,
Nizhny Novgorod, 603105, Russian Federation

Redox balance plays the key role in maintaining health. Optimizing glutathione levels has been proposed as a strategy for health promotion and disease prevention, although cause-effect relationships between glutathione status and disease risk or treatment have not been fully clarified. This study aims to estimate glutathione as a non-specific prognostic risk factor of health disorders in people exposed to industrial aerosols at their workplaces. Our observation covered the following occupational groups: workers employed at a metallurgic plant who contacted industrial aerosols (welding and silicon-containing aerosols with predominantly fibrogenic effects); patients with non-obstructive chronic industrial bronchitis (NCIB) without exacerbation; patients suffering from occupational chronic obstructive pulmonary disease (oCOPD) who were in a post-exposure period; workers who were not exposed to industrial aerosols at their workplaces. Total glutathione (TG), reduced glutathione (GSH) and oxidized glutathione (GSSG) were identified in whole blood by the Ellman method.

Elevated GSSG levels (higher than 100 $\mu\text{mol/l}$) and low values of the GSH/GSSG ratio (less than 10 units) were identified in more than 50 % of the workers exposed to industrial aerosols. These markers were established to have diagnostic sensitivity of more than 50 %, diagnostic specificity of more than 85 % and prognostic significance of more than 80 % for the examined groups. The GSSG level and GSH/GSSG ratio can be used as a prognostic indicator of health disorders in workers exposed to industrial aerosols and a possibility of chronic bronchopulmonary pathology developing in future.

Keywords: *reduced glutathione, oxidized glutathione, ratio of glutathione fractions, industrial aerosols, bronchopulmonary pathology, oxidative stress, risk factor, working population.*

© Blinova T.V., Strakhova L.A., Troshin V.V., Kolesov S.A., Umnyagina I.A., Ivanova J.V., 2023

Tatyana V. Blinova – Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher at the Clinical Department (e-mail: btvdn@yandex.ru; tel.: +7 (915) 944-38-75; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5254-9378>).

Larisa A. Strakhova – Researcher at the Clinical Department (e-mail: strakhova.laris2019@yandex.ru; tel.: +7 (910) 381-72-47; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0672-6622>).

Vyacheslav V. Troshin – Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Department (e-mail: receipt@nniigp.ru; tel.: +7 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7077-0014>).

Sergei A. Kolesov – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Clinical Department (e-mail: receipt@nniigp.ru; tel.: +7 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4379-0228>).

Irina A. Umnyagina – Candidate of Medical Sciences, director (e-mail: receipt@nniigp.ru; tel.: +7 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9276-7043>).

Julija V. Ivanova – Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Clinical Department (e-mail: iul.999@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1251-4610>).

References

1. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V. Implementation concept of the state policy aimed at preserving health of Russia working population up to the year 2020 and beyond. *ZNiSO*, 2014, no. 9 (258), pp. 4–7 (in Russian).
2. Schafer F.Q., Buettner G.R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/ glutathione couple. *Free Radic. Biol. Med.*, 2001, vol. 30, no. 11, pp. 1191–1212. DOI: 10.1016/s0891-5849(01)00480-4
3. Peoples J.N., Saraf A., Ghazal N., Pham T.T., Kwong J.Q. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. *Exp. Mol. Med.*, 2019, vol. 51, no. 12, pp. 1–13. DOI: 10.1038/s12276-019-0355-7
4. Babak O.Ya. Glutathion v norme i pri patologii: biologicheskaya rol' i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya [Glutathione in health and pathology: biological role and possibilities of clinical application]. *Zdorov'e Ukrainy*, 2015, no. 1, pp. 1–3 (in Russian).
5. Janssen-Heininger Y.M.W., Nolin J.D., Hoffman S.M., van der Velden J.L., Tully J.E., Lahue K.G., Abdalla S.T., Chapman D.G. [et al.]. Emerging mechanisms of glutathione-dependent chemistry in biology and disease. *J. Cell. Biochem.*, 2013, vol. 114, no. 9, pp. 1962–1968. DOI: 10.1002/jcb.24551
6. Shahid S.U., Shabana, Humphries S. The SNP rs10911021 is associated with oxidative stress in coronary heart disease patients from Pakistan. *Lipids Health Dis.*, 2018, vol. 17, no. 1, pp. 6. DOI: 10.1186/s12944-017-0654-8
7. Lagman M., Ly J., Saing T., Singh M.K., Tudela E.V., Morris D., Chi P.-T., Ochoa C. [et al.]. Investigating the causes for decreased levels of glutathione in individuals with type II diabetes. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 3, pp. e0118436. DOI: 10.1371/journal.pone.0118436
8. Chaves F.J., Mansego M.L., Blesa S., Gonzalez-Albert V., Jiménez J., Tormos M.C., Espinosa O., Giner V. [et al.]. Inadequate cytoplasmic antioxidant enzymes response contributes to the oxidative stress in human hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 2007, vol. 20, no. 1, pp. 62–69. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.06.006
9. Iskusnykh I.Y., Zakharova A.A., Pathak D. Glutathione in Brain Disorders and Aging. *Molecules*, 2022, vol. 27, no. 1, pp. 324. DOI: 10.3390/molecules27010324
10. Sotgia S., Fois A.G., Paliogiannis P., Carru C., Mangoni A.A., Zinellu A. Methodological fallacies in the determination of serum/plasma Glutathione limit its translational potential in chronic obstructive pulmonary disease. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 6, pp. 1572. DOI: 10.3390/molecules26061572
11. Kodama Y., Kishimoto Y., Muramatsu Y., Tatebe J., Yamamoto Y., Hirota N., Itoigawa Y., Atsuta R. [et al.]. Antioxidant nutrients in plasma of Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma-COPD overlap syndrome and bronchial asthma. *Clin. Respir. J.*, 2017, vol. 11, no. 6, pp. 915–924. DOI: 10.1111/crj.12436
12. Minich D.M., Brown B.I. A Review of Dietary (Phyto)Nutrients for Glutathione Support. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no. 9, pp. 2073. DOI: 10.3390/nu11092073
13. Sotgia S., Paliogiannis P., Sotgiu E., Mellino S., Zinellu E., Fois A.G., Pirina P., Carru C. [et al.]. Systematic review and meta-analysis of the blood glutathione redox state in chronic obstructive pulmonary disease. *Antioxidants (Basel)*, 2020, vol. 9, no. 11, pp. 1146. DOI: 10.3390/antiox9111146
14. Brigelius-Flohe R., Flohe L. Regulatory phenomena in the glutathione peroxidase superfamily. *Antioxid. Redox Signal.*, 2020, vol. 33, no. 7, pp. 498–516. DOI: 10.1089/ars.2019.7905
15. Wang L., Ahn Y.J., Asmis R. Sexual dimorphism in glutathione metabolism and glutathione-dependent responses. *Redox Biol.*, 2020, vol. 31, pp. 101410. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101410
16. Wu W., Doreswamy V., Diaz-Sanchez D., Samet J.M., Kesic M., Dailey L., Zhang W., Jaspers I., Peden D.B. GSTM1 modulation of IL-8 expression in human bronchial epithelial cells exposed to ozone. *Free Radic. Biol. Med.*, 2011, vol. 51, no. 2, pp. 522–529. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.006
17. 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, vol. 2019, pp. 9732325. DOI: 10.1155/2019/9732325
18. Münzel T., Schmidt F.P., Steven S., Herzog J., Daiber A., Sørensen M. Environmental noise and the cardiovascular system. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018, vol. 71, no. 6, pp. 688–697. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.015
19. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 report). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2021)*. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf (October 30, 2022).
20. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*, 2022, vol. 32, no. 3, pp. 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 (in Russian).
21. Giustarini D., Fantì 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, vol. 89, no. 2, pp. 246–254. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.03.005
22. Ballatori N., Krance S.M., Notenboom S., Shi S., Tieu K., Hammond C.L. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol. Chem.*, 2009, vol. 390, no. 3, pp. 191–214. DOI: 10.1515/BC.2009.033
23. Borisenok O.A., Bushma M.I., Basalai O.N., Radkovec A.Y. Glutathione biological role. *Meditinskije novosti*, 2019, no. 7 (298), pp. 3–8 (in Russian).
24. Franco R., Schoneveld O.J., Pappa A., Panayiotidis M.I. The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases. *Arch. Physiol. Biochem.*, 2007, vol. 113, no. 4–5, pp. 234–258. DOI: 10.1080/13813450701661198

Blinova T.V., Strakhova L.A., Troshin V.V., Kolesov S.A., Umnyagina I.A., Ivanova J.V. Glutathione as a prognostic factor of health risk in working population. Health Risk Analysis, 2023, no. 2, pp. 140–148. DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.13.eng

Получена: 09.11.2022

Одобрена: 13.02.2023

Принята к публикации: 02.06.2023