



Читать
онлайн
Read
online

Бугаева М.С.¹, Бондарев О.И.¹, Горохова Л.Г.^{1,2}, Жукова А.Г.^{1,2},
Михайлова Н.Н.¹

Адаптогенная коррекция свободнорадикальных процессов в ткани печени при воздействии угольно-породной пыли на организм (экспериментальное исследование)

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;

²Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Повреждение печени в условиях длительного воздействия на организм угольно-породной пыли (УПП) влечёт за собой значительные нарушения метаболической, детоксикационной, синтетической и других её функций. В связи с этим актуальным является поиск ранних способов профилактики и коррекции формирующихся патологических изменений данного органа.

Цель исследования — экспериментальное изучение влияния комплексного препарата с дигидрокверцетином на активность свободнорадикальных процессов в печени лабораторных крыс в динамике длительного воздействия угольно-породной пыли.

Материалы и методы. Исследование выполнено на белых крысах-самцах массой 200–250 г. Контрольная группа находилась в стандартных условиях вивария. Экспериментальная группа включала крыс, вдыхавших угольно-породную пыль в затравочной камере ежедневно по 4 ч в течение 1; 3; 6 и 9 нед, и крыс, получавших ежедневно комплексный препарат с дигидрокверцетином непосредственно перед пылевым воздействием. В ткани печени определялась активность свободнорадикального окисления и ферментов антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы и каталазы.

Результаты. Затравка крыс угольно-породной пылью в течение трёх недель приводила к повышению интенсивности свободнорадикальных процессов в ткани печени: достоверно возрастал начальный уровень накопления тиобарбитурат-активных продуктов окисления почти в 2 раза на 1-й неделе и в 3 раза на 3-й неделе эксперимента по сравнению с контролем. Увеличение интенсивности свободнорадикального окисления сопровождалось активацией ферментов антиоксидантной защиты (каталазы) в 2,4 раза на 1-й неделе и в 1,6 раза на 3-й неделе пылевого воздействия. Увеличение сроков затравки пылью до 9 нед приводило к разнонаправленным изменениям окислительного метаболизма в ткани печени: на 6-й неделе — к снижению активности супероксиддисмутазы почти в 3 раза. На 9-й неделе наблюдалась незначительная активация антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы (на 55%) и каталазы (на 36%). Показано, что наиболее эффективным является кратковременное (в течение трёх недель), но не длительное (до 6 нед) применение комплексного препарата с дигидрокверцетином. Максимальный антиоксидантный защитный эффект дигидрокверцетина выявлен на третьей неделе пылевого воздействия — в 2 раза снижались уровень свободнорадикальных продуктов и в 4 раза увеличивалась активность супероксиддисмутазы.

Ограничения исследования. Органоспецифические эффекты и оптимальная длительность применения дигидрокверцетина для повышения резистентности к свободнорадикальным повреждениям изучены недостаточно, что накладывает определённые ограничения на его использование в коррекции и профилактике профессиональных болезней.

Заключение. Полученные результаты следует учитывать при длительном применении экзогенных антиоксидантов для коррекции и профилактики профессиональных болезней, чтобы сохранять уровень эндогенных антиоксидантных систем в клетке и защитный эффект дигидрокверцетина в наиболее чувствительных к действию свободнорадикальных процессов тканях.

Ключевые слова: угольно-породная пыль; печень; свободнорадикальное окисление; антиоксидантные ферменты; адаптоген; дигидрокверцетин

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний». Содержание, кормление и выведение животных из эксперимента проводили в соответствии с требованиями приказа Минздрава России «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (№ 199н от 01.04.2016 г.) и положениями Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 1996).

Для цитирования: Бугаева М.С., Бондарев О.И., Горохова Л.Г., Жукова А.Г., Михайлова Н.Н. Адаптогенная коррекция свободнорадикальных процессов в ткани печени при воздействии угольно-породной пыли на организм (экспериментальное исследование). *Гигиена и санитария*. 2024; 103(4): 375–381. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-4-375-381> <https://elibrary.ru/nbwujm>

Для корреспонденции: Жукова Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, доцент, зав. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КППЗ», зав. каф. естественнонаучных дисциплин Кузбасского гуманитарно-педагогического института ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк. E-mail: nyura_g@mail.ru

Участие авторов: Бугаева М.С. — сбор материала и обработка данных, статистическая обработка, написание текста; Бондарев О.И. — обработка данных; Горохова Л.Г. — сбор материала и обработка данных, статистическая обработка; Жукова А.Г. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Михайлова Н.Н. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 27.02.2024 / Принята к печати: 09.04.2024 / Опубликована: 08.05.2024

Maria S. Bugaeva¹, Oleg I. Bondarev¹, Larisa G. Gorokhova^{1,2}, Anna G. Zhukova^{1,2},
Nadezhda N. Mikhailova¹

Adaptogenic correction of free radical processes in liver tissue under the exposure to coal-rock dust on the body (experimental study)

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

²Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Damage to the liver under the conditions of long-term exposure to coal-rock dust on the body leads to significant impairment of its metabolic, detoxification, synthetic, and other functions. In this regard, it is relevant to search for early methods of prevention and correction of developing pathological changes in this organ.

The purpose of the study is to experimentally study the effect of a complex drug with dihydroquercetin on the activity of free radical processes in the liver of laboratory rats over the dynamics of long-term exposure to coal-rock dust.

Materials and methods. The work was carried out on male white rats weighing 200–250 g. The control group was kept under the standard vivarium conditions. The experimental group included rats that inhaled coal-rock dust in a priming chamber daily for 4 hours for 1, 3, 6, and 9 weeks and rats that received a daily complex drug with dihydroquercetin immediately before dust exposure. In the liver tissue, the activity of free radical oxidation and antioxidant defense enzymes (superoxide dismutase and catalase) was determined.

Results. Priming rats with coal-rock dust for three weeks led to the gain in the intensity of free radical processes in the liver tissue: the initial level of accumulation of TBA-active oxidation products reliably raised by almost 2 times over the 1st week and 3 times over the 3rd week of the experiment compared to the control. An increase in the intensity of free radical oxidation was accompanied by activation of antioxidant defense enzymes - catalase - by 2.4 times at the 1st week and 1.6 times at the 3rd week of dust exposure. Raising the period of priming with dust up to 9 weeks led to multidirectional changes in oxidative metabolism in the liver tissue: at week 6, a decrease in the activity of superoxide dismutase was almost 3 times; at week 9, to a slight activation of antioxidant enzymes: superoxide dismutase by 55% and catalase by 36%. The most effective use of a complex drug with dihydroquercetin had been shown in short-term mode for three weeks, but not long-term (more than 6 weeks). The maximum antioxidant defense effect of dihydroquercetin was detected at the 3rd week of dust exposure – the level of free radical products decreased by 2 times and the activity of superoxide dismutase increased by 4 times.

Limitations. Since the issue of organ-specific effects and the optimal duration of use of dihydroquercetin to increase resistance to free radical damage has been little elaborated, this imposes certain restrictions on its use for the correction and prevention of occupational diseases.

Conclusion. The results obtained should be taken into account with long-term use of exogenous antioxidants in the correction and prevention of occupational diseases to support the level of endogenous antioxidant systems in the cell and the protective effect of dihydroquercetin for tissues most sensitive to the action of free radical processes.

Keywords: coal-rock dust; liver; free radical oxidation; antioxidant enzymes; adaptogen; dihydroquercetin

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases. The keeping, feeding and withdrawal of the animals from the experiment were carried out in accordance with the requirements of the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation “On Approval of the Rules of Good Laboratory Practice” (No. 199n of 01.04.2016), as well as the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (1996).

For citation: Bugaeva M.S., Bondarev O.I., Gorokhova L.G., Zhukova A.G., Mikhailova N.N. Adaptogenic correction of free radical processes in liver tissue under the exposure to coal-rock dust on the body (experimental study). *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2024; 103(4): 375–381. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-4-375-381> <https://elibrary.ru/nbwujm> (In Russ.)

For correspondence: Anna G. Zhukova, MD, Ph.D., DSci., Associate Professor, head of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: nyura_g@mail.ru

Contribution: Bugaeva M.S. – collection and processing of material, statistical processing, writing a text; Bondarev O.I. – processing of material; Gorokhova L.G. – collection and processing of material, statistical processing; Zhukova A.G. – the concept and design of the study, writing a text, editing; Mikhailova N.N. – editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: February 27, 2024 / Accepted: April 9, 2024 / Published: May 8, 2024

Введение

В последние годы успешно применяются препараты природного происхождения для лечения и профилактики различных болезней, в том числе сопровождающихся чрезмерным увеличением уровня активных форм кислорода профессионально обусловленных патологий (АФК) [1–5]. Одним из вредных производственных факторов является угольно-породная пыль (УПП), поражающая различные отделы дыхательной системы и вызывающая профессиональную патологию лёгких – пневмокониоз. Основными патогенетическими механизмами пневмокониозов выступают активация макрофагального воспаления, гипоксия, нарушение баланса прооксидантов – антиоксидантов с доминированием свободнорадикального окисления. Эти факторы способствуют формированию структурно-метаболических нарушений как в бронхолёгочной системе, так и на системном уровне [6, 7].

Проведёнными ранее исследованиями показано, что под влиянием длительного воздействия УПП развиваются значительные нарушения структуры ткани печени в виде выраженных дистрофических и некробиотических изменений гепатоцитов, фиброза стромы [8, 9]. Поскольку печень является центральным органом химического гомеостаза, её повреждение влечёт за собой значительные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации, барьерной, синтетической и других функций [10]. В связи с этим актуальным является поиск ранних способов профилактики и коррекции формирующихся патологических изменений данного органа.

В настоящее время доказано, что выраженным адаптогенным действием обладают вещества растительного происхождения – флавоноиды. Это фенольные соединения с антиоксидантными, противовоспалительными, антимутагенными и антиканцерогенными свойствами, обладающие способностью модулировать функцию ключевых клеточных

Таблица 1 / Table 1

Изменение уровня продуктов свободнорадикального окисления и активности ферментов антиоксидантной защиты в печени крыс при длительном пылевом воздействии**Changes in the level of free radical oxidation products and the activity of antioxidant defense enzymes in the liver of rats during long-term exposure to dust**

Группа крыс A group of rats	Концентрация ТБА-активных продуктов, A ₅₃₂ /г белка Concentration of TBA-active products, A ₅₃₂ /g protein	Супероксиддисмутаза, у.е./г белка Superoxide dismutase, U/g protein	Каталаза, мкМ H ₂ O ₂ /мин/г белка Catalase, Micromole H ₂ O ₂ /min/g protein
Контроль / Control	2.2 [1.8; 3.3]	0.90 [0.63; 1.32]	83.0 [71.6; 94.0]
Угольно-породная пыль, 1-я неделя / Coal-rock dust, 1 st week	4.0* [2.4; 11.0]	0.96 [0.84; 1.22]	201.8* [153.2; 253.2]
Угольно-породная пыль, 1-я неделя + дигидрокверцетин Coal-rock dust, 1 st week + dihydroquercetin	9.5** [7.0; 18.3]	0.90 [0.64; 1.12]	232.8 [158.8; 288.0]
Угольно-породная пыль, 3-я неделя / Coal-rock dust, 3 rd week	6.3* [2.3; 8.1]	1.08 [0.72; 5.33]	128.7* [99.6; 144.9]
Угольно-породная пыль, 3-я неделя + дигидрокверцетин Coal-rock dust, 3 rd week + dihydroquercetin	3.2** [2.3; 3.7]	5.43** [4.53; 6.88]	128.4 [103.0; 173.7]
Контроль / Control	2.5 [1.9; 3.7]	1.32 [1.08; 1.38]	100.3 [98.3; 102.1]
Угольно-породная пыль, 6-я неделя / Coal-rock dust, 6 th week	2.4 [2.1; 2.8]	0.48* [0.39; 0.54]	88.9 [80.8; 99.2]
Угольно-породная пыль, 6-я неделя + дигидрокверцетин Coal-rock dust, 6 th week + dihydroquercetin	2.7 [2.3; 3.3]	0.80** [0.60; 0.98]	100.3 [92.0; 113.8]
Угольно-породная пыль, 9-я неделя / Coal-rock dust, 9 th week	2.7 [1.9; 3.3]	2.04* [1.50; 3.90]	136.6* [110.4; 146.3]
Угольно-породная пыль, 9-я неделя + дигидрокверцетин Coal-rock dust, 9 th week + dihydroquercetin	2.2 [1.5 3.3]	1.57** [1.36; 2.39]	119.9 [96.7; 131.8]

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – достоверность отличий по сравнению с контролем; ** – достоверность отличий по сравнению с воздействием угольно-породной пыли.

Note: Here and in tabl. 2: * – reliability of differences compared to the control; ** – reliability of differences compared to the exposure to coal-rock dust.

ферментов и удалять свободные радикалы [11–14]. Одним из флавоноидов является дигидрокверцетин (ДГК).

Цель исследования – экспериментальное изучение влияния комплексного препарата с дигидрокверцетином на активность свободнорадикальных процессов в печени лабораторных крыс в динамике длительного воздействия угольно-породной пыли.

Материалы и методы

Реактивы. Трис, 2-тиобарбитуровая кислота, Na-соль L-аскорбиновой кислоты, гидроперекись, гипоксантин, тетразолит нитросиний, ксантинооксидаза (фирма Sigma).

Экспериментальная модель. Эксперименты проводились на белых крысах-самцах массой 200–250 г. Контрольная группа находилась в стандартных условиях вивария. Экспериментальная группа включала крыс, вдыхавших УПП в заправочной пылевой камере ежедневно по 4 ч в течение 1; 3; 6 и 9 нед (средняя концентрация 50 мг/м³, размер пылевых частиц 5 мкм и меньше), и крыс, получавших ежедневно комплексный препарат с дигидрокверцетином (ДГК) непосредственно перед пылевым воздействием в дозе 3 мг/кг массы тела в 1%-м крахмальном геле в течение 1; 3; 6 и 9 нед. На следующий день после последнего экспериментального воздействия на всех сроках исследования осуществляли забор биохимического и гистологического материала. Каждая группа состояла из 9–12 животных. На проведение исследования было получено разрешение биоэтического комитета НИИ КППЗ (протокол № 3 от 26 ноября 2018 г.).

Приготовление гомогенатов. После декапитации у животных выделяли правую долю печени и отмывали, затем замораживали в жидком азоте до исследования. Ткань печени измельчали гомогенизатором тефлон-стекло при 800 об./мин в среде трис (20 мМ), KCl (100 мМ), рН 7,2 при соотношении веса ткани к объёму среды 1 : 12 (г/мл).

Биохимические исследования, свободнорадикальное окисление и антиоксидантный статус. Биохимические исследования осуществляли по стандартным методикам. В гомогенатах печени определяли активность ферментов – аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (наборы производства «Вектор-Бест», Россия).

Интенсивность свободнорадикальных процессов оценивали по скорости накопления продуктов перекисного окисления липидов при его индукции *in vitro* в системе, содержащей аскорбат (0,2 мМ), по принятой модификации [15], регистрируя тиобарбитурат-активные продукты по максимуму спектра поглощения [16]. Активность общей супероксиддисмутазы (СОД) определяли методом, описанным в [17], по ингибированию образования супероксидрадикала в системе гипоксантин (0,1 мМ)/ксантинооксидаза (0,004 ед.). Активность каталазы определяли классическим методом Luck по потреблению H₂O₂, регистрируемому при 240 нм.

Представление данных. Полученные данные выражены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей $Me [Q_1; Q_3]$, дающих представление о центральной тенденции, ширине и асимметрии распределения результатов. Статистическая оценка достоверности отличий проведена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 (лицензионный договор № 20/604/3-1 от 22.04.2016 г.). Для сравнения независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Для сравнения зависимых выборок использовали критерий Уилкоксона. Различия между выборками считались достоверными при $p \leq 0,05$ или, в ряде случаев, $p \leq 0,01$.

Результаты

Затравка крыс угольно-породной пылью в течение трёх недель приводила к повышению интенсивности свободнорадикальных процессов в ткани печени (табл. 1). Достовер-

Таблица 2 / Table 2

Изменение активности ферментов основных метаболических путей в печени крыс при длительном пылевом воздействии
Changes in the activity of enzymes of the main metabolic pathways in the liver in rats during long-term dust exposure

Группа крыс A group of rats	Аланинаминотрансфераза Alanine aminotransferase	Аспаратаминотрансфераза Aspartate aminotransferase	Лактатдегидрогеназа Lactate dehydrogenase
Контроль / Control	81.1 [71.1; 56.4]	54.4 [51.2; 56.4]	122.1 [94.3; 252.4]
Угольно-породная пыль, 1-я неделя / Coal-rock dust, 1 st week	91.2* [81.3; 102.0]	65.4* [60.7; 73.6]	102.4 [83.8; 121.7]
Угольно-породная пыль, 1-я неделя + дигидрокверцетин Coal-rock dust, 1 st week + dihydroquercetin	97.8 [80.4; 103.0]	62.2 [54.3; 103.0]	686.8** [102.0; 688.5]
Угольно-породная пыль, 3-я неделя / Coal-rock dust, 3 rd week	113.5* [94.6; 134.0]	49.1 [47.2; 76.8]	624.3* [350.8; 675.0]
Угольно-породная пыль, 3-я неделя + дигидрокверцетин Coal-rock dust, 3 rd week + dihydroquercetin	103.1 [99.5; 107.9]	51.4 [48.7; 77.9]	641.4 [365.5; 663.7]
Контроль / Control	83.9 [67.9; 88.2]	54.1 [51.2; 56.3]	123.7 [96.3; 268.3]
Угольно-породная пыль, 6-я неделя / Coal-rock dust, 6 th week	87.2 [81.2; 95.5]	45.8* [44.8; 74.7]	129.8 [105.2; 149.9]
Угольно-породная пыль, 6-я неделя + дигидрокверцетин Coal-rock dust, 6 th week + dihydroquercetin	83.2 [79.3; 93.9]	52.6** [49.6; 78.9]	153.4 [112.6; 291.7]
Угольно-породная пыль, 9-я неделя / Coal-rock dust, 9 th week	88.9 [62.8; 108.8]	47.6* [42.8; 50.1]	265.5 [120.0; 404.3]
Угольно-породная пыль, 9-я неделя + дигидрокверцетин Coal-rock dust, 9 th week + dihydroquercetin	11.2** [7.7; 40.5]	46.1 [44.3; 49.0]	479.2** [433.1; 483.6]

но возрастал начальный уровень накопления тиобарбитурат-активных (ТБК-активных) продуктов окисления почти в два раза на первой неделе и в три раза на третьей неделе эксперимента по сравнению с контролем. Такое увеличение интенсивности свободнорадикального окисления сопровождалось активацией ферментов антиоксидантной защиты – каталазы – в 2,4 раза на первой неделе и в 1,6 раза на третьей неделе пылевого воздействия (см. табл. 1).

Трёхнедельное угольно-породное воздействие приводило также к изменению активности ферментов, ответственных за поддержание метаболизма в печени. На 1-й неделе пылевого воздействия в ткани печени увеличивалась активность АлАТ и АсАТ на 13 и 20% соответственно (табл. 2). На третьей неделе активность АлАТ превышала контрольные значения в 1,4 раза, и к этому сроку исследования в пять раз увеличивалась активность ЛДГ.

Увеличение сроков пылевого воздействия на организм больше трёх недель приводило к разнонаправленным изменениям метаболизма в ткани печени (см. табл. 1, 2). На 6-й неделе было зарегистрировано снижение активности СОД почти в три раза по сравнению с контролем. К 9-й неделе эксперимента в печени активировались антиоксидантные ферменты: СОД – на 55%, каталаза – на 36%. Кроме того, на фоне активации свободнорадикальных процессов наблюдалось снижение активности АсАТ в печени крыс на 6-й и 9-й неделях пылевого воздействия.

Длительное применение ДГК на фоне угольно-пылевого воздействия оказывало противоположный эффект на окислительный метаболизм печени в разные периоды исследования (см. табл. 1, 2). Так, на 1-й неделе введения ДГК зарегистрировано увеличение в 2,4 раза уровня ТБК-активных продуктов и почти в 7 раз – активности ЛДГ по сравнению с пылевым воздействием. Однако на третьей неделе ДГК оказывал значительный защитный эффект: в два раза снижал уровень свободнорадикальных продуктов и в четыре раза увеличивал активность СОД. Начиная с 6-й недели было зарегистрировано снижение защитного эффекта ДГК от пылевого воздействия. Видно, что на 6-й неделе применения ДГК повышены активность СОД в 1,7 раза и АсАТ на 15% по сравнению с пылевым воздействием. На 9-й неделе введения ДГК зарегистрированы низкий уровень антиоксидантов, интенсивность свободнорадикальных реакций и активность АлАТ (снижена в 8 раз), а также повышение активности ЛДГ в 1,8 раза.

Обсуждение

Ключевым механизмом патологической реакции на длительное пылевое воздействие является чрезмерная активация свободнорадикальных процессов и структурно-метаболические нарушения, что было ранее показано нами для ткани сердца и лёгких [5, 18]. Однако активация свободнорадикальных процессов и антиоксидантной системы в ткани печени при длительном угольно-пылевым воздействием на организм изучена недостаточно. Гистологическими исследованиями было показано гепатотоксичное действие УПП, которое проявляется значительными нарушениями структуры ткани печени в виде выраженных дистрофических и некробиотических изменений гепатоцитов, фиброза стромы [8, 9]. Эти данные указывают на то, что окислительный стресс может быть важным механизмом гепатотоксичности, индуцированной длительным пылевым воздействием на организм.

В настоящем исследовании выявлено значительное увеличение уровня продуктов свободнорадикального окисления и активности антиоксидантного фермента каталазы в печени на ранних сроках (от одной до трёх недель) пылевого воздействия. Такая активация свободнорадикальных процессов исследования может выполнять регулируемую роль в развитии компенсаторных механизмов [19, 20]. Поддержание гомеостаза в ткани печени осуществлялось следующими метаболическими путями: 1) на 1-й неделе за счёт активации глюкозо-аланинового шунта и цикла Кребса повысилась активность АлАТ и АсАТ; 2) на 3-й неделе за счёт усиления роли глюкозо-аланинового шунта (активность АлАТ повышена в 1,4 раза) и активации гликолиза активность ЛДГ возросла в 5 раз (см. табл. 2).

Увеличение сроков затравки УПП до девяти недель приводило к разнонаправленным изменениям метаболизма в ткани печени. На 6-й неделе значительно снижалась активность СОД, однако на 9-й неделе активность СОД превышала контрольные значения на 55%, а каталазы – на 36%. При этом концентрация ТБК-активных продуктов свободнорадикального окисления на поздних сроках пылевого воздействия не отличалась от контроля (см. табл. 1), что, вероятно, связано с выраженным повреждением печени на данном сроке и, как следствие, с уменьшением уровня жирнокислотных остатков фосфолипидов мембран, являющихся субстратом свободнорадикального окисления [21]. Кроме того, низкий

уровень или незначительная активация антиоксидантной защиты могут сопровождаться как высоким уровнем АФК, так и низкой интенсивностью свободнорадикальных реакций, что также является неблагоприятным для организма фактором [19]. Это подтверждается проведёнными ранее исследованиями влияния УПП на морфологическую структуру органа. Показано формирование на аналогичных сроках эксперимента множественных мелкофокусных некрозов, выраженной белковой и частично баллонной дистрофии сохранившихся гепатоцитов [8]. Более того, низкая интенсивность свободнорадикального окисления на поздних сроках (6–9 нед) пылевого воздействия сопровождалась патологическими изменениями в активности основных метаболических путей ткани печени. Зарегистрировано снижение активности АсАТ (подавление активности цикла Кребса) на фоне контрольного уровня АлАТ, обеспечивающей работу глюкозо-аланинового шунта как фактора поддержания уровня глюкозы. Выявленная низкая активность ЛДГ может быть связана с дефицитом субстрата – молочной кислоты, которая расходуется в процессах глюконеогенеза для синтеза глюкозы и дальнейшего синтеза АТФ [22].

Таким образом, печень является высокочувствительным органом к длительному угольно-пылевому воздействию. К основным повреждающим факторам при этом следует отнести активацию свободнорадикальных процессов, снижение активности ферментов антиоксидантной защиты и энергетического обмена.

Показано, что один из наиболее эффективных путей ограничения АФК-индуцированных повреждений – непосредственное воздействие на интенсивность свободнорадикального окисления и процессы образования энергии в тканях с помощью растительных препаратов, содержащих флавоноиды [5, 23–25]. К этой группе средств относится комплексный препарат, содержащий ДГК и обладающий высокой антиоксидантной активностью, органопротекторными и адаптогенными свойствами [26, 27].

В настоящей работе установлено, что ежедневное введение ДГК даёт защитный эффект при длительном пылевом воздействии, но выражен он в разной степени в зависимости от сроков эксперимента. Так, на 1-й неделе пылевого воздействия ДГК увеличивал уровень свободнорадикальных продуктов и ЛДГ по сравнению с группой животных, не получавших препарата, но до контрольных значений восстанавливал активность аланин- и аспаратаминотрансферазы – ферментов, сигнализирующих об активном цитолизе гепатоцитов в печени [28, 29]. Способность препарата с ДГК оказывать антиоксидантное действие увеличивалась к третьей неделе, когда был зарегистрирован максимальный защитный эффект в печени от пылевого воздействия: в два раза снижался уровень ТБК-активных продуктов и в четыре раза увеличивалась активность СОД. Возможно, такой защитный эффект ДГК связан с его кумулятивными свойствами [30, 31]. Недавними экспериментами *in vitro* было показано увеличение способности ДГК поглощать свободные радикалы по мере увеличения его концентрации в среде исследования. Кроме того, в экспериментах на мышцах (модель индукции старения D-галактозой) была показана способность ДГК увеличивать уровень мРНК СОД1, СОД2 и каталазы [24, 25].

Длительное применение ДГК при пылевом воздействии (в течение 6–9 нед) приводило к разнонаправленным изменениям окислительного метаболизма в ткани печени животных (см. табл. 1, 2): на 6-й неделе повышалось активность СОД и АсАТ, на 9-й неделе снижало активность СОД и АлАТ, но повышало уровень ЛДГ по сравнению с группой крыс, не получавших препарат. При этих же сроках исследования не выявлена активация свободнорадикального окисления в ткани печени, что может свидетельствовать о подавлении дигидрохверцетином АФК-сигнала, необходимого для синтеза защитных компонентов клетки [32]. Ранее было показа-

но, что длительное применение природных и синтетических антиоксидантных препаратов в терапии, и особенно в профилактике ряда болезней, не всегда приводит к благоприятному эффекту, поскольку большинство используемых антиоксидантов могут вызывать подавление эндогенной системы [33, 34]. Тем не менее на морфологическом уровне длительное применение ДГК при пылевом воздействии оказывало гепатопротекторное действие, что проявлялось снижением выраженности дистрофических изменений и предотвращением формирования очагов некроза в печени [22].

Ограничения исследования. Механизмы формирования повышенной устойчивости к повреждающим воздействиям при использовании растительных адаптогенов остаются до конца не выясненными как для отдельных систем и органов, так и организма в целом. Это накладывает определённые ограничения в использовании дигидрохверцетина для коррекции и профилактики профессиональных болезней, поскольку органоспецифические эффекты и оптимальная длительность применения этого адаптогена с целью повышения резистентности к свободнорадикальным повреждениям изучены не в полной мере.

Заключение

Длительное пылевое воздействие на организм вызывало активацию свободнорадикального окисления и антиоксидантных ферментов в печени крыс на ранних сроках исследования (1–3 нед). Такая реакция редокс-сигнальной системы приводила к развитию компенсаторных механизмов, направленных на поддержание метаболизма в ткани печени: на 1-й неделе за счёт активации глюкозо-аланинового шунта и цикла Кребса (увеличены активность АлАТ и АсАТ), а на 3-й неделе – за счёт усиления роли глюкозо-аланинового шунта и активации гликолиза (увеличена активность ЛДГ в пять раз).

Увеличение сроков затравки УПП до девяти недель приводило к разнонаправленным изменениям окислительного метаболизма в ткани печени. На 6-й неделе показано значительное снижение активности СОД, однако на 9-й неделе активность ферментов антиоксидантной защиты СОД и каталазы превышала контрольные значения на 55 и 36% соответственно. При этом 6-я и 9-я недели пылевого воздействия характеризовались низкой интенсивностью свободнорадикальных реакций, что является неблагоприятным для организма фактором и подтверждается снижением активности ферментов основных метаболических путей – АсАТ и ЛДГ. Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности печени к длительному пылевому воздействию.

В настоящей работе выявлены принципиальные отличия влияния препарата с дигидрохверцетином на ранних и поздних сроках пылевого воздействия на окислительный метаболизм в ткани печени. Показано, что наиболее эффективным является кратковременное (в течение трёх недель), но не длительное (больше 6 нед) применение ДГК. Так, на 3-й неделе в ткани печени выявлен максимальный антиоксидантный защитный эффект ДГК от пылевого воздействия: в два раза снижался уровень свободнорадикальных продуктов и в четыре раза увеличивалась активность СОД. Длительное применение ДГК при пылевом воздействии (в течение 6–9 нед) приводило к подавлению свободнорадикального сигнала, необходимого для синтеза собственных защитных компонентов клетки.

Полученные результаты следует учитывать при длительном применении экзогенных антиоксидантов в коррекции и профилактике профессиональных болезней для поддержания уровня эндогенных антиоксидантных систем в клетке и сохранения защитного эффекта дигидрохверцетина для тканей, наиболее чувствительных к действию свободнорадикальных процессов.

Литература

(п.п. 1, 5, 7, 11–15, 17, 20, 24–27, 30, 31, 33 см. References)

2. Андреева Л.И., Бойкова А.А., Никифорова Д.В. Оценка адаптогенных свойств Родиолы розовой в культуре изолированных мононуклеарных клеток крови человека и в тканях крысы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 76(2): 23–7. <https://elibrary.ru/swahnj>
3. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Демидова О.В. Влияние антиоксиданта эхинохрома А на блеоминин-индуцированный пневмофиброз. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159(3): 329–32. <https://elibrary.ru/tmgxkj>
4. Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Бугаева М.С., Ядыкина Т.К., Киселева А.В. Оценка эффективности профилактики хронической фтористой интоксикации адаптогеном *Rhodiola rosea L. Гигиена и санитария*. 2019; 98(7): 744–7. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-744-747> <https://elibrary.ru/ajfkvc>
6. Величковский Б.Т. Патогенетическая классификация профессиональных заболеваний органов дыхания, вызванных воздействием фиброгенной пыли. *Пульмонология*. 2008; (4): 93–101. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-4-93-101> <https://elibrary.ru/juydpd>
8. Бугаева М.С., Бондарев О.И., Горохова Л.Г., Кизиченко Н.В., Жданова Н.Н. Экспериментальное изучение специфичности развития морфологических изменений внутренних органов при длительном воздействии на организм угольно-породной пыли и фторида натрия. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62(5): 285–94. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-285-294> <https://elibrary.ru/akcvek>
9. Шкурупий В.А., Надеев А.П., Карпов М.А. Исследование деструктивных и репаративных процессов в печени при хроническом гранулематозе смешанной (силикотической и туберкулезной) этиологии в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2010; 149(6): 622–6. <https://elibrary.ru/mtiyuh>
10. Романова Е.И., Красавцев Е.Л. Современные аспекты гепатопротективной терапии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2007; (2): 42–50. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2007-4-2-7> <https://elibrary.ru/yufxrp>
16. Архипенко Ю.В., Диденко В.В., Сазонтова Т.Г., Меерсон Ф.З. Сравнительная оценка влияния иммобилизационного стресса на динамику устойчивости к индукции перекисного окисления липидов внутренних органов и головного мозга. *Доклады Академии наук СССР*. 1989; 304(6): 1500–3.
18. Жукова А.Г., Казичкая А.С., Жданова Н.Н., Горохова Л.Г., Михайлова Н.Н., Сазонтова Т.Г. Роль дигидрохверцетина в молекулярных механизмах защиты миокарда при пылевой патологии. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020; 60(3): 178–83. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-178-183> <https://elibrary.ru/rxsrwb>
19. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2007; (3): 2–18. <https://elibrary.ru/ibhpvr>
21. Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смелянец М.А., Лушникова Ю.П. Свободнорадикальное окисление липидов и белков – универсальный процесс жизнедеятельности организма. *Успехи современного естествознания*. 2014; (12): 24–8. <https://elibrary.ru/sztnxl>
22. Жукова А.Г., Жданова Н.Н., Логунова Т.Д., Кизиченко Н.В., Бугаева М.С. Влияние адаптогена «Цитореактор-дигидрохверцетин» на активность сывороточных ферментов энергетического обмена в условиях хронического воздействия угольно-породной пыли (экспериментальное исследование). *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; (6): 23–8. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-23-28> <https://elibrary.ru/oubokp>
23. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Демин Е.М., Матвеева Н.С., Лубицкий О.Б., Новиков А.А. и др. Дигидрохверцетин (таксифолин) и другие флавоноиды как ингибиторы образования свободных радикалов на ключевых стадиях апоптоза. *Биохимия*. 2009; 74(3): 372–9. <https://elibrary.ru/jwztkl>
28. Волощук О.Н., Копыльчук Г.П., Бучковская И.М. Активность маркерных ферментов печени при токсическом гепатите в условиях алиментарной депривации протеина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 108(8): 96–100. <https://elibrary.ru/takmud>
29. Горохова Л.Г., Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Казичкая А.С. Токсиколого-гигиеническая оценка производного пиридина – 2-этил-4-нитропиридина N-окиси. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(7): 809–15. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-809-815> <https://elibrary.ru/tmmcgp>
32. Сазонтова Т.Г., Анчишкина Н.А., Жукова А.Г., Бедарева И.В., Пылаева Е.А., Кривенцова Н.А. и др. Роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации при адаптации к изменению уровня кислорода. *Физиологический журнал (Киев, Украина: 1994)*. 2008; 54(2): 18–32. <https://elibrary.ru/sslosz>
34. Сазонтова Т.Г. Антиоксиданты и прооксиданты – две стороны одного целого. Часть 2. *Профилактика Today*. 2007; (7): 14–20.

References

1. Wiegant F.A., Limandjaja G., de Poot S.A.H., Bayda L.A., Vorontsova O.N., Zenina T.A., et al. Plant adaptogens activate cellular adaptive mechanisms by causing mild damage. In: Lukyanova L., Takeda N., Singal P.K., eds. *Adaptation Biology and Medicine: Health Potentials. Volume 5*. New Delhi: Narosa Publishers; 2008: 319–32.
2. Andreeva L.I., Boikova A.A., Nikiforova D.V. Evaluating adaptogenic properties of *Rhodiola rosea* extract in human mononuclear cell culture and rat tissues. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013; 76(2): 23–7. <https://elibrary.ru/swahnj> (in Russian)
3. Lebed'ko O.A., Ryzhavsii B.Y., Demidova O.V. Effect of antioxidant echinochrome a on bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159(3): 351–4. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2960-3> <https://elibrary.ru/ufhyhb>
4. Mikhailova N.N., Zhukova A.G., Gorokhova L.G., Bugaeva M.S., Yadykina T.K., Kiseleva A.V. Assessment of the efficiency of prevention of chronic fluorine intoxication with *Rhodiola Rosea L.* adaptogen. *Гигиена и Санитария (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2019; 98(7): 744–47. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-744-747> <https://elibrary.ru/ajfkvc> (in Russian)
5. Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Sazontova T.G., Zhdanova N.N., Kazitskaya A.S., Bugaeva M.S., et al. Participation of free-radical processes in structural and metabolic disturbances in the lung tissues caused by exposure to coal-rock dust and their adaptogenic correction. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020; 168(4): 439–43. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04727-7>
6. Velichkovskii B.T. Pathogenetic classification of occupational respiratory diseases caused by exposure to fibrogenic dust. *Пульмонология*. 2008; (4): 93–101. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-4-93-101> <https://elibrary.ru/juydpd> (in Russian)
7. Vanka K.S., Shukla S., Gomez H.M., James C., Palanisami T., Williams K., et al. Understanding the pathogenesis of occupational coal and silica dust-associated lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31(165): 210250. <https://doi.org/10.1183/16000617.0250-2021>
8. Bugaeva M.S., Bondarev O.I., Gorokhova L.G., Kizichenko N.V., Zhdanova N.N. Experimental study of the specificity of morphological changes development in internal organs with prolonged exposure to coal-rock dust and sodium fluoride to the body. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62(5): 285–94. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-285-294> <https://elibrary.ru/akcvek> (in Russian)
9. Shkurupii V.A., Nadeev A.P., Karpov M.A. Evaluation of destructive and reparative processes in the liver in experimental chronic granulomatosis of mixed (silicotic and tuberculous) etiology. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2010; 149(6): 685–8. <https://doi.org/10.1007/s10517-010-1024-y> <https://elibrary.ru/nyzzph>
10. Romanova A.I., Krasavtsev E.L. The modern aspects of hepatoprotector therapy in liver diseases. *Проблемы здоровья и экологии*. 2007; (2): 42–50. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2007-4-2-7> <https://elibrary.ru/yufxrp> (in Russian)
11. Pietta P.G. Flavonoids as antioxidants. *J. Nat. Prod.* 2000; 63(7): 1035–42. <https://doi.org/10.1021/np9904509>
12. Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J. Nutr. Biochem.* 2002; 13(10): 572–84. [https://doi.org/10.1016/s0955-2863\(02\)00208-5](https://doi.org/10.1016/s0955-2863(02)00208-5)
13. Procházková D., Boušová I., Wilhelmová N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*. 2011; 82(4): 513–23. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.01.018>
14. Panche A.N., Diwan A.D., Chandra S.R. Flavonoids: an overview. *J. Nutr. Sci.* 2016; 5: e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
15. Kikugawa K., Kojima T., Yamaki S., Kosugi H. Interpretation of the thiobarbituric acid reactivity of rat liver and brain homogenates in the presence of ferric ion and ethylenediaminetetraacetic acid. *Anal. Biochem.* 1992; 202(2): 249–55. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(92\)90102-d](https://doi.org/10.1016/0003-2697(92)90102-d)
16. Arkhipenko Yu.V., Didenko V.V., Sazontova T.G., Meerson F.Z. Comparative assessment of the effect of immobilization stress on the dynamics of resistance to induction of lipid peroxidation of internal organs and the brain. *Доклады Академии наук SSSR*. 1989; 304(6): 1500–3. (in Russian)
17. Fridovich I., Liochev S.I. An essay on superoxide dismutase, 2-methoxyestradiol, and the proper uses of scientific methods. *Amino Acids*. 2015; 47(8): 1605–6. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-1996-z>
18. Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Zhdanova N.N., Gorokhova L.G., Mikhailova N.N., Sazontova T.G. The role of dihydroquercetin in the molecular mechanisms of myocardial protection in dust-induced pathology. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020; 60(3): 178–83. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-3-178-183> <https://elibrary.ru/rxsrwb> (in Russian)
19. Sazontova T.G., Arkhipenko Yu.V. Implications of the balance between pro-oxidants and anti-oxidants – equisignificant components of metabolism. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2007; (3): 2–18. <https://elibrary.ru/ibhpvr> (in Russian)
20. Zakharenkov V.V., Mikhailova N.N., Zhdanova N.N., Gorokhova L.G., Zhukova A.G. Experimental study of the mechanisms of intracellular defense

Original article

- in cardiomyocytes associated with stages of anthracosilicosis development. *Bulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2015; 159(4): 431–4. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2983-9>
21. Luts'kii M.A., Kuksova T.V., Smelyanets M.A., Lushnikova Y.P. Lipid and protein free-radical oxidation as a universal vital process of the organism. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2014; (12): 24–8. <https://elibrary.ru/sztnxl> (in Russian)
 22. Zhukova A.G., Zhdanova N.N., Logunova T.D., Kizichenko N.V., Bugaeva M.S. Influence of «Cytochrome-dihydroquercetin» adaptogen on activity of energy metabolism serum enzymes under chronic exposure to coal stock dust (experimental study). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; (6): 23–8. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-23-28> <https://elibrary.ru/oubokp> (in Russian)
 23. Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V., Demin E.M., Matveeva N.S., Lyubitskii O.B., Novikov A.A., et al. Dihydroquercetin (taxifolin) and other flavonoids as inhibitors of free radical formation at key stages of apoptosis. *Biochemistry (Moscow)*. 2009; 74(3): 301–7. <https://doi.org/10.1134/S0006297909030092> <https://elibrary.ru/lxnmjn>
 24. Zeng Y., Song J., Zhang M., Wang H., Zhang Y., Suo H. Comparison of *in vitro* and *in vivo* antioxidant activities of six flavonoids with similar structures. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(8): 732. <https://doi.org/10.3390/antiox9080732>
 25. Liu Y., Shi X., Tian Y., Zhai S., Liu Y., Xiong Z., et al. An insight into novel therapeutic potentials of taxifolin. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1173855. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1173855>
 26. Liu J.H., Cao L., Zhang C.H., Li C., Zhang Z.H., Wu Q. Dihydroquercetin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through modulating FOXO3-mediated NF- κ B signaling via miR-132-3p. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2020; 64: 101934. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2020.101934>
 27. Orlova S.V., Tatarinov V.V., Nikitina E.A., Sheremeta A.V., Ivlev V.A., Vasil'ev V.G., et al. Bioavailability and safety of dihydroquercetin (review). *Pharm. Chem. J.* 2022; 55(11): 1133–7. <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02548-8>
 28. Voloshchuk O.N., Kopyl'chuk G.P., Buchkovskaya I.M. Activity of the marker liver enzymes under the conditions of toxic hepatitis and alimentary deprivation of protein. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; 108(8): 96–100. <https://elibrary.ru/takmud> (in Russian)
 29. Gorokhova L.G., Mikhailova N.N., Zhukova A.G., Kazitskaya A.S. Toxic and hygienic evaluation of the pyridine derivative – 2-ethyl-4-nitropyridine N-oxide. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(7): 809–15. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-809-815> <https://elibrary.ru/tmmcgp> (in Russian)
 30. Pozharitskaya O.N., Karlina M.V., Shikov A.N., Kosman V.M., Makarova M.N., Makarov V.G. Determination and pharmacokinetic study of taxifolin in rabbit plasma by high-performance liquid chromatography. *Phytomedicine*. 2009; 16(2–3): 244–51. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.10.002>
 31. Yang C.J., Wang Z.B., Mi Y.Y., Gao M.J., Lv J.N., Meng Y.H., et al. UHPLC-MS/MS determination, pharmacokinetic, and bioavailability study of taxifolin in rat plasma after oral administration of its nanodispersion. *Molecules*. 2016; 21(4): 494. <https://doi.org/10.3390/molecules21040494>
 32. Sazontova T.G., Anchishkina N.A., Zhukova A.G., Bedareva I.V., Pylaeva E.A., Kriventsova N.A., et al. Reactive oxygen species and redox-signaling during adaptation to changes of oxygen level. *Fiziologicheskii zhurnal (Kiev, Ukraine: 1994)*. 2008; 54(2): 18–32. <https://elibrary.ru/sslosz> (in Russian)
 33. Arkhipenko Yu.V., Sazontova T.G. Mechanisms of the cardioprotective effect of a diet enriched with ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Pathophysiology*. 1995; 2(3): 131–40. [https://doi.org/10.1016/0928-4680\(95\)00017-U](https://doi.org/10.1016/0928-4680(95)00017-U)
 34. Sazontova T.G. Antioxidants and prooxidants – two sides of one whole. Part 2. *Profilaktika Today*. 2007; (7): 14–20. (in Russian)

Информация об авторах:

Бугаева Мария Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. патоморфологии производственно обусловленных заболеваний ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: bugms14@mail.ru

Бондарев Олег Иванович, канд. мед. наук, доцент, зав. лаб. патоморфологии производственно обусловленных заболеваний ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

Горохова Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия, доцент каф. естественнонаучных дисциплин Кузбасского гуманитарно-педагогического института ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Жукова Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, доцент, зав. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, зав. каф. естественнонаучных дисциплин Кузбасского гуманитарно-педагогического института ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: nyura_g@mail.ru

Михайлова Надежда Николаевна, доктор биол. наук, профессор, гл. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: napmih@mail.ru

Information about the authors:

Maria S. Bugaeva, MD, Ph.D., senior researcher of the Laboratory for pathomorphology of industrial-related diseases, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3692-2616> E-mail: bugms14@mail.ru

Oleg I. Bondarev, MD, Ph.D., Associate Professor, head of the Laboratory for pathomorphology of industrial-related diseases, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5821-3100> E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

Larisa G. Gorokhova, MD, Ph.D., leading researcher of the Laboratory of Molecular-genetic and experimental study, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation; associate professor of the sub-department of natural sciences, Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0545-631X> E-mail: ponomarikova@mail.ru

Anna G. Zhukova, MD, Ph.D., DSci., Associate Professor, head of the Laboratory of Molecular-genetic and experimental study, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation; head of the sub-department of natural sciences, Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the Kemerovo State University; Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842> E-mail: nyura_g@mail.ru

Nadezhda N. Mikhailova, MD, Ph.D., DSci., Professor, chief researcher of the Laboratory of Molecular-genetic and experimental study, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980> E-mail: napmih@mail.ru