

Малютина Н.Н.<sup>1</sup>, Болотова А.Ф.<sup>1</sup>, Еремеев Р.Б.<sup>1</sup>, Гильманов А.Ж.,<sup>2</sup> Соснин Д.Ю.<sup>1</sup>**Антиоксидантный статус крови у пациентов с вибрационной болезнью**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, ул. Петропавловская, 26, Пермь, Россия, 614990;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, 3, Уфа, Россия, 450008**Актуальность.** Подавляющее большинство публикаций содержит данные о содержании лишь отдельных антиоксидантов, но не об общей антиоксидантной активности крови у больных с вибрационной болезнью.**Цель исследования** — определить суммарную антиоксидантную активность сыворотки крови у пациентов вибрационной болезнью.**Материалы и методы.** Основную группу составили 30 человек, с диагнозом «Вибрационная болезнь» 1 степени ( $n=21$ ) и 2 степени ( $n=9$ ). Контрольную группу составили 30 клинически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту с основной группой ( $p=0,66$ ). Суммарная активность антиоксидантных систем плазмы крови оценивалась фотометрически с использованием тест-системы «Общий антиоксидантный статус — Ново» (ЗАО «Вектор — Бест», Россия).**Результаты.** Показатель общего антиоксидантного статуса (ОАОС) составил у обследованных основной группы  $1,038 \pm 0,232$  ммоль/л, против  $1,456 \pm 0,225$  ммоль/л у обследованных контрольной группы ( $p < 0,000001$ ). Коэффициент вариации (CV) у пациентов с вибрационной болезнью составил 22,35%, превысив в 1,45 раза аналогичный показатель контрольной группы (15,45%). В основной группе наблюдалась положительная корреляционная связь между возрастом и ОАОС ( $R=0,525$ ), в контрольной группе такая связь отсутствовала ( $R=0,095$ ). Степень снижения АОС зависела от тяжести вибрационной болезни.**Выводы.** 1. Развитие вибрационной болезни сопровождается снижением показателей антиоксидантного статуса сыворотки крови. 2. Степень снижения антиоксидантного статуса сыворотки крови коррелирует со степенью тяжести вибрационной болезни. 3. Снижение ОАОС может служить патогенетическим обоснованием необходимости включения в терапию лекарственных препаратов и/или биологически активных добавок с антиоксидантной активностью.**Ключевые слова:** вибрационная болезнь; антиоксидантная активность; свободно-радикальное окисление**Для цитирования:** Малютина Н.Н., Болотова А.Ф., Еремеев Р.Б., Гильманов А.Ж., Соснин Д.Ю. Антиоксидантный статус крови у пациентов с вибрационной болезнью. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 59 (12). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982>**Для корреспонденции:** Соснин Дмитрий Юрьевич, проф. каф. факультетской терапии №2, профессиональных болезней и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», д-р мед. наук. E-mail: [sosnin\\_dm@mail.ru](mailto:sosnin_dm@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1232-8826>**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.Natal'ja N. Malyutina<sup>1</sup>, Arina F. Bolotova<sup>1</sup>, Roman B. Eremeev<sup>1</sup>, Aleksandr Zh. Gilmanov<sup>2</sup>, Dmitriy Yu. Sosnin<sup>1</sup>**Antioxidant status of blood in patients with vibration disease**<sup>1</sup>Vagner Perm Federal State Medical University, 26, Petropavlovskaja str., Perm, Russia, 614990;<sup>2</sup>Bashkir Federal State Medical University, 3, Lenina str., Ufa, Russia, 450008**Introduction.** The overwhelming number of publications contains only data on the content of individual antioxidants, but not on the overall antioxidant activity of the blood in patients with vibration disease.**The aim of the study** was to determine the total antioxidant activity of blood serum in patients with vibration disease.**Materials and methods.** The main group consisted of 30 people diagnosed with "Vibration disease" of 1 degree ( $n=21$ ) and 2 degrees ( $n=9$ ). The control group consisted of 30 clinically healthy men, comparable in age with the main group ( $p=0,66$ ). The total activity of antioxidant systems of blood plasma was evaluated photometrically using the test system "Total antioxidant status-Novo" ("Vector-best", Russia).**Results.** The indicator of the total antioxidant status (TAS) was  $1,038 \pm 0,232$  mmol/l in the examined main group, against  $1,456 \pm 0,225$  mmol/l in the examined control group ( $p < 0,000001$ ). The coefficient of variation (CV) in patients with vibration disease was 22.35%, 1.45 times higher than in the control group (15.45%). In the main group there was a positive correlation between age and TAS ( $R=0,525$ ), in the control group there was no such relationship ( $R=0,095$ ). The degree of decrease depended on the severity of vibration disease.**Conclusions.** 1. The development of vibration disease is accompanied by a decrease in the antioxidant status of blood serum. 2. The degree of decrease in the antioxidant status of blood serum correlates with the severity of vibration disease. 3. Reduction of TAS can serve as a pathogenetic justification of the need to include drugs and/or biologically active additives with antioxidant activity in therapy.**Keywords:** vibration disease, antioxidant activity, free radical oxidation.**For citation:** Malyutina N.N., Bolotova A.F., Eremeev R.B., Gilmanov A.J., Sosnin D.Yu. Antioxidant status of blood in patients with vibration disease. *Med. truda i prom. ecol.* 2019; 59 (12). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-12-978-982>

**For correspondence:** Dmitry Yu. Sosnin, professor of department of faculty therapy No. 2 of occupational diseases and clinical laboratory diagnostics of Perm State Medical University, Dr. of Sci. (Med.). E-mail: sosnin\_dm@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1232-8826>

**Funding.** The study had no funding.

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

**Актуальность.** Согласно современным представлениям, окислительный стресс является неотъемлемым патогенетическим компонентом ряда профессиональных заболеваний [1,2], в том числе и вибрационной болезни [3,4]. При окислительном стрессе основные классы биомолекул, включая липиды, белки и нуклеиновые кислоты, подвергаются воздействию активных кислородных метаболитов (АКМ), что приводит к их патологической окислительной модификации [5,6]. Окислительная модификация белков сопровождается нарушением их структуры и изменением физико-химических свойств (фрагментацией, агрегацией, образованием межмолекулярных сшивок). Она патогенетически тесно сопряжена с активацией свободно-радикального окисления и процессами перекисного окисления липидов (ПОЛ) [7].

В настоящее время показана роль интенсификации ПОЛ в патогенезе вибрационной болезни [3,4,8]. Однако в подавляющем большинстве работ отмечается именно активация процессов свободно-радикального окисления и ПОЛ. При этом данные о состоянии антиоксидантной системы у пациентов весьма фрагментарны, в публикациях отмечается лишь снижение уровня индивидуальных компонентов антиоксидантной системы. В связи с этим, представляется целесообразным определение интегральных показателей, характеризующих суммарную антиоксидантную активность крови. Одним из таких параметров является общий антиоксидантный статус (ОАОС), для исследования которого разработана специальная методика и выпускается отечественная тест-система.

**Цель исследования** — определить суммарную антиоксидантную активность сыворотки крови у пациентов с вибрационной болезнью.

**Материалы и методы.** С соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения (2008 г.), выполнено одномоментное обсервационное исследование «случай-контроль». Его проведение одобрено этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера. Обследованы 60 мужчин, разделенных на две группы: основную группу составили 30 человек с 1-ой стадией вибрационной

болезни ( $n=21$ , подгруппа А1) и 2-ой стадией вибрационной болезни ( $n=9$ , подгруппа 1Б). Подгруппы были различны по возрасту ( $U$ -критерий Манна-Уитни= $16,000$ ;  $p=0,00381$ ), что обусловлено различной длительностью воздействия патологических факторов на организм при формировании заболевания. При оценке условий труда установлено, что обследованные работники подвергались воздействию общей вибрации, превышающей ПДУ на 6–8 дБ, а также производственного шума, превышающего ПДУ на 2–8 дБа, и пониженной температуры воздуха (+6–12°C). Обследованный контингент был представлен водителями (машинистами) большегрузной и сельскохозяйственной техники, работа которых связана со значительной физической нагрузкой и, по данным эргономического анализа и физиологических исследований, может быть отнесена к категории тяжелого физического труда (класс 3, степень вредности 2). Общая оценка условий труда: класс условий труда вредный (3) со степенью вредности 2–3. Все обследуемые курили (10–20 сигарет в день) и периодически употребляли алкоголь.

Контрольную группу (группу 2) составили 30 клинически здоровых мужчин, проходивших периодический медицинский осмотр и сопоставимых по возрасту ( $U$ -критерий Манна-Уитни= $420,000$ ;  $p=0,656$ ). Обследованные лица из контрольной группы также курили и употребляли алкоголь в сопоставимых дозах и с одинаковой частотой.

Возрастная характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Образцы крови для исследования забирались в утренние часы в сывороточные пробирки Greiner Vacuette путем пункции кубитальной вены, сыворотка отделялась от форменных элементов не позднее, чем через 2 часа после взятия биоматериала путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 минут. В исследовании использовали набор реактивов для оценки интегрального состояния антиоксидантной системы «Общий антиоксидантный статус — Ново», разработанный сотрудниками компании ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). В основе метода лежит взаимодействие метгемоглобина с перекисью водорода с формированием радикала ферриимиоглобина, окисляющего субстрат АВТС (2,2'-азино-бис-[3-этилбензотиазолин сульфонат]). Данная реакция сопрово-

Таблица 1 / Table 1

### Возрастной состав обследованных лиц Age composition of the examined persons

Показатель	Контрольная группа (группа 2)	Основная группа (группа 1)		
		Все	Подгруппа 1 А	Подгруппа 1 Б
Общее число, $n$	30	30	21	9
Возраст, лет (Me; 25 и 75 перцентиль)	54,5 (46; 66)	53,5 (47; 63)	49 (46; 54)	66 (60; 66)
Возраст, лет ( $M \pm SD$ )	55,8 $\pm$ 10,3	54,3 $\pm$ 8,7	50,7 $\pm$ 7,2	62,9 $\pm$ 5,2
Мин — Макс, лет	41–70	41–68	41–65	53–68
$W$ -критерий Шапиро-Уилка	0,93156 $p=0,05402$	0,89856 $p=0,00775$	0,93341 $p=0,16109$	0,86207 $p=0,10097$

Примечания:  $M \pm SD$  среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение; Me, 25 и 75 перцентиль — медиана и интерквартильный диапазон; Мин — Макс — наименьший и наибольший результаты.

Notes:  $M \pm SD$  — mean  $\pm$  standard deviation; Me, 25th and 75th percentile — median and interquartile range; Min — Max - smallest and largest results.

**Показатели АОС у пациентов с вибрационной болезнью**  
**The values of antioxidative system in patients with vibration disease**

Показатель	Контрольная группа	Вибрационная болезнь	
		1 стадия	2 стадия
<i>n</i>	30	21	9
АОС, ммоль/л			
<i>M</i> ± <i>SD</i>	1,456 ± 0,225	1,074 ± 0,209	0,901 ± 0,216
<i>Me</i> (25–75%)	1,505 (1,38; 1,62)	1,03 (0,93; 1,23)	0,82 (0,76; 1,02)
Мин-Макс	0,75–1,7	0,78–1,66	0,63–1,25
<i>W</i> — критерий Шапиро — Уилка	0,87061 <i>p</i> =0,00173	0,91833 <i>p</i> =0,08035	0,91601 <i>p</i> =0,36021

ждается образованием радикала ABTS<sup>•</sup> и развитием зелено-голубой окраски. ОАОС биологических жидкостей проявляется способностью подавлять эти свободно-радикальные реакции и угнетать развитие окраски. ОАОС оценивается в сравнении со стандартом, представляющим собой раствор тролокса (6-гидроксн-2,5,7,8 — тетраметилхроман-2 — карбоновой кислоты), и контролируется по контрольной сыворотке. Изменение оптической плотности растворов регистрировали на полуавтоматическом фотометре Clima MC-15 (RAL, Испания).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета программ STATISTICA v. 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитаны средняя арифметическая (*M*), стандартное отклонение (*SD*), стандартная ошибка средней (*m*), медиану (*Me*) и интерквартильный диапазон (25–75 процентиля), а также минимальное (*min*) и максимальное (*max*) значения. Полученные результаты оценивались с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения двух независимых выборок использован *U*-критерий Манна-Уитни, для нескольких — *H*-критерий Краскела-Уоллиса. Количественная оценка линейной связи между двумя случайными величинами определялась с использованием коэффициента ранговой корреляции (*R*) по Спирмену. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (*p*) принимался уровень статистической значимости ≤0,05.

**Результаты.** Суммарная величина АОС у лиц контрольной группы составила 1,456±0,225 ммоль/л (*Me* = 1,505; интерквартильный размах = 1,38–1,62 ммоль/л), что соответствовало интервалу нормы, указанному в инструкции к набору реактивов (1,3–1,8 ммоль/л), а также данным наших предыдущих исследований [9,10]. Значение ОАОС в контрольной группе почти не зависело от возраста; коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,095 (*p*=0,616). Установленная зависимость описывалась графиком линейной регрессии, представленном на рис. 1.

У пациентов с вибрационной болезнью от воздействия общей вибрации уровень АОС был ниже (*U*-критерий Манна Уитни=97,000; *p*<0,000001) и составил 1,038±0,232 ммоль/л (*Me*=1,00; интерквартильный размах 0,88–1,23 ммоль/л; рис. 2).

Разброс значений ОАОС в основной группе был значительно больше, чем в контрольной: коэффициент вариации (*CV*) у пациентов с вибрационной болезнью составил 22,35%, что в 1,45 раза превышало контрольный показатель (15,45%). Величина ОАОС у пациентов была не только ниже, но и коррелировала с возрастом обследованных: коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил –0,526 (*p*=0,0028; рис. 3).

Степень снижения АОС зависела от выраженности вибрационной болезни (табл. 2) и составляла 26,23% у боль-

ных 1 стадией болезни и 38,12% — для 2-ой стадии (по отношению к контрольной группе). Различия между подгруппами были статистически значимыми (*U*=50,0; *p*=0,044).

При сравнении полученных результатов с использованием *H*-критерия Краскела-Уоллиса установлены статистически значимые различия (*H*-критерий = 30,00337; *p*<0,0001) (рис. 4). При попарном сравнении результатов отмечались значимые различия между контрольной группой и подгруппой 1А (*p*=0,000054), а также между контролем и подгруппой 1Б (*p*=0,000015).

**Обсуждение.** Результаты исследований подтверждают гипотезу о том, что под воздействием общей вибрации нарушается баланс процессов, влияющих на общую интенсивность свободно-радикальных процессов: имеют место одновременная активация прооксидантной системы и угнетение — антиоксидантной. Если интенсификация оксидативных процессов (перекисного окисления липидов и свободно-радикальных реакций) у больных вибрационной болезнью не вызывает сомнений и описана в ряде работ, то исследованию антиоксидантной системы уделяется значительно меньше внимания [3,4,8], причем в публикациях, как правило, приводятся данные лишь о содержании или активности какого-либо индивидуального антиоксиданта. Однако эти данные не позволяют судить об антиоксидантном статусе в целом, так как снижение уровня какого-либо компонента может быть изолированным и компенсироваться увеличением содержания / активности других. Более полную информацию дает исследование интегральных показателей антиоксидантной системы, в частности, антиоксидантного статуса.

Данные настоящего исследования указывают на снижение уровня антиоксидантной защиты у пациентов вибрационной болезнью. Одной из основных причин этого может являться избыточное потребление антиоксидантов. Такое предположение является вполне вероятным и хорошо согласуется с данными литературы об активации перекисного окисления липидов у лиц с этой патологией [3,4,8]. Более выраженные нарушения АОС у пациентов со 2-й степенью тяжести болезни могут быть отражением более длительного воздействия патогенетических факторов, провоцирующих развитие заболевания. В пользу этого указывает более старший возраст обследованных.

Лечение вибрационной болезни и реабилитация пострадавших представляют собой сложный комплекс мероприятий, требующих значительных материальных и иных ресурсов [11,12]. Полученные данные обосновывают эффективность использования в лечении данного заболевания лекарственных препаратов с антиоксидантным эффектом. Последнее подкрепляется эффективностью применения таких лекарственных соединений, как комплексы витаминов С и Е; дибунола и других препаратов.

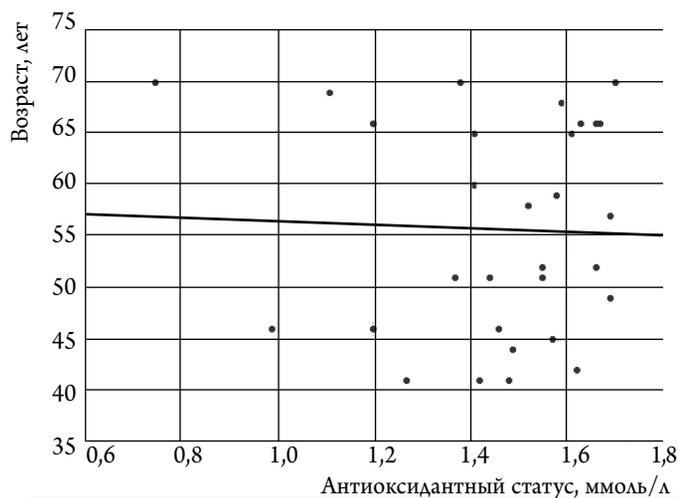


Рис. 1. Корреляционная зависимость между возрастом и АОС в контрольной группе

Fig. 1. Correlation between age and EPA in the control group

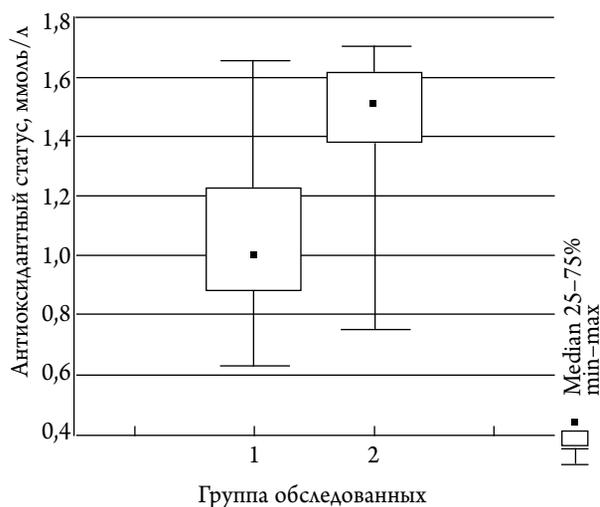


Рис. 2. Значения антиоксидантного статуса в группах обследованных (1 — основная группа; 2 — контрольная группа)

Fig. 2. Values of antioxidant status in the groups surveyed (1 — the main group; 2 — the control group)

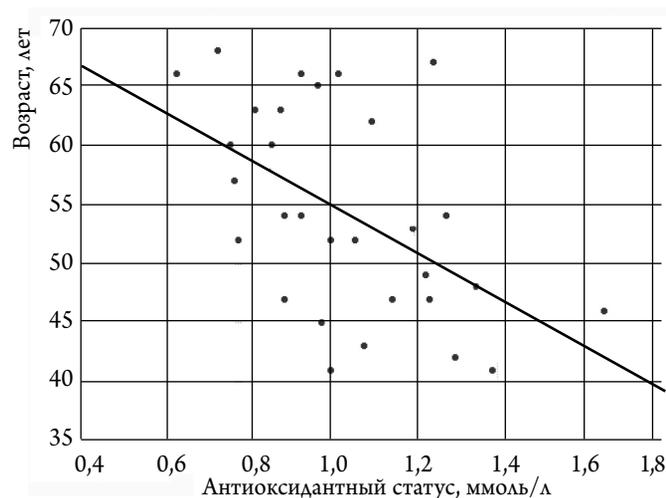


Рис. 3. Корреляционная зависимость между возрастом и антиоксидантным статусом у больных вибрационной болезнью

Fig. 3. Correlation between age and antioxidant status in patients with vibration disease

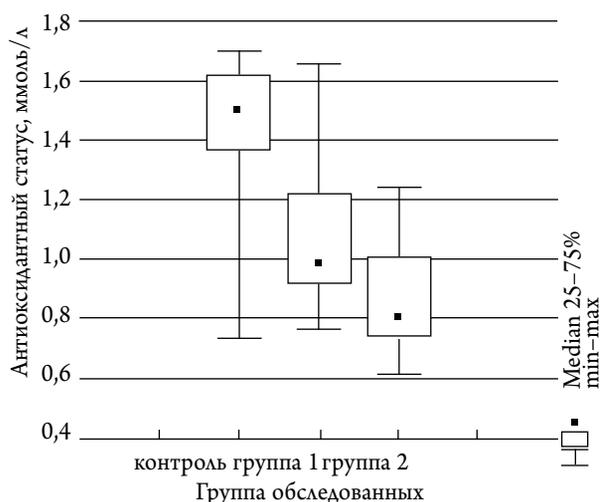


Рис. 4. Показатели общего антиоксидантного статуса в контроле и в группах пациентов с вибрационной болезнью

Fig. 4. Indicators of the overall antioxidant status in the control and in groups of patients with vibration disease

Таким образом, исследование общего антиоксидантного статуса сыворотки крови можно считать перспективным лабораторным тестом, позволяющим объективно оценить интегральное состояние антиоксидантной системы организма и использовать полученные данные в качестве объективного критерия тяжести оксидативного стресса как при вибрационной болезни и сходных с ней по патогенезу патологических состояниях, так и при различных схемах их лечения.

#### Выводы:

1. Развитие вибрационной болезни сопровождается снижением показателей антиоксидантного статуса сыворотки крови.

2. Степень снижения антиоксидантного статуса сыворотки крови коррелирует со степенью тяжести вибрационной болезни.

3. Снижение ОАОС может служить патогенетическим обоснованием необходимости включения в терапию лекарственных препаратов и/или биологически активных добавок с антиоксидантной активностью.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fukui H., Endoh S., Shichiri M., Ishida N., Hagihara Y., Yoshida Y., Iwashita H., Horie M. The induction of lipid peroxidation during the acute oxidative stress response induced by intratracheal instillation of fine crystalline silica particles in rats. *Toxicol Ind Health*. 2016 Aug; 32(8): 1430–37. DOI: 10.1177/0748233714564415

2. Lino-dos-Santos-Franco A, Correa-Costa M, Durão AC, de Oliveira AP, Breithaupt-Faloppa AC, Bertoni Jde A, Oliveira-Filho RM, Câmara NO, Marcourakis T, Tavares-de-Lima W. Formalde-

hyde induces lung inflammation by an oxidant and antioxidant enzymes mediated mechanism in the lung tissue. *Toxicol Lett.* 2011; 207(3): 278–85. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.09.026

3. Бабанов С.А., Татаровская Н.А. Вибрационная болезнь: современное понимание. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2013; 8: 51–63.

4. Аксенова В.М., Гоголева О.И. Состояние перекисного окисления липидов и агрегация тромбоцитов при вибрационной болезни. *Гигиена труда и профессиональные заболевания.* 1995; 2: 25–7.

5. Бастриков О. Ю. Модифицированные белки и их ассоциации с психоэмоциональными факторами у лиц с различным уровнем артериального давления. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* 2015; 101(4): 462–7.

6. Baraibar MA, Ladouce R, Friguet B. Proteomic quantification and identification of carbonylated proteins upon oxidative stress and during cellular aging. *J Proteomics.* 2013; 92:63–70. DOI: 10.1016/j.jprot.2013.05.008

7. Gęgotek A, Skrzydlewska E. Biological effect of protein modifications by lipid peroxidation products. *Chem Phys Lipids.* 2019; 221:46–52. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2019.03.011

8. Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Никифорова Н.Г. Индивидуальные особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у лиц с вибрационной болезнью в послеcontactном периоде. *Мед. труда и пром. экол.*, 2018; 8: 36–40.

9. Шестаков В.В., Селезнева С.И., Соснин Д.Ю. Антиоксидантный статус пациентов с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта. *Пермский медицинский журнал.* 2017; 34(6): 22–28. DOI: 10.17816/pmj34622–28

10. Кравцов Ю.И., Кравцова Е.Ю., Селезнева С.И., Соснин Д.Ю. Антиоксидантный статус крови у больных с патогенетическими подтипами ишемического инсульта. *Журнал неврологии с психиатрии имени С. С. Корсакова.* 2017; 117(8 Выпуск 2): 37–42. DOI: 10.17116/jnevro20171178237–42

11. Семенихин В.А., Петров Г.П., Петров А.Г. Методические подходы к фармакоэкономической оценке лечения вибрационной болезни шахтеров в условиях стационара. *Медицина труда и промышленная экология.* 2015; 5:29–43.

12. Гоголева О.И., Малютин Н.Н. Современные вопросы фармакотерапии экологически и производственно обусловленных заболеваний человека. *Пермский медицинский журнал.* 1998; 4: 48.

## REFERENCES

1. Fukui H., Endoh S., Shichiri M., Ishida N., Hagihara Y., Yoshida Y., Iwahashi H., Horie M. The induction of lipid peroxidation during the acute oxidative stress response induced by intratracheal

instillation of fine crystalline silica particles in rats. *Toxicol Ind Health.* 2016; 32(8): 1430–37. DOI: 10.1177/0748233714564415

2. Lino-dos-Santos-Franco A, Correa-Costa M, Durão AC, de Oliveira AP, Breithaupt-Faloppa AC, Bertoni Jde A, Oliveira-Filho RM, Câmara NO, Marcourakis T, Tavares-de-Lima W. Formaldehyde induces lung inflammation by an oxidant and antioxidant enzymes mediated mechanism in the lung tissue. *Toxicol Lett.* 2011; 207(3): 278–85. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.09.026

3. Babanov S.A., Tatarovskaya N.A. Vibration disease: a modern understanding. *Vestnik neurologii, psikiatrii i neyrokirurgii.* 2013; 8: 51–63. (in Russian).

4. Aksenova VM, Gogoleva O I. Lipid peroxidation and thrombocyte aggregation in vibration disease, *Gig Tr Prof Zabol.* 1992;(2): 25–7. (in Russian).

5. Bastrikov O.Yu. Modified proteins and their association with psychoemotional factors in patients with various degree blood pressure. *Russian Journal of Physiology.* 2015; 101(4): 462–7. (in Russian).

6. Baraibar MA, Ladouce R, Friguet B. Proteomic quantification and identification of carbonylated proteins upon oxidative stress and during cellular aging. *J Proteomics.* 2013; 92: 63–70. DOI: 10.1016/j.jprot.2013.05.008

7. Gęgotek A, Skrzydlewska E. Biological effect of protein modifications by lipid peroxidation products. *Chem Phys Lipids.* 2019 Jul; 221: 46–52. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2019.03.011

8. Smirnova E.L., Poteriaeva E.L., Nikiforova N.G. Individual features of lipid peroxidation and antioxidant defence in patients with vibration disease during post-contact period. *Med. Truda i Prom. Ecol.* 2010; (8): 36–40 (in Russian).

9. Shestakov V.V., Selezneva S.I., Sosnin D.Yu. Antioxidant status of patients with atherothrombotic variant of ischemic stroke. *Permskiy meditsinskiy zhurnal.* 2017; 34(6): 22–8 (in Russian) DOI: 10.17816/pmj34622–28.

10. Kravtsov Yu.I., Kravtsova E.Yu., Selezneva S.I., Sosnin D.Yu. Total antioxidant status of blood in various types of ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2017; 117 (8–2): 37–42 (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro20171178237–42

11. Semенихин V.A., Petrov A.G., Petrov G.P. Methodical approaches to pharmaco-economic evaluation of vibration disease inpatient treatment in miners. *Med. truda i prom. ecol.* 2015; (5): 29–34. (in Russian).

12. Gogoleva O.I., Malyutina N.N. Current issues of pharmacotherapy of environmentally and production-related human diseases. *Permskiy meditsinskiy zhurnal.* 1998; 4: 48 (in Russian).

Дата поступления / Received: 01.10.2019

Дата принятия к печати / Accepted: 18.11.2019

Дата публикации / Published: 16.12.2019