

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 613.644:616-018.74

*Кольдибекова Ю.В., Землянова М.А., Шляпников Д.М.***ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ШУМА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У РАБОТНИКОВ СИЛЬВИНИТОВЫХ ОБОГАТИТЕЛЬНЫХ ПРОИЗВОДСТВ**

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, г. Пермь

Условия труда работников ведущих профессий селвинитового рудообогатительного производства (аппаратчик сушки, аппаратчик гранулирования, аппаратчик дозирования сушильно-грануляционного отделения, центрифуговец, фильтровальщик, транспортёрщик сушильно-грануляционного отделения, машинист мельниц) характеризуются воздействием физических факторов производственной среды, наиболее значимым из которых является шум. Установлено, что уровень шума на рабочих местах у работников изучаемых специальностей достигает 83—98 дБА, что на 18 дБА выше предельно допустимого уровня (ПДУ 80 дБА). У обследованных работников выявлено достоверное повышение до 3,8 раза уровня гомоцистеина и липопротеина (а) на фоне достоверного снижения до 1,2 раза продукции оксида азота в сыворотке крови и повышения до 1,3 раза уровня малоновой диальдегида (МДА) относительно аналогичных показателей у работников группы сравнения. Следствием данных процессов может являться нарушение структуры и эндотелиальной функции сосудов, повышение проницаемости эндотелия, потери его эластичности и как следствие нарушения функциональной активности сосудистой стенки. Обоснованы индикаторные показатели (уровень липопротеина (а), гомоцистеина в сыворотке крови и содержание МДА в плазме крови), имеющие высокую и среднюю степень профессиональной обусловленности и формирующие биохимический профиль эндотелиальной дисфункции как предиктора артериальной гипертензии у работников селвинитовых обогатительных производств, подвергающихся воздействию шума. Данные индикаторные биохимические показатели целесообразно использовать для ранней диагностики и профилактики эндотелиальной дисфункции у работников указанного производства.

Ключевые слова: шум; обогатительное производство; липопротеин (а); гомоцистеин; оксид азота; малоновый диальдегид; эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Кольдибекова Ю.В., Землянова М.А., Шляпников Д.М. Оценка влияния шума на биохимические показатели эндотелиальной дисфункции у работников селвинитовых обогатительных производств. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2017; 61(5): 276—280. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-5-276-280>

*Kol'dibekova Yu. V., Zemlyanova M. A., Shlyapnikov D. M.***THE EVALUATION OF NOISE EFFECT ON BIOCHEMICAL INDICES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN WORKERS OF SELWYNITE ORE-DRESSING AND PROCESSING ENTERPRISE**

The Federal Research Center of Medical Preventive Technologies of Management of Risks to Population Health, Perm, 614045, Russian Federation

The labor conditions of workers of key professions of selwynite concentrating manufacture (drying machine operative, granulation machine operative, dosing of drying-granulating room machine operative, centrifuge operative, filtration operative, transporter of drying granulating room, engineer of mill machine) are characterized by effect of physical factors of industrial environment. The noise is the most significant of them. It is established that level of noise at working places of workers of analyzed specialties attains 83—98 dBA that on 18 dBA is higher of maximum permissible level of 80 dBA. In examined workers a reliable increasing of level of homocysteine and lipoprotein (a) up to 3.8 times is established against the background of decreasing of production of nitric oxide in blood serum up to 1.2 times and increasing of level of malonic di-aldehyde up to 1.3 times relatively to similar indices in workers of comparison group. The consequence of these processes can be a disorder of structure and endothelial function of vessels, increasing of permeability of endothelium, loss of its elasticity and as a consequence disorder of functional activity of vessel wall. The substantiation is given to indicator indexes (level of lipoprotein (a), homocysteine in blood serum and content of malonic di-aldehyde in blood plasma), having higher and average degree of occupational conditionality and forming biochemical profile of endothelial dysfunction as a predictor of arterial hypertension in workers of selwynite ore-dressing and processing enterprise undergoing effect of noise. The given biochemical indices are appropriate to be applied in early diagnostic and prevention of endothelial dysfunction in workers of the mentioned enterprises.

Key words: ore-dressing and processing enterprise; lipoprotein (a); homocysteine; nitric oxide; malonic di-aldehyde; endothelial function.

Для корреспонденции: Землянова Марина Александровна, д-р мед. наук, проф., зав. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, г. Пермь. E-mail: zem@fcrisk.ru

For citation: Kol'dibekova Yu.V., Zemlyanova M.A., Shlyapnikov D.M. The evaluation of noise effect on biochemical indices of endothelial dysfunction in workers of selwynite ore-dressing and processing enterprise. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2017; 61 (5): 276—280. (In Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-5-276-280>

For correspondence: Marina A. Zemlyanova, doctor of medical sciences, professor, head of the department of biochemical and cytogenetic methods of diagnostic of the Federal Research Center of Medical Preventive Technologies of Management of Risks to Population Health, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: zem@fcrisk.ru

Information about authors:

Koldibekova Yu.V., <http://orcid.org/0000-0002-3924-4526>

Zemlyanova M.A., <http://orcid.org/0000-0002-8013-9613>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Received 20 June 2017

Accepted 3 July 2017

В настоящее время весомый вклад в социально-экономическое развитие России, наряду с другими обогащительными производствами по первичной переработке полезных ископаемых, вносит сырьевая база калийных солей. По количеству запасов эксплуатируемых и осваиваемых месторождений калийных солей Россия занимает второе место в мире (до 2,6 млн т) после Канады, обеспечивая более 20% мировой добычи хлористых калийных солей [1].

Значительную часть природных калийных солей перерабатывают в технический продукт — хлористый калий, который используется в различных отраслях промышленности: химической, нефтехимической, пищевой и фармацевтической. Производство хлористого калия, который используется в качестве калийного удобрения, осуществляется флотационным обогащением сильвинитовой руды [1, 2].

В числе воздействующих факторов производственной среды, характерных для сильвинитового обогащительного производства в соответствии с Руководством Р 2.2.2006—05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда», наряду с химическими (ароматические углеводороды, метанол, пыль калия хлорида, формальдегид, гидрохлорид и др.), отмечаются физические факторы, наиболее значимым из которых является шум.

Имеющиеся научные данные свидетельствуют о том, что высокий уровень шума на рабочем месте (более 80 дБА) негативно воздействует в первую очередь на сердечно-сосудистую систему (приводит к развитию артериальной гипертензии), что позволяет рассматривать шум как неспецифический стрессогенный фактор в модели развития сердечно-сосудистой патологии [3—5].

Механизм развития эндотелиальной дисфункции как предиктора артериальной гипертензии характеризуется образованием в эндотелии сосудов вазодилатирующих и вазоконстрикторных факто-

ров, сдвиг равновесия между которыми в сторону последних способствует формированию вазоспазма, увеличению проницаемости эндотелия, агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и высвобождению цитокинов, т. е. вносит существенный вклад в прогрессирование сосудистых нарушений. Основным показателем функционального состояния эндотелия является эндогенный оксид азота, снижение синтеза и биодоступности которого считается основным механизмом эндотелиальной дисфункции и может служить одним из ранних предикторов развития атеросклероза [5].

В работах отечественных и зарубежных авторов представлены данные, свидетельствующие о том, что в основе патологических процессов, сопровождающихся дисфункцией эндотелия и ремоделированием сосудов, лежит избыточное образование свободных радикалов [6]. Связь между гипертензией и оксидативным стрессом продемонстрирована в исследовании [7], в котором показано, что острое повышение артериального давления, вызванное внутривенным введением вазоконстрикторных препаратов, сопровождается генерацией в мозге свободных радикалов. Дальнейшие исследования показали, что усиленное образование свободных радикалов в сосудах характерно для самых разных моделей экспериментальной гипертензии [8].

Следствием нарушения функционального состояния эндотелия и избыточного образования свободных радикалов может являться повышенная частота распространённости производственно-обусловленной гипертонической болезни [4, 5].

Цель работы — исследование и оценка влияния шума на биохимические показатели эндотелиальной дисфункции у работников сильвинитовых производств.

Материал и методы

Исследования проводили у работников сильвинитового обогащительного производства (56 человек, группа наблюдения), профессиональный состав которых представлен следующими специ-

альностями: аппаратчик сушки, аппаратчик гранулирования, аппаратчик дозирования сушильно-грануляционного отделения, центрифуговщик, фильтровальщик, транспортёрщик сушильно-грануляционного отделения, машинист мельниц. Группу сравнения составили 67 работников того же производства, но они не подвергаются воздействию производственного шума. Изучаемые выборки были сопоставимы: по социально-бытовым условиям жизни (благоустроенное жильё в группе наблюдения имели 83%, в группе сравнения — 85%), имели средний уровень материальной обеспеченности относительно среднедушевого прожиточного минимума; по частоте и характеру отягощённого наследственного анамнеза у родственников 1-й и 2-й степени родства (в группе наблюдения 13%, в группе контроля — 11%); по частоте и характеру вредных привычек (в группе наблюдения 17,5%, в группе контроля — 15%). На момент обследования работники не имели острых инфекционных заболеваний не менее чем в течение 4 нед до начала исследования, индекс инфекционности — 0,2—0,5, не принимали лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему (папаверин, дротаверин, бендазол, магния сульфат), менее чем за 30 дней до начала исследования.

Перечень биохимических показателей сформирован с учётом особенностей негативного действия производственного шума на эндотелиальную дисфункцию, характеризующуюся нарушением проницаемости эндотелия и усилением свободнорадикального окисления в сосудах. Оценка состояния эндотелия выполнена по содержанию оксида азота, гомоцистеина, липопротеина (а) в сыворотке крови; липидного обмена — по содержанию общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов в сыворотке крови; окислительных процессов — по содержанию малонового диальдегида (МДА) в плазме крови. Исследование выполнено с помощью унифицированных иммуноферментных и биохимических методов [9] на автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tekan) и анализаторе Konelab.

Биомедицинские исследования с привлечением человека осуществлялись в соответствии с соблюдением этических принципов медико-биологических исследований, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 г., в гармонизации с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ-Р 52379—2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP). От каждого работника, включённого в выборку, получено обязательное письменное информированное согласие на добровольное участие в обследовании, выполненном специалистами ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления риском здоровью населения» на базе мобильного консультативно-диагностического отделения и клиники.

Для описания количественных признаков использовали значения среднего (M) и ошибки репрезентативности (m). Предварительно выполнено исследование распределений случайных величин, соответствующих анализируемым показателям, которое позволило установить их согласованность с законом нормального распределения. На основании статистической обработки полученных результатов выделяли биохимические индикаторные показатели у работников в группе наблюдения, уровень которых достоверно отличался от уровня в группе сравнения ($M_n \pm m_n > (M_k \pm m_k)$ по t -критерию Стьюдента ($t \geq 2,0$), а также частоту регистрации и направленность отклонений от физиологической нормы. Критерием статистической значимости являлась величина $p \leq 0,05$ [10]. Связь частоты отклонений индикаторных показателей с условиями труда оценивали по расчёту относительного риска (RR) и этиологической доли ответов, обусловленной воздействием фактора профессионального риска (EF) [11]. Достоверность полученных данных оценивали по 95% доверительному интервалу (CI). Связь считали достоверной при нижней границе $CI > 1$. Индикаторные биохимические показатели, имеющие высокую и среднюю степень профессиональной обусловленности, составили биохимический профиль эндотелиальной дисфункции как предиктора артериальной гипертензии у работников силиконового производства, подвергающихся воздействию шума.

Результаты исследования

Установлено, что уровень шума на рабочих местах у работников изучаемых специальностей достигает 83—98 дБА, что почти на 18 дБА выше предельно допустимого уровня (ПДУ 80 дБА). Концентрации химических соединений в воздухе рабочей зоны (бензола менее 7 мг/м³, ксилола и толуола менее 25 мг/м³, метанола 7 мг/м³, формальдегида, 0,25 мг/м³, гидрохлорида, от 2,5 до 4,1 мг/м³; пыли калия хлорида 2,19 до 4,8 мг/м³) не превышают установленные предельно допустимые значения.

У работников группы наблюдения выявлено повышение уровня липопротеина (а) ($51,71 \pm 16,00$ мг/100 см³) в сыворотке крови — в 3,4—3,8 раза относительно верхней границы физиологической нормы и показателя в группе сравнения ($p = 0,0001$) (табл. 1).

Пробы с повышенным содержанием липопротеина (а) в группе наблюдения регистрировались в 50% случаев, в группе сравнения — в 23% (кратность различий 2,2 раза, $p = 0,0001$). Обращает на себя внимание достоверное повышение уровня гомоцистеина ($11,97 \pm 1,34$ мкмоль/дм³) в сыворотке крови работников группы наблюдения относительно аналогичного показателя в группе сравнения ($10,44 \pm 1,07$ мкмоль/дм³) ($p = 0,007$).

Таблица 1

Биохимические показатели в сыворотке (плазме) крови у работников сальвинитового рудообогатительного производства

Показатель	Физиологическая норма	Среднее значение ($M \pm m$)		Достоверность межгруппового различия по средним значениям, $p \leq 0,05$
		группа наблюдения	группа сравнения	
Липопротеин(а), мг на 100 см ³	0—15	51,71 ± 16,00	13,64 ± 5,51	0,0001
Триглицериды, ммоль/дм ³	1,32 ± 0,24	1,197 ± 0,254	1,43 ± 0,453	0,383
Холестерин ЛПВП, ммоль/дм ³	1,42—10	1,654 ± 0,135	1,581 ± 0,098	0,394
Холестерин ЛПНП, ммоль/дм ³	0—3,9	2,496 ± 0,229	3,04 ± 0,235	0,002
Холестерин общий, ммоль/дм ³	0—5,16	4,731 ± 0,298	4,718 ± 0,264	0,950
МДА, мкмоль/дм ³	1,8—2,5	3,869 ± 0,205	2,748 ± 0,139	0,0001
Гомоцистеин, мкмоль/дм ³	4,6—12,44	11,97 ± 1,34	10,44 ± 1,07	0,007
Оксид азота, мкмоль/дм ³	70,4—208,6	101,68 ± 7,41	126,70 ± 15,16	0,004

Частота регистрации проб с повышенным содержанием гомоцистеина составила 35,8%, что в 1,7 раза выше данного показателя в группе сравнения (21,1 %). У работников группы наблюдения выявлено снижение содержания медиатора эндотелий-зависимой вазорелаксации — оксида азота (101,68 ± 7,41 мкмоль/дм³) в сыворотке крови в 1,2 раза относительно аналогичного показателя в группе сравнения (126,70 ± 15,16 мкмоль/дм³) ($p = 0,004$).

Установлено, что у работников группы наблюдения уровень МДА в плазме крови составил 3,87 ± 0,21 мкмоль/дм³, что в 1,3—1,5 раза превышает показатель у работников группы сравнения и верхнюю границу физиологической нормы ($p = 0,0001$). Частота регистрации проб с повышенным уровнем МДА относительно физиологической нормы составила 96,3%, что в 1,8 раза выше показателя в группе сравнения (53,5%).

Данные углублённого обследования позволили выявить статистически достоверные связи частоты отклонений биохимических показателей у работников с условиями труда. Выявлено, что высокую степень связи профессиональной обусловленности имеют повышенный уровень липопротеина(а) в сыворотке крови, среднюю степень связи — гомоцистеин в сыворотке крови и МДА в плазме крови (табл. 2).

Обсуждение

Установлено, что у работников сальвинитового обогатительного производства, подвергаю-

щихся воздействию повышенных уровней шума (83—98 дБА), отмечается повышение уровня липопротеина(а) и гомоцистеина в сыворотке крови относительно данных показателей в группе сравнения, что свидетельствует о накоплении липопротеинов в интимае, потере эластичности внутрисосудистой выстилки эндотелия, в результате чего увеличивается проницаемость эндотелия, образование тромбов и атеросклеротических бляшек [5].

Оценка активности окислительных процессов на клеточно-молекулярном уровне и повышение содержания МДА у работников шумоопасных профессий свидетельствуют об интенсификации процесса перекисного окисления липидов клеточных мембран, что ведёт к уменьшению синтеза эндогенного оксида азота за счёт связывания его липидными радикалами и тем самым снижает эндотелийзависимую вазодилатацию [5, 12]. Следствием снижения содержания оксида азота у работников группы наблюдения могут являться торможение процессов ремоделирования сосудистой стенки, адгезия и агрегация тромбоцитов с последующим развитием атеросклероза [13].

Изменения данных показателей характеризуют развитие негативных эффектов в виде нарушения структуры и функции эндотелия сосудов, этиопатогенетически связанных с воздействием шума. Установленные связи частоты отклонений уровня липопротеина(а), гомоцистеина и МДА у работников с условиями труда подтверждают их этиопатогенетическую связь с воздействием шума.

Таблица 2

Распространённость изменений биохимических показателей и их производственная обусловленность у работников сальвинитовых производств

Биохимический показатель	Распространённость, %		Отношение рисков (RR), CI	Этиологическая доля (EF), %	Производственная обусловленность
	группа наблюдения	группа сравнения			
Липопротеин(а)	50,0	23,0	(2,22), 1,3—2,6	54,99	Высокая
Гомоцистеин	35,8	21,1	(1,71), 1,1—3,3	41,49	Средняя
МДА	96,3	53,5	(1,81), 1,4—2,3	44,80	Средняя

тогенетическую роль в развитии производственно обусловленной артериальной гипертензии.

Заключение

Установлено, что уровень шума на рабочих местах у работников сальвинитового обогатительно-го производства достигает 98 дБА, что на 18 дБА выше предельно допустимого уровня. При уровне шума более 80 дБА выявлены отклонения биохимических показателей в виде повышения содержания липопротеина(а) (более 35,71 мг/100см³) и гомоцистеина (более 10,63 мкмоль/дм³), снижения концентрации оксида азота (менее 109,09 мкмоль/дм³) в сыворотке крови и повышения уровня МДА (более 3,66 мкмоль/дм³) в плазме крови относительно аналогичных показателей в группе сравнения. Данные отклонения характеризуют развитие негативных эффектов в виде повышения проницаемости эндотелия, потери его эластичности на фоне активизации свободнорадикальных процессов на клеточно-молекулярном уровне и как следствие нарушения функциональной активности сосудистой стенки.

Обоснованные индикаторные показатели (уровень липопротеина(а), уровень гомоцистеина в сыворотке крови и МДА в плазме крови) имеют высокую и среднюю степень профессиональной обусловленности и составляют биохимический профиль эндотелиальной дисфункции как предиктора артериальной гипертензии, связанной с работой. Данные индикаторные биохимические показатели целесообразно использовать для ранней диагностики эндотелиальной дисфункции при проведении периодических и дополнительных медицинских осмотров и разработки программ профилактики для работников сальвинитового рудообогатительного производства, условия труда которых характеризуются повышенным уровнем шума.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(п. п. 7, 8, 13 см. REFERENCES)

1. Государственный доклад «О состоянии и использовании минерально-сырьевых ресурсов Российской Федерации в 2014 году». М.; 2015.
2. Уралкалий-ао — Информационная справка. Available at: <http://www.i-tt.ru/analiz/spravka.html?id=urka>
3. Прокопенко Л.В., Соколова Л.А. Научное обоснование системы оценки и управления профессиональным риском развития заболеваний в условиях современного производства и среды обитания. *Медицина труда и промышленная экология*. 2009; (12): 5—11.

4. Шляпников Д.М., Власова Е.М., Шур П.З., Алексеев В.Б., Чигвинцев В.М. Особенности развития заболеваний системы кровообращения у работников предприятия по добыче калийных солей. *Санитарный врач*. 2014; (10): 18—26.
5. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии сердечно-сосудистой патологии. *Креативная кардиология*. 2013; (1): 14—22.
6. Зайцева Н.В., Шур П.З., Кирьянов Д.А., Камалтдинов М.Р., Цинкер М.Ю. Методические подходы к оценке популяционного риска здоровью на основе эволюционных моделей. *Здоровье населения и среды обитания*. 2013; (1): 4—6.
9. Тиц Н.У., ред. *Клиническое руководство по лабораторным тестам*. М.: ЮНИМЕД-пресс; 2003.
10. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Пер. с англ. М.: Практика; 1999.
11. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины*. Пер. с англ. М.: Медиа Сфера; 2004.
12. Соловьёва А.Г., Кузнецова В.Л., Перетягин С.П., Диденко Н.В., Дударь А.И. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2016; (1): 228—33.

REFERENCES

1. State report «On the state and use of mineral resources in the Russian Federation in 2014». Moscow; 2015. (in Russian)
2. Uralkaliy-ao — Information sheet. Available at: <http://www.i-tt.ru/analiz/spravka.html?id=urka> (in Russian)
3. Prokopenko L.V., Sokolova L.A. Scientific basis for system evaluating and managing occupational risk in contemporary production and environment. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2009; (12): 5—11. (in Russian)
4. Shlyapnikov D.M., Vlasova E.M., Shur P.Z., Alekseev V.B., Chigvintsev V.M. Features of development of diseases of the circulatory system among employees for the extraction of potassium salts. *Sanitarnyy vrach*. 2014; (10): 18—26. (in Russian)
5. Bulaeva N.I., Golukhova E.Z. Endothelial dysfunction and oxidant stress: the role in cardiovascular pathology. *Kreativnaya kardiologiya*. 2013; (1): 14—22. (in Russian)
6. Zaytseva N.V., Shur P.Z., Kir'yanov D.A., Kamaltdinov M.R., Tsinker M.Yu. Methodical approaches for health population risk estimation based evolution models. *Zdorov'e naseleniya i sredy obitaniya*. 2013; (1): 4—6. (in Russian)
7. Wei E.P., Kontos H.A., Christman C.W., DeWitt D.S., Povlishock J.T. Superoxide generation and reversal of acetylcholine-induced cerebral arteriolar dilation after acute hypertension. *Circ. Res*. 1985; 57(5): 781—7.
8. Kerr S., Bronsan J., McIntyre M., Reid J.L., Dominiczak A.F., Hamilton C.A. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension. Role of endothelium. *Hypertension*. 1999; 33(6): 1353—8.
9. Tits N.U., ed. *Clinical Manual of Laboratory Tests [Klinicheskoe rukovodstvo po laboratornym testam]*. Moscow: YUNIMED-press; 2003. (in Russian)
10. Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. New-York: McGraw-Hill; 1994.
11. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. *Clinical Epidemiology: The Essentials*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996.
12. Solov'eva A.G., Kuznetsova V.L., Peretyagin S.P., Didenko N.V., Dudar' A.I. Role of nitric oxide in processes of free radical oxidation. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2016; (1): 228—33. (in Russian)
13. Esper R.J., Nordaby R.A., Vilariño J.O., Paragano A., Cacharrón J.L., Machado R.A. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc. Diabetol*. 2006; 5(4): 1—18.