

DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-10-877-881>

УДК 612.015:616–084

© Коллектив авторов, 2019

Умнягина И.А., Страхова Л.А., Блинова Т.В.

Гендерные различия биохимических показателей, отражающих состояние свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты у работающих металлургического производства

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, ул. Семашко, 20, Нижний Новгород, Россия, 603950

Введение. К настоящему времени установлены возрастные и половые различия для многих биохимических показателей. Гендерные различия в показателях для таких систем, как антиоксидантная, тиолдисульфидная, систем оксидативного стресса и воспаления отсутствуют или находятся на стадии изучения.

Цель исследования — выявить гендерные различия в биохимических показателях, отражающих функционирование антиоксидантных систем организма и свободно-радикального окисления у работающих металлургического производства, контактирующих с вредными производственными факторами.

Материалы и методы. Исследована кровь мужчин и женщин, работающих на металлургическом предприятии Нижегородской области ($n=80$) в условиях воздействия комплекса физических и химических производственных факторов. Общий окислительный стресс, общая антиоксидантная способность сыворотки, уровни глутатиона изучались фотометрическими биохимическими методами. Уровни С-реактивного белка и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина изучались методом ИФА.

Результаты. Среднее количество пероксидов в сыворотке крови у женщин превышало в 1,6 раза данный показатель у мужчин. В группе мужчин содержание 8-OHdG было выше на 26% ($p=0,012$), уровень GS — на 12% ($p=0,019$), активность SOD — в 1,5–2 раза ($p=0,0001$), уровень СРБ — в 2 раза ($p=0,008$) по сравнению с аналогичными показателями у женщин.

Заключение. Исследования гендерных различий у работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов позволят с большей эффективностью подойти к вопросам этиологии, лечения и прогноза производственно-обусловленных заболеваний. Показатели оксидативного стресса и антиоксидантной защиты могут явиться индикаторами состояния здоровья работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов и иметь важное значение в профилактике заболеваний, связанных с окислительным стрессом.

Ключевые слова: окислительный стресс; антиоксидантная способность; глутатион; 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин; производственные факторы

Для цитирования: Умнягина И.А., Страхова Л.А., Блинова Т.В. Гендерные различия биохимических показателей, отражающих состояние свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты у работающих металлургического производства. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 59 (10). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-10-877-881>

Для корреспонденции: Умнягина Ирина Александровна, дир. ФБУН ННИИГП Роспотребнадзора, канд. мед. наук. E-mail: recept@nnigr.ru, nnigr@mail.ru.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Irina A. Umnyagina, Larisa A. Strakhova, Tatyana V. Blinova

Gender differences in biochemical measurement reflecting the state of free-radical oxidation and antioxidant protection among workers in metallurgical production

Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology, 20, Semashko str., Nizhny Novgorod, Russia, 603950

Introduction. To date, age and sex differences have been established for many biochemical parameters. Gender differences in indicators for systems such as antioxidant, thiol-disulfide, oxidative stress and inflammation systems are absent or under study.

The aim of the study was to identify gender differences in biochemical parameters reflecting the functioning of antioxidant systems of the body and free radical oxidation in workers of metallurgical production, in contact with harmful production factors.

Materials and methods. The blood of men and women working at the metallurgical enterprise of the Nizhny Novgorod region ($n=80$) under the influence of a complex of physical and chemical production factors was studied. Total oxidative stress, total antioxidant capacity of serum, glutathione levels were studied by photometric biochemical methods. Levels of C-reactive protein and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine were studied by ELISA.

Results. The average amount of peroxides in the serum of women exceeded 1.6 times this figure in men. In the group of men, the content of 8-OHdG was higher by 26% ($p=0.012$), the level of GS by 12% ($p=0.019$), the activity of SOD — by 1.5–2 times ($p=0.0001$), the level of CRP — by 2 times ($p=0.008$) compared to similar indicators in women.

Conclusions. Studies of gender differences in workers under the influence of harmful production factors will allow more effective approach to the etiology, treatment and prognosis of production-related diseases. Indicators of oxidative stress and antioxidant protection can be indicators of the health of workers under the influence of harmful industrial factors and be important in the prevention of diseases associated with oxidative stress.

Keywords: *oxidative stress; antioxidant capacity; glutathione; 8-hydroxy-2-deoxyguanosine; production factors*

For citation: Umnyagina I.A., Strakhova L.A., Blinova T.V. Gender differences in biochemical measurement reflecting the state of free-radical oxidation and antioxidant protection among workers in metallurgical production. *Med. truda i prom. ekol.* 2019; 59 (10). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-10-877-881>

For correspondence: Irina A. Umnyagina, Director of the Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology, Cand. of Sci. (Med.)

E-mail: recept@nnigp.ru, nnigp@mail.ru.

Funding: The study had no funding.

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

Введение. Гендерспецифические и половые различия в течении социально значимых заболеваний и в процессах адаптации организма к производственной деятельности и окружающей среде привлекают внимание исследователей и клиницистов [1]. Не теряют актуальности вопросы, касающиеся половых различий в распространенности, симптоматики, реакции на лечение и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2,3].

Доказано, что женский пол является фактором риска для заболеваний периферических артерий во всем мире. Такие маркеры атеросклероза, как цитокины, молекулы клеточной адгезии, маркеры окислительного стресса, воспаления тесно связаны с полом, и в большей степени коррелируют с заболеваниями у женщин, чем у мужчин [4]. Выявлено, что артериальная гипертония у женщин развивается позже, и ее структура заметно отличается от таковой у мужчин. Это предъявляет особые требования к формированию плана обследования женщин при прохождении дополнительной диспансеризации или при консультировании в Центрах здоровья [5]. У женщин более распространены хронические заболевания почек, однако в ряде случаев нездоровый образ жизни может привести к снижению функции почек у мужчин быстрее, чем у женщин. Отношение к оценке и терапии некоторых заболеваний у мужчин и женщин также различны. Последние предпочитают консервативную терапию и более склонны к депрессивным состояниям, обусловленным болезнью, чем мужчины [6].

Большое теоретическое и практическое значение представляют исследования гендерных различий в процессах метаболизма у работающих во вредных условиях труда. Имеются наблюдения, свидетельствующие о различной восприимчивости мужчин и женщин к химическим факторам. У женщин была выявлена большая чувствительность к восприятию многих химических веществ, находящихся в воздухе рабочей зоны в ПДК. К таким веществам, как фталаты, бисфенол А, триклозан, триклокарбан, бензофеноны, парабены, глицоловые эфиры были более восприимчивы женщины, чем мужчины [7,8]. Найдены половые различия в модификации гистонов мышьяком в мононуклеарных клетках периферической крови лиц, подвергавшихся воздействию этого химического агента, а именно ассоциация гистонов с холином у мужчин и с витамином B12 у женщин [9]. Выявлено, что женщины более чувствительны к патологическому воздействию дыма и профессиональных пылевых факторов. Во многих странах заболеваемость ХОБЛ у женщин выше, чем у мужчин и развивается при менее длительном стаже работы [10]. Выявленные половые различия свидетельствуют о разной скорости и направленности метаболических процессов у мужчин и женщин, обусловленных анатомо-физиологическими, генетическими и гормональными факторами. Биомаркеры, отражающие состояние метаболических процессов, дают разные половые и возрастные зависимости. К настоящему времени установлены возрастные и половые различия для многих биохимических показателей, широко используемых в практическом здравоохранении и отражающих состояние

органов и систем организма [11]. Однако гендерные различия в показателях для таких систем как антиоксидантной, тиол-дисульфидной, систем оксидативного стресса и воспаления отсутствуют или находятся в стадии изучения.

Цель исследования — выявление гендерных различий в биохимических показателях, отражающих функционирование антиоксидантных систем организма и свободно-радикального окисления у работающих металлургического производства, контактирующих с вредными производственными факторами.

Материалы и методы. В неинтервенционном когортном исследовании принимали участие работники одного из металлургических предприятий Нижегородской области ($n=80$), проходивших обследование в консультативной поликлинике ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора. Основной вид производственной деятельности обследуемых: у мужчин — работы, связанные с обработкой металла (кузнецы, обработчики металла, резчики металла, вальцовщики, фрезеровщики), с вождением тяжелого грузового транспорта; у женщин — машинисты подъемных кранов, заточницы, фрезеровщицы, стропальщицы, термисты, операторы станков, литейщицы пластмасс, формовщицы. В ходе производственной деятельности все работающие подвергались воздействию комплекса физических и химических производственных факторов (шум, вибрация, тепловое излучение, низкие или высокие температуры, формальдегид, аэрозоли металлов, мономеры полиакрилатов, углерода оксид, гидроксибензол, диметилбензол, кислоты, минеральные масла). Оценка рабочих мест, факторов рабочей среды и установление класса условий труда были проведены ведомственной лабораторией предприятия по ФЗ от 28.12.2013 г. №426 «О специальной оценке условий труда». Согласно данной оценке, уровни химических факторов в воздухе рабочей зоны не превышали предельно допустимых концентраций, а уровни производственного шума на рабочих местах был выше предельно допустимого (более 80 дБА). Из исследования были исключены лица с обострениями хронических заболеваний, с воспалительными, онкологическими заболеваниями.

Обследуемые были разделены на 2 группы по половому признаку: 1-я группа — мужчины в возрасте $57,1 \pm 8,1$ года ($n=48$); 2-я группа — женщины в возрасте $52,1 \pm 7,9$ года ($n=32$). Обе группы были сопоставимы по возрасту ($p>0,05$) и производственному стажу работы ($23,0 \pm 7,2$ года и $21,0 \pm 5,5$ год 1-я и 2-я группы соответственно, $p>0,05$).

Все участники дали добровольное информированное согласие на обследование и опубликование полученных результатов. Проведенная работа не ущемляла права и не подвергала опасности обследованных лиц в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и Приказом Минздрава РФ №266 (от 19.06.2003).

Уровень 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OHdG) в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «DNA Damage

ELISA Kit» фирмы «Enzo LifeSciences» (Швейцария). Активность супероксиддисмутазы (SOD), глутатионпероксидазы (GPx) определяли набором реагентов фирмы «RANDOX» (Великобритания). Уровни общего глутатиона (TG), восстановленного (GS) и окисленного (GSSG) определяли в цельной крови по методу Элмана [12]. Уровень С-реактивного белка (СРБ) определялся иммуноферментным методом с помощью набора реагентов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Показатели окислительного стресса (ОС) и общей антиокислительной способности сыворотки (АОС) определялись с помощью наборов реагентов «PerOx (TOS/TOC) Kit» и «ImAnOx (TAS/TAC) Kit» фирмы «Immundiagnostik» (Германия). Уровни ОС и АОС оценивали количественно: ОС — по наличию пероксидов в сыворотке крови и выражали в мкмоль/л перекиси, присутствующей в образце; АОС выражали в мкмоль/л разложившейся антиоксидантами экзогенной перекиси на литр сыворотки. Степень выраженности ОС и АОС в сыворотке крови оценивалась по показателям, рекомендованным производителями наборов: менее 180 мкмоль/л — низкий ОС, 180–310 мкмоль/л — средний ОС, более 310 мкмоль/л — высокий ОС; менее 280 мкмоль/л — низкая АОС, 280–320 мкмоль/л — средняя АОС, более 320 мкмоль/л — высокая АОС.

Отбор проб крови у обследуемых осуществлялся утром натощак путем венепункции локтевой вены в вакуумную пробирку. Сыворотку получалась стандартным методом и хранили до исследования при минус 80 °С.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6.1». Анализ соответствия вида распределения количественных показателей выполнялся с использованием критерия Шапиро-Уилка. В расчетах были использованы параметрические и непараметрические методы описательной статистики. Для признаков, распределение которых отклонялось от нормального, количественные показатели представлены медианой и 25% — 75% квартилями (Med (IQR (25–75%))), сравнение показателей проводили с помощью критерия Манна-Уитни. В случае нормального распределения показатели представлены в виде средней (M) ± стандартное отклонение (σ), достоверность оценивали по критерию Стьюдента. Взаимосвязь между показателями определяли на основании расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R) или коэффициента корреляции Пирсона. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В таблице 1 представлены результаты исследований показателей ОС у мужчин и женщин, работающих во вредных условиях труда.

Приведенные данные показали, что у большинства работающих обеих групп наблюдался высокий уровень ОС — у 66,6% мужчин и 75,0% женщин. У остальных лиц ОС был низким или среднего уровня. Среднее количество пероксидов в сыворотке крови у женщин превышало в 1,6 раза данный показатель в группе мужчин ($p = 0,008$).

Концентрация 8-OHdG в обеих группах колебалась в широких пределах: от 1,6 до 82,6 нг/мл у женщин и от 2,8 до 102,8 нг/мл у мужчин, среднее содержание 8-OHdG в группе мужчин было выше по сравнению с данным показателем у женщин (17,1 (11,9–29,3) и 12,5 (7,2–18,7) соответственно, $p = 0,012$).

Полученные результаты выявили различия в ряде показателей, отражающих состояние антиоксидантных систем организма работающих во вредных производственных условиях. В таблицах 2 и 3 представлены показатели антиоксидантной защиты у мужчин и женщин.

При анализе системы глутатиона выраженные различия были выявлены в содержании восстановленного глутатиона (GS): у мужчин уровень GS превышал данный показатель у женщин на 12% ($p = 0,019$). Не установлено достоверной разницы в содержании TG и GSSG у мужчин и женщин ($p = 0,07$ и $p = 0,48$ соответственно). Однако следует отметить, что у 27,0% мужчин и 25,0% женщин содержание GSSG достигало 200 мкмоль/л и более. При этом коэффициент GS/GSSG у данных лиц был значительно снижен в большей степени у женщин, чем у мужчин (2,95 ед. против 4,17 ед., $p = 0,035$).

При анализе активности глутатионпероксидазы (GPx) в крови не отмечено различий между группами обследуемых — показатели активности данного фермента колебались в пределах от 5000 до 10000 Ед/л и не выходили за пределы референсных значений.

Выраженные отличия между группами были выявлены при изучении активности фермента SOD — в группе мужчин активность фермента была выше в 1,5–2 раза по сравнению с группой женщин ($p = 0,0001$). Следует отметить, что низкая активность данного фермента (менее 164 Ед/л) была выявлена у 30,8% обследованных женщин и только у 6,3% мужчин.

Различия были выявлены и в уровнях АОС. Так, у мужчин преобладал низкий и средний уровни АОС (33,3% и 41,6% соответственно), в то время как у женщин у большего числа лиц (56,2%) выявлялся низкий уровень АОС, а средний и высокий уровни определялись с одинаковой частотой (21,9%). Среднее количество разложившихся пероксидов в сыворотке крови у мужчин достоверно превышало его значение в группе женщин ($p = 0,025$).

Концентрация маркера острой фазы воспаления (сывороточного hsCRP) в обеих группах колебалась в широких пределах: от 1,0 до 31,00 мг/л. Анализ содержания данного показателя показал достоверность его различий у мужчин и женщин, работающих в условиях влияния вредных производственных факторов. У мужчин уровень СРБ был в 2 раза выше, чем у женщин (10,95 (6,355–15,865) против 4,935 (1,89–11,63), $p = 0,008$). Доля лиц с уровнем СРБ в сыворотке крови выше 10,0 мг/л у мужчин составляла 50,0%, у женщин — только 30,0%.

На основании изученных биохимических показателей можно предположить, что функционирование систем свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты у мужчин и женщин, контактирующих с вредными производственными факторами, протекает с разной степенью интенсивности. Оксидативный стресс у женщин более выражен, чем у мужчин, что проявлялось в большем увеличении количества пероксидов в сыворотке крови. Такие различия могут быть обусловлены разницей в активности SOD, первой ферментной линией защиты от свободных радикалов, которая у женщин проявляет меньшую активность, чем у мужчин. В большей степени у женщин страдает и система глутатиона — содержание восстановленного глутатиона у них снижено относительно его содержания у мужчин. Коэффициент GS/GSSG, свидетельствующий о сбалансированной работе тиол-дисульфидной системы, у 25% женщин в 2 раза ниже, чем у мужчин, что свидетельствует о серьезных нарушениях в антиокислительной защите организма от избыточного количества свободных радикалов. Полученные данные свидетельствуют, по-видимому, о большей восприимчивости женщин к воздействию вредных производственных химических и физических факторов. Рядом авторов было показано, что у женщин уровень

Таблица 1 / Table 1

Частота уровней ОС и его количественная характеристика у мужчин и женщин %, (Med (IQR (25–75%)))
Frequency of OS levels and its quantitative characteristics in men and women %, (Med (IQR (25–75%)))

Уровень ОС (статистические показатели)	Мужчины (n=48)	Женщины (n=32)
ОС, %		
Низкий	4,2	3,2
Средний	29,2	18,8
Высокий	66,6	75,0
ОС, мкмоль/л		
Медиана	390,6	620,1
25% квартиль	306,7	323,2
75% квартиль	539,9	728,6
p	p=0,008	

Примечание: p — достоверность различий в показателях ОС между группами работающих.

Note: p-reliability of differences in OS performance between groups of workers.

Таблица 2 / Table 2

Показатели активности антиоксидантной системы у мужчин и женщин, Med (IQR (25–75%))
Indicators of antioxidant system activity in men and women, Med (IQR (25–75%))

Показатель (референсные значения)	Мужчины (n=48)	Женщины (n=32)	p
TG, моль/л	1295,4 (1114–1400)	1093 (939,8–1223,3)	0,07
GS, ммоль/л	957,65 (863,9–1135,8)	845,1 (820,6–914,35)	0,019
GSSG, ммоль/л	124,65 (84,5–206,75)	120,15 (90,25–173,8)	0,48
GS/GSSG	8,11 (4,88–12,10)	7,23 (5,37–11,14)	0,29
GPx (4171–10881 Ед/л)	7593,6 (5658–8897)	6375,5 (5207–8487)	0,23
SOD (164–240 Ед/мл)	263,3 (203,0–318,0)	185,0 (128,1–198,0)	0,0001

Примечание: p — достоверность различий в средних уровнях показателей между группами работающих.

Note: p — reliability of differences in average levels of indicators between groups of workers.

Таблица 3 / Table 3

Частота уровней АОС и ее количественная характеристика у мужчин и женщин %, (Med (IQR (25–75%)))
Frequency of EPA levels and its quantitative characteristics in men and women %, (Med (IQR (25–75%)))

Уровень АОС (статистические показатели)	Мужчины (n=48)	Женщины (n=32)
АОС, %		
Низкий	33,4	56,2
Средний	41,6	21,9
Высокий	25,0	21,9
АОС, мкмоль/л		
Медиана	292,05	270,35
25% квартиль	276,05	238,0
75% квартиль	324	312,35
p	p=0,025	

Примечание: p — достоверность различий в показателях АОС между группами работающих.

Note: p — reliability of differences in AOC indicators between working groups.

общего глутатиона ниже, а концентрация малонового диальдегида выше, чем у мужчин. У женщин выявлена большая возрастная зависимость к данному биомаркеру [13,14]. Несмотря на хорошо известную роль антиоксиданта эстрогена, женщины имели более высокий окислительный статус, чем мужчины. В то же время мужчины более склонны к повреждению ДНК свободными радикалами, о чем свидетельствует более высокое содержание в моче маркера повреждения ДНК 8-OHdG [15]. Об этом говорят и результаты проведенного исследования: выявлено более высокое содержание у мужчин в сыворотке крови маркера повреждения ДНК 8-OHdG, чем у женщин.

Выводы:

1. Представленные результаты говорят о разнице в продукции и метаболической дезактивации реактивных метаболитов кислорода у мужчин и женщин.

2. Показатели оксидативного стресса и антиоксидантной защиты могут явиться индикаторами состояния здоровья работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов и иметь важное значение в профилактике заболеваний, связанных с окислительным стрессом.

3. Дальнейшие исследования гендерных различий у работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов позволят с большей эффективностью подойти к этиологии, лечению и прогнозу производственно-обусловленных заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перепечко В.П., Аристархова О.Ю., Зайратьянц О.В., Верткин А.А., Дзивина М.И., Адонина Е.В. Возрастные, половые и гендерспецифические различия в течении социально-значимых заболеваний. *Врач скорой помощи*. 2011; 3: 7–15.
2. Baetta R., Pontremoli M., Fernandez A.M., Spickett C.M., Banfi C. Reprint of: Proteomics in cardiovascular diseases: Unveiling sex and gender differences in the era of precision medicine. *J Proteomics*. 2018 Apr 30; 178: 57–72. DOI: 10.1016/j.jprot.2018.03.017.
3. Shufelt C.L., Pacheco C., Tweet M.S., Miller V.M. Sex-Specific physiology and cardiovascular disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1065: 433–54. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4_27.
4. Comşa H.I., Zdrengha D., Man S.C., Pop D. The role of novel atherosclerosis markers in peripheral artery disease: is there a gender difference? *Cardiovasc J Afr*. 2018 Sep/Oct 23; 29 (5): 322–30. DOI: 10.5830/CVJA-2018-023.
5. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Гендерные различия в распространенности и эффективности лечения артериальной гипертензии в европейской части российской федерации: результаты исследования эпоха-2007. *Проблемы женского здоровья*. 2011; 6 (4): 6–11.
6. Carrero J.J., Hecking M., Chesnaye N.C., Jager K.J. Половые и гендерные различия в эпидемиологии и исходах хронического заболевания почек. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14 (3): 151–64. DOI: 10.1038/nrneph.2017.181.
7. Hipwell A.E., Kahn L.G., Factor-Litvak P., Porucznik C.A., Siegel E.L., Fichorova R.N. et al. Exposure to non-persistent chemicals in consumer products and fecundability: a systematic review. Program collaborators for Environmental influences on Child Health Outcomes. *Hum Reprod Update*. 2019 Jan 1; 25 (1): 51–71. DOI: 10.1093/humupd/dmy032.
8. Pacharra M., Kleinbeck S., Schäper M., Juran S.A., Hey K., Blaszkewicz M. et al. Interindividual differences in chemosensory perception: Toward a better understanding of perceptual ratings during chemical exposures. *J Toxicol Environ Health A*. 2016; 79 (22–23): 1026–40.
9. Howe C.G., Liu X., Hall M.N., Ilievski V., Caudill M.A., Malysheva O. Sex-Specific associations between one-carbon metabolism indices and posttranslational histone modifications in arsenic-exposed bangladeshi adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Feb; 26 (2): 261–9. DOI: 10.1158/1055-9965.
10. Костюк И.Ф., Бязрова В.В., Стеблина Н.П., Прохоренко В.А. Гендерные особенности хронической обструктивной болезни легких пылевой этиологии. *Проблемы экологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2012; 5: 565–71.
11. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики Москва. «ГЭОТАР-Медиа»; 2009.
12. Giustarini, D., Fanti, P., Sparatore, A., Matteucci, E., Rossi R. Anethole dithiolethione lowers the homocysteine and raises the glutathione levels in solid tissues and plasma of rats: a novel non-vitamin homocysteine-lowering agent. *Biochem. Pharmacol*. 2014; 89: 246–54. DOI: 10.1016/j.bcp. 2014.03.005.
13. Puertas M.C., Martínez-Martos J.M., Cobo M.P., Carrera M.P., Mayas M.D., Ramírez-Expósito M.J. Plasma oxidative stress parameters in men and women with early stage Alzheimer type dementia. *Exp Gerontol*. 2012 Aug; 47 (8): 625–30. DOI: 10.1016/j.exger. 2012.05.019.
14. Topic A., Malic Z., Francuski D., Stankovic M., Markovic B., Soskic B. Gender-related differences in susceptibility to oxidative stress in healthy middle-aged Serbian adults. *Biomarkers*. 2016; 21 (2): 186–93. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1126647.
15. Brunelli E., Domanico F., La Russa D., Pellegrino D. Sex differences in oxidative stress biomarkers. *Curr Drug Targets*. 2014; 15 (8): 811–5.
2. Baetta R., Pontremoli M., Fernandez A.M., Spickett C.M., Banfi C. Reprint of: Proteomics in cardiovascular diseases: Unveiling sex and gender differences in the era of precision medicine. *J Proteomics*. 2018 Apr 30; 178: 57–72. DOI: 10.1016/j.jprot.2018.03.017.
3. Shufelt C.L., Pacheco C., Tweet M.S., Miller V.M. Sex-Specific physiology and cardiovascular disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1065: 433–54. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4_27.
4. Comşa H.I., Zdrengha D., Man S.C., Pop D. The role of novel atherosclerosis markers in peripheral artery disease: is there a gender difference? *Cardiovasc J Afr*. 2018 Sep/Oct 23; 29 (5): 322–30. DOI: 10.5830/CVJA-2018-023.
5. Belenkov Yu.N., Fomin I.V., Badin Yu.V., Polyakov D.S., Mareyev V.Yu., Ageyev F.T. Gender differences in the prevalence and effectiveness of treatment of arterial hypertension in the European part of the Russian Federation: results of the Epidemiological survey of patients in the European part of Russia (ЕРОКНА-2007) of 2007. *Women's health issues*. 2011; 6 (4): 6–11 (in Russian).
6. Carrero J.J., Hecking M., Chesnaye N.C., Jager K.J. Половые и гендерные различия в эпидемиологии и исходах хронического заболевания почек. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14 (3): 151–64. DOI: 10.1038/nrneph.2017.181.
7. Hipwell A.E., Kahn L.G., Factor-Litvak P., Porucznik C.A., Siegel E.L., Fichorova R.N. et al. Exposure to non-persistent chemicals in consumer products and fecundability: a systematic review. Program collaborators for Environmental influences on Child Health Outcomes. *Hum Reprod Update*. 2019 Jan 1; 25 (1): 51–71. DOI: 10.1093/humupd/dmy032.
8. Pacharra M., Kleinbeck S., Schäper M., Juran S.A., Hey K., Blaszkewicz M. et al. Interindividual differences in chemosensory perception: Toward a better understanding of perceptual ratings during chemical exposures. *J Toxicol Environ Health A*. 2016; 79 (22–23): 1026–40.
9. Howe C.G., Liu X., Hall M.N., Ilievski V., Caudill M.A., Malysheva O. Sex-Specific associations between one-carbon metabolism indices and posttranslational histone modifications in arsenic-exposed bangladeshi adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Feb; 26 (2): 261–9. DOI: 10.1158/1055-9965.
10. Kostyuk I.F., Byazrova V.V., Steblina N.P., Prokhorenko V.L. Gender features of chronic obstructive pulmonary disease of dust etiology. *Problems of environmental and medical genetics and clinical immunology*. 2012; 5: 565–71 (in Russian).
11. Kishkun A.A. Guide to laboratory diagnostic methods. Moscow. “GEOTAR-Media”; 2009 (in Russian).
12. Giustarini, D., Fanti, P., Sparatore, A., Matteucci, E., Rossi R. Anethole dithiolethione lowers the homocysteine and raises the glutathione levels in solid tissues and plasma of rats: a novel non-vitamin homocysteine-lowering agent. *Biochem. Pharmacol*. 2014; 89: 246–54. DOI: 10.1016/j.bcp. 2014.03.005.
13. Puertas M.C., Martínez-Martos J.M., Cobo M.P., Carrera M.P., Mayas M.D., Ramírez-Expósito M.J. Plasma oxidative stress parameters in men and women with early stage Alzheimer type dementia. *Exp Gerontol*. 2012 Aug; 47 (8): 625–30. DOI: 10.1016/j.exger. 2012.05.019.
14. Topic A., Malic Z., Francuski D., Stankovic M., Markovic B., Soskic B. Gender-related differences in susceptibility to oxidative stress in healthy middle-aged Serbian adults. *Biomarkers*. 2016; 21 (2): 186–93. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1126647.
15. Brunelli E., Domanico F., La Russa D., Pellegrino D. Sex differences in oxidative stress biomarkers. *Curr Drug Targets*. 2014; 15 (8): 811–5.

REFERENCES

1. Perepechko V.P., Aristarkhova O.Yu., Zayratyants O.V., Vertkin A.L., Dzivina M.I., Adonina Ye.V. Age, sex and gender-specific differences in the course of socially significant diseases. *Emergency doctor*. 2011; 3: 7–15 (in Russian).

Дата поступления / Received: 03.07.2019
Дата принятия к печати / Accepted: 12.10.2019
Дата публикации / Published: 28.10.2019