

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Давлетгареева Г.Р., Фаршатова Е.Р., 2017

УДК 611.018.4:613.64-034

DOI:10.23888/HMJ20172165-174

ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ ЭЛЕМЕНТОВ МЕДНО-ЦИНКОВЫХ КОЛЧЕДАНЫХ РУД

Г.Р. ДАВЛЕТГАРЕЕВА, Е.Р. ФАРШАТОВА

Башкирский государственный медицинский университет,
ул. Ленина, 3, 450008, г. Уфа, Российская Федерация

Ранее проведенные исследования показали, что у горняков, добывающих медно-цинковую колчеданную руду подземным способом, наблюдается снижение костной прочности с развитием остеопении и остеопороза в молодом трудоспособном возрасте. Моделирование хронического поступления компонентов руды у экспериментальных животных приводит к накоплению в костной ткани ряда тяжелых металлов с усилением процессов резорбции. Целью исследования явилась характеристика обмена глутатиона в костной ткани при моделировании хронического поступления в организме элементов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде. Эксперименты проведены на самцах белых половозрелых крыс, которым в течение трех месяцев ежедневно внутрижелудочно вводили суспензию мелкого порошка медно-цинковой колчеданной руды в растворе крахмала из расчета 60 мг на 100 г массы тела. Результаты экспериментов показали, что длительное поступление в организм компонентов медно-цинковой колчеданной руды приводит к нарушению системы глутатиона в костной ткани, занимающей центральное положение в окислительно-восстановительном статусе и антиоксидантной защите клеток. У животных опытной группы наблюдается снижение уровней глутатиона восстановленного, свободных сульфгидрильных групп, активности глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, γ -глутамилтранс-пептидазы. На фоне сохранения активности глутатионредуктазы на уровне контроля у опытной группы животных наблюдается падение активности глюкозо-6-дегидрогеназы, характеризующая нарушения в костной ткани обеспечения восстановленных форм НАДФН для редукции глутатиона. Таким образом, длительное поступление в организм компонентов медно-цинковой колчеданной руды приводит в костной ткани к выраженным нарушениям системы глутатиона: снижаются уровни глутатиона восстановленного, свободных тиоловых групп, активность глутатионзависимых ферментов и компонентов восстановления форм окисленных тиоловых групп-пировок. Истощение физиологических резервов анти-окислительной защиты негативно отражается на метаболизме костной ткани и является одним из патохимических механизмов снижения костной прочности при длительном контакте с элементами, содержащимися в рудах цветных металлов.

Ключевые слова: элементы медно-цинковой колчеданной руды, костная ткань, глутатион восстановленный, свободные сульфгидрильные группы белков, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, γ -глутамилтранспептидаза.

Болезни костно-мышечной системы в структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности на предприятиях горно-рудной промышленности по добыче, обогащению и обработке цветных металлов занимают высокое ранговое место [1-3]. В значительной степени это связано с ранним развитием среди работников предприятий остеопении и остеопороза [1, 4]. Снижение костной прочности у горняков, добывающих медно-цинковую колчеданную руду, встречается значительно чаще (в 1,5-4 раза), чем у рабочих наземных служб и административных работников того же предприятия [5, 6]. Моделирование хронического поступления компонентов руды приводит к накоплению в костной ткани экспериментальных животных ряда тяжёлых и токсичных металлов, таких как Cu, Sr, Fe, Cd, Hg, Pb, Mn и других, с интенсификацией ремоделирования костной ткани на фоне превалирования процессов резорбции [5]. При этом в костной ткани наблюдалось снижение уровня восстановленного глутатиона и свободных тиоловых групп белков [6], что может быть результатом как связывания сульфгидрильных групп тяжёлыми металлами, так и изменения функционирования систем его окисления и регенерации.

Цель исследования

Характеристика обмена глутатиона в костной ткани при моделировании хронического поступления в организм элементов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде.

Материалы и методы

Для экспериментов были использованы 68 половозрелых белых крыс-самцов массой 210-240 г. Опытная группа животных получала ежедневно в течение 3-х месяцев внутрижелудочно суспензию мелкого порошка медно-цинковой колчеданной руды из Учалинского месторождения в 2% растворе крахмала из расчёта 60 мг на 100 г массы. Животным

конт-рольной группы ежедневно вводили адекватный объём раствора крахмала. Животные содержались в условиях вивария при сбалансированном питании и естественном освещении. При проведении экспериментов соблюдали этические нормы и рекомендации Европейской конвенции по гуманному отношению к экспериментальным животным и приказ Минздрава РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

Животных под лёгким эфирным наркозом выводили из эксперимента на 1-й, 2-й и 3-й месяц эксперимента и в гомогенатах эпифизов бедренных костей изучали содержание восстановленного глутатиона [7], свободных тиоловых групп [8], активность глутатионпероксидазы (ГПО) [9], глутатионредуктазы (ГР) [10], глутатион-S-трансферазы (ГТ) [11], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-фДГ) [12], γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) [13]. Содержание белка в пробах определяли по Лоури.

Математическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6,0 for Window с расчетом медианы, верхнего и нижнего квартилей. Межгрупповые различия показателей оценивали по U-критерию Манна-Уитни, за критический уровень значимости принимали $P \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При длительном поступлении элементов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде у животных в костной ткани наблюдалось снижение глутатиона восстановленного и свободных тиоловых групп белков (табл. 1).

Одновременно происходило снижение активности глутатионзависимых ферментов – глутатионпероксидазы – на все сроки исследования, глутатион-S-трансферазы – на 2-й и 3-й месяцы эксперимента, а также активности γ -глутамилтранспептидазы, катализирующей перенос γ -глутамильной группы от глутатиона на трансмембранно переносимую аминокислоту.

Таблица 1

Содержание восстановленного глутатиона, свободных сульфгидрильных групп белков и активность ферментов системы глутатиона в костной ткани при действии элементов медно-цинковой колчеданной руды, Me [Q₁-Q₃]

Показатели	Группа животных			
	Контрольная n=10	Опытная		
		1 месяц n=8	2 месяц n=8	3 месяц n=8
Глутатион восстан., мкмоль/мг белка	2,62 [1,99-3,24]	1,81 [1,51-2,20] P=0,0104	2,02 [1,59-2,10] P=0,050	1,57 [1,30-1,82] P=0,004
Свободные SH-группы белков, мкмоль/мг белка	8,0 [6,85-9,2]	7,7 [6,72-8,8] P=0,602	7,05 [6,08-9,41] P=0,180	6,09 [5,2-8,62] P=0,028
ГПО, нмоль/мин*мг белка	2,52 [1,89-3,16]	1,44 [1,16-1,58] P=0,015	1,75 [1,52-2,02] P=0,051	1,57 [1,32-1,77] P=0,0281
ГТ, нмоль/мин*мг белка	16,2 [13,1-20,3]	16,1 [13,2-21,2] P=1,0	14,7 [13,9-18,3] P=0,044	13,2 [11,6-16,0] P=0,021
ГР, нмоль/мин*мг белка	4,18 [3,78-4,48]	3,56 [2,96-3,82] P=0,133	3,99 [3,51-4,39] P=0,384	3,45 [2,75-4,03] P=0,051
Г-6-фДГ, нмоль НАДФН/мин*мг белка	3,6 [2,1-4,2]	3,3 [2,3-4,1] P=0,471	3,0 [2,6-4,2] P=0,041	3,1 [2,4-4,1] P=0,043
ГГТ, нмоль/мин*мг белка	13,6 [11,3-14,6]	10,3 [8,6-12,7] P=0,044	10,1 [8,7-11,5] P=0,038	8,8 [7,4-10,6] P=0,021

Длительное поступление элементов, содержащихся в руде, приводит к накоплению в костной ткани ряда металлов (Cu, Zn, Sr, Mn, Fe, Cd, Pb, Hg и др.) и значительному усилению процессов резорбции [14]. Снижение уровней восстановленного глутатиона, свободных тиоловых групп белков, активности глутатионзависимых ферментов демонстрирует истощение физиологических резервов антиоксидантной защиты костной ткани на фоне накопления металлов. Установленное падение антиоксидантной защиты в ткани кости при действии элементов руды может быть результатом разных механизмов их действия. Металлы переменной валентности, содержащиеся в руде, инициируют образование активных форм кислорода и процессы свободнорадикального окисления с усилением потребления антиоксидантов [14]. Ионы тяжёлых и других

металлов образуют комплексы с биомолекулами, особенно содержащими тио-(HS-), алкилтио-(RS-) и дитио-(-S-S-) связи, нарушая структуру и функциональную активность белков и металлолигандный гомеостаз [14]. При этом металлы в отличие от веществ органической природы не подвержены деградации естественным путём, что приводит к более выраженному их воздействию. Таким образом, элементы, накапливающиеся в костной ткани при длительном воздействии компонентов медно-цинковой колчеданной руды, и при активации свободно-радикальных процессов, и при непосредственном взаимодействии с тиоловыми группами приводит к интенсификации потребления восстановленного глутатиона.

Снижение уровня восстановительного глутатиона в условиях интоксикации элементами руды может быть следствием

нарушения ферментных систем его регенерации. Хотя активность глутатионредуктазы, катализирующей непосредственно восстановление окисленной формы трипептида, остаётся у подопытных крыс в пределах показателей контрольной группы животных, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – ключевого фермента гексозомонофосфатного пути окисления, являющегося основным циклом обеспечения восстановленным НАДФН в цитозоле, снижена (табл. 1). Таким образом, низкая активность в костной ткани глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы может лимитировать интенсивность регенерации окисленной формы глутатиона в восстановленный.

Окислительно-восстановительный статус клеток в значительной степени зависит от состояния и буферной ёмкости тиоловых соединений, которые оказывают влияние на процессы апоптоза и пролиферации, направленности метаболизма клеток, функционирование внутриклеточных механизмов передачи регуляторных сигналов и системы антиоксидант-респонсивного элемента [15]. Снижение содержания восстановленного глутатиона и

выраженные изменения в активности ферментов системы глутатиона приводят к развитию окислительного стресса и негативно сказываются на метаболизме костной ткани, приводя, наряду с другими механизмами, к снижению костной прочности при длительном воздействии компонентов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде.

Выводы

Длительное поступление в организм компонентов медно-цинковой колчеданной руды приводит в костной ткани к выраженным нарушениям системы глутатиона: снижаются уровни глутатиона восстановленного, свободных тиоловых групп, активность глутатионзависимых ферментов и компонентов восстановления форм окисленных тиоловых группировок.

Истощение физиологических резервов антиоксидантной защиты негативно отражается на метаболизме костной ткани и является одним из патохимических механизмов снижения костной прочности при длительном контакте с элементами, содержащимися в рудах цветных металлов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Аглетдинов Э.Ф., Нургалеев Н.В., Фаршатова Е.Р. [и др.]. Влияние полиметаллической пыли медно-цинковых колчеданных руд на состояние минерального обмена и костной ткани // Вестник Оренбургского ГУ. 2011. №15 (134). С. 15-18.
2. Аскарлова З.Ф., Аскарлов Р.А. Показатели заболеваемости работников горнодобывающих предприятий Южного Урала // Медицина труда и промэкология. 2009. №10. С. 22-27.
3. Баттакова Ж.Е., Исмаилова А.А., Султанбеков З.К. [и др.]. Оценка общей и профессиональной заболеваемости на предприятиях горной промышленности Казахстана // Медицина труда и промэкология. 2008. №2. С. 1-5.
4. Медицинские лабораторные технологии и диагностика. Справочник: в 2-х

т. / под ред. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1999. Т. 2. С. 23-24.

5. Камилов Ф.Х., Фаршатова Е.Р., Меньшикова И.А. и др. Остеопороз: влияние химических факторов производственной среды на метаболизм костной ткани. Уфа: Изд-во «Мир печати», 2015. 311 с.

6. Давлетгареева Г.Р., Фаршатова Е.Р., Меньшикова И.А., Камилов Ф.Х. Содержание свободных сульфгидрильных групп белков и восстановленного глутатиона в костной ткани при интоксикации элементами, содержащимися в медно-цинковых колчеданных рудах // Материалы III-й Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке». Казань; 2016.

7. Карпищенко А.И., Глушков С.И. Влияние острой интоксикации дихлорэтаном на показатели системы глутатио-

на // Клиническая лабораторная диагностика. 1997. №6. С. 52-56.

8. Гаврилова А.Н., Хмара Н.Ф. Определение активности глутатионпероксидазы эритроцитов при насыщающих концентрациях субстратов // Лаб. Дело. 1986. №12. С. 21-24.

9. Beutler E. Red cell metabolism. N.Y.; London, 1975. 160 p.

10. Orłowski M., Meister A. Isolation of gamma-glutamyltranspeptidase from hog kidney // J. Biol. Chem. 1965. Vol. 240. P. 338-347.

11. Кудашева А.Р., Якупов Р.Р. Показатели минеральной плотности костной ткани, особенности развития остеопороза у горнорабочих. Профессиональная и производственно обусловленная заболеваемость у горнорабочих: особенности фор-

мирования и профилактика / под ред. З.С. Терегуловой и др. Уфа: Изд-во «Мир печати», 2010. С. 109-113.

12. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов / под ред. проф. Н.И. Калетиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1016 с.

13. Bellomo G., Thor H., Orrenius S. Modulation of cellular glutathione and protein thiol status during quinone metabolism // Methods in Enzymol. 1990. Vol. 186. P. 627-635.

14. Habig W.H., Palst M.J., Jakoby W.B. Glutathione-S-transferase. The first enzymatic step in mercapturic formation // J. Biol. Chem. 1973. Vol. 249. P. 7130-7139.

15. Poole L.B., Kapluse P.A., Claiborne A. Protein sulfenic acids in redox signaling // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2004. Vol. 44. P. 325-374.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Давлетгареев Г.Р. – аспирант кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Российская Федерация.

Фаршатов Е.Р. – д.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Российская Федерация..

E-mail: farshatova-ekaterina@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Davletgareeva G.R., Farshatova E.R., 2017

УДК 611.018.4:613.64-034

DOI:10.23888/HMJ20172165-174

CHARACTERISTICS OF GLUTATHIONE SYSTEM IN BONE TISSUE IN LONG-TERM ENTRY OF ELEMENTS OF COPPER-ZINC PYRITIC ORES

G.R. DAVLETGAREEVA, E.R. FARSHATOVA

Bashkir State Medical University, Lenina str., 3, 450008, Ufa, Russian Federation

Earlier research showed that in mine workers who mine for copper-zinc pyritic ore by the underground method, reduction in the bone strength with development of osteopenia and osteoporosis is noted at young working age. Modelling of chronic entry of the ore components results in accumulation in experimental animals of a number of heavy metals in bone tissue with enhancement of resorption processes. The aim of research is characterization of glutathione metabolism in bone tissue in modelling of chronic entry into an organism of elements present in copper-zinc pyritic ore. Experiments were conducted on mature white male rats with daily intragastric introduction of suspension of fine powder of copper-zinc pyritic ore in starch solution in the dose calculated on the basis 60 mg/100 g of body mass with in three months. Results of the experiments showed that long-term entry into an organism of components of copper-zinc pyritic ore leads to frustration of glutathione system which plays the key role in redox status and in antioxidant protection of cells in bone tissue. In animals of the experimental group decrease in the levels of reduced glutathione, of free sulfhydryl groups, in the activity of glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, γ -glutamyl-transpeptidase was observed. With preservation of the activity of glutathione reductase at the level of control group, in experimental animals decrease in the activity of glucose-6-dehydrogenase was observed indicating disorders in production of reduced forms of NADPH in bone tissue for glutathione reduction. Thus, long-term entry of components of copper-zinc pyritic ore into an organism leads to evident disorders in glutathione system in bone tissue: decreased levels of reduced glutathione, of free thiol groups, decreased activity of glutathione-dependent enzymes and components for reduction of oxidized thiol groupings. Depletion of physiological reserves of antioxidant protection produces a negative effect on bone tissue metabolism and is one of pathochemical mechanisms of decrease in bone strength in case of prolonged contact with elements present in nonferrous metal ores.

Keywords: elements of copper-zinc pyritic ore, bone tissue, reduced glutathione, free sulfhydryl groups of proteins, glutathione peroxidase, glutathione transferase, glutathione reductase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, γ -glutamyltranspeptidase.

Diseases of the musculoskeletal systemat ore-mining industry enterprisesengaged in mining, enrichment and machining of nonferrous metals occupy a high ranking po-

sition in a group of diseases with temporary disability [1-3]. To a large extent this is associated with early development of osteopenia and osteoporosis in workers of the

enterprises [1, 4]. Incidence of decrease in bone strength among the mineworkers engaged in mining for copper-zinc ore is significantly higher (1,5-4-fold) than among workers of the ground services and administrative workers of the same enterprise [5, 6]. Modelling of chronic entry of components of the ore into experimental animals results in accumulation in their bone tissue of a number of heavy and toxic metals, such as Cu, Sr, Fe, Cd, Hg, Pb, Mn and others, with intensification of bone tissue remodeling with the underlying prevalence of resorption processes [5]. In this, decrease in the level of reduced glutathione and of free thiol groups of proteins in the bone tissue was observed [6] which may result both from binding of sulfhydryl groups by heavy metals, and from changes in the functions of systems for its oxidation and regeneration.

Aim of Research

Characterization of glutathione metabolism in bone tissue in modelling of chronic entry of elements contained in copper-zinc pyritic ore into an organism.

Materials and methods

For experiment 68 mature white male rats were used with 210-240 g mass. Animals of the experimental group daily received suspension of fine powder of copper-zinc pyritic ore from Uchaly deposit in 2% starch solution intragastrically on the basis of 60 mg/100 g of mass for three months. The animals of control group were daily introduced an adequate volume of starch solution. The animals were kept on balanced feeding under natural illumination in vivarium. Experiments were conducted in accordance with ethical norms and recommendations of European Convention on humanistic handling of experimental animals and Order №267 of Ministry of Health of RF of 19.06.2003 g. «On the approval of rules of laboratory practice».

The animals were withdrawn from the experiment under brief ether anesthesia on the 1st, 2nd and 3d month of the experiment, and the content of reduced glutathione [7], free thiol groups [8], activity of glutathione peroxidase (GPO) [9], glutathione reductase

(GR) [10], glutathione-S-transferase (GT) [11], glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) [12], γ -glutamyltranspeptidase (GGT) [13] were studied in homogenates of the epiphyses of femoral bones. The content of protein in samples was determined by Lowry method.

Statistical analysis of the results was conducted using statistical package Statistica 6.0 for Windows with calculation of median, upper and lower quartiles. Differences of parameters between the groups were evaluated by Mann-Whitney U-test, critical significance level was taken to be $P \leq 0,05$.

Results and Discussion

In long-term entry of elements contained in copper-zinc pyritic ore, decrease in reduced glutathione and of free thiol groups of proteins was observed in bone tissues of animals (tabl. 1).

Simultaneously there was noted decrease in the activity of glutathione-dependent enzymes – glutathione peroxidase – during the whole period of experiment, glutathione-S-transferase – in 2nd and 3d months of the experiment, and also of γ -glutamyltranspeptidase that catalyses transfer of γ -glutamyl group from glutathione to amino acid transported across the membrane.

Long-term entry of elements contained in ore results in accumulation of a number of metals in the bone tissue (Cu, Zn, Sr, Mn, Fe, Cd, Pb, Hg and others) and in significant enhancement of resorption processes [14]. Decrease in the levels of reduced glutathione, of free thiol groups of proteins and in the activity of glutathione-dependent enzymes indicates depletion of physiological reserves of antioxidant protection of the bone tissue against the background accumulation of metals. The proven drop in the antioxidant protection in the bone tissue under influence of the ore elements may result from different mechanisms of their action. Metals of mixed valence present in ore initiate formation of active forms of oxygen and free radical oxidation processes with enhanced consumption of antioxidants [14]. Ions of heavy and other metals form complexes with biomolecules

Table 1

Content of Reduced Glutathione, Free Sulfhydryl Groups of Proteins and Activity of Enzymes of Glutathione System in Bone Tissue on Exposure to Copper-Zinc Pyritic Ore Elements, Me [Q₁-Q₃].

Parameter	Group of Animals			
	Control group n=10	Experimental group		
		1 month n=8	2 month n=8	3 month n=8
Glutathione reduced, μmol/mg of protein	2,62 [1,99-3,24]	1,81 [1,51-2,20] P=0,0104	2,02 [1,59-2,10] P=0,050	1,57 [1,30-1,82] P=0,004
FreeSH-groups of proteins, μmol/mg of protein	8,0 [6,85-9,2]	7,7 [6,72-8,8] P=0,602	7,05 [6,08-9,41] P=0,180	6,09 [5,2-8,62] P=0,028
GPO, nmol/min*mg of protein	2,52 [1,89-3,16]	1,44 [1,16-1,58] P=0,015	1,75 [1,52-2,02] P=0,051	1,57 [1,32-1,77] P=0,0281
GT, nmol/min*mg of protein	16,2 [13,1-20,3]	16,1 [13,2-21,2] P=1,0	14,7 [13,9-18,3] P=0,044	13,2 [11,6-16,0] P=0,021
GR, nmol/min*mg of protein	4,18 [3,78-4,48]	3,56 [2,96-3,82] P=0,133	3,99 [3,51-4,39] P=0,384	3,45 [2,75-4,03] P=0,051
G6PD, nmol NADPH/min*mg of protein	3,6 [2,1-4,2]	3,3 [2,3-4,1] P=0,471	3,0 [2,6-4,2] P=0,041	3,1 [2,4-4,1] P=0,043
GGT, nmol/min*mg of protein	13,6 [11,3-14,6]	10,3 [8,6-12,7] P=0,044	10,1 [8,7-11,5] P=0,038	8,8 [7,4-10,6] P=0,021

especially with those containing thio-(HS-), alkylthio-(RS-) and dithio-(-S-S-) bonds and frustrate the structure and functional activity of proteins and the metalloligand homeostasis [14]. With this, metals, unlike organic substances, are not degraded in the natural way which leads to enhancement of their effect. Thus, elements that accumulate in the bone tissue in prolonged exposure to the components of copper-zinc pyritic ore, in activation of free-radical processes and in direct interaction of metals with thiol groups lead to intense consumption of reduced glutathione.

Decrease in the level of reduced glutathione in intoxication with ore elements may result from derangement of enzymatic systems of its regeneration. Although the activity of glutathione reductase that directly catalyzes reduction of the oxidized form of tripeptide, remains in experimental rats at the level of control group, the activity of glu-

cose-6-phosphatedehydrogenase – a key enzyme of hexose monophosphate oxidation pathway which is the main cycle that provides reduced NADPH in cytosol, is decreased (tabl. 1). So, low activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase in the bone tissue may limit intensity of regeneration of glutathione from oxidized into reduced form.

Redox status of cells largely depends on the condition and buffer capacity of thiol compounds which influence apoptosis and proliferation processes, on the direction of cell metabolism, functioning of intracellular mechanisms of transmission of regulatory signals and on the system of antioxidant responsive element [15]. Decrease in the amount of reduced glutathione and significant changes in the activity of enzymes of glutathione system lead to oxidative stress and impair metabolism of bone tissue which along with other mechanisms, result in

decrease in the bone strength on prolonged exposure to components present in copper-zinc pyritic ore.

Conclusions

Long-term entry into an organism of components of copper-zinc pyritic ore results in evident disorders in glutathione system of the bone tissue: decrease in the level of reduced glutathione, of free thiol groups, in the

activity of glutathione-dependent enzymes and components for reduction of oxidized thiol groupings.

Depletion of physiological reserves of antioxidant protection deranges metabolism in the bone tissue and is one of pathochemical mechanisms of impairment of bone strength in prolonged contact with elements present in non-ferrous metal ores.

No conflict of interest.

References

1. Agletdinov EF, Nurgaleev NV, Farshatova ER et al. Vliyanie polimetallicheskoy pylimedno-cinkovyh kolchedannyh rud na sostojanie mineral'nogo obmena i kostnoj tkani [Effect of polymetallic dust of copper-zinc pyritic ores on condition of mineral metabolism and on bone tissue]. *Vestnik Orenburgskogo GU [Bulletin of the Orenburg GU]*. 2011; 15 (134): 15-8. (in Russian)
2. Askarov ZF, Askarov RA. Pokazately zabolevaemosti rabotnikov gornodobyvajushhih predpriyatij Juzhnogo Urala [Incidence rates among employees of mining enterprises of the Southern Urals] *Medicina truda i promjekologija [Occupational Medicine and Industrial Ecology]*. 2009; 10: 22-7. (in Russian)
3. Battakova ZhE, Ismailova AA, Sultanbekov ZK et al. Ocenka obshhej i professional'noj zabolevaemosti na predpriyatijah gornoj promyshlennosti Kazakhstana [Evaluation of general and occupational diseases at the mining enterprises of Kazakhstan] *Medicina truda i promjekologija [Occupational Medicine and Industrial Ecology]*. 2008; 2: 1-5. (in Russian)
4. *Medicinskie laboratornye tehnologii i diagnostika [Medical laboratory technology and diagnostics]*. Reference: 2-h t. / ed. AI Karpishchenko. SPb.: Intermedika; 1999. Vol. 2. P. 23-4. (in Russian)
5. Kamilov FH, Farshatova ER, Menshikov IA [et al.]. *Osteoporoz: vliyanie himicheskikh faktorov proizvodstvennoj sredy na metabolizm kostnoj tkani [Osteoporosis: influence of industrial chemical factors on bone metabolism]*. Ufa: Publishing house «Print World»; 2015. P. 311. (in Russian)
6. Davletgareeva GR, Farshatova ER, Menshikov IA, Kamilov FH. Soderzhanie svobodnyh sul'fgidril'nyh grupp belkov i vosstanovlennogo glutationa v kostnoj tkani pri intoksikacii elementami, soderzhashhimisja v medno-cinkovyh kolchedannyh rudah [The content of free sulfhydryl groups of proteins and reduced glutathione in the bone tissue in intoxication with elements contained in the copper-zinc pyritic ores]. *Materialy VIII-j Rossijskoj nauchno-practicheskoi konferencii «Zdorov'e cheloveka v XXI veke» [Materials of the VIII-th Russian scientific practical conference «Human health in the XXI century»]*. Kazan; 2016. (in Russian)
7. Karpishchenko AI, Glushkov SI. Vliyanie ostroj intoksikacii dihlorjetanom na pokazateli sistemy glutationa [Influence of acute intoxication withdichloroethane on the parameters of the glutathione system] *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]*. 1997; 6: 52-6. (in Russian)
8. Gavrilova AN, Khmara NF. Opredelenie aktivnosti glutation peroksidazyeritroci-tov pri nasyshhajushhih koncentracijah substratov [Determination of glutathione peroxidase activity of erythrocyteswith saturating concentrations of substrates]. *Laboratornoe delo [Lab. A business]*. 1986; 12: 21-4. (in Russian)
9. Beutler E. Red cell metabolism. N.Y.; London; 1975. 160 p.
10. Orlowski M, Meister A. Isolation of gamma-glutamyltranspeptidase from hog's kidney. *J. Biol. Chem.* 1965; 240: 338-47.

11. Kudasheva AR, Yakupov RR. Pokazateli mineral'noj plotnosti kostnoj tkani, osobennosti razvitija osteoporoza u gornorabochih [Parameters of bone mineral density, peculiarities of development of osteoporosis in miners]. *Professional'naja i proizvodstvennoobuslovlennaja zaboлеваemost' u gornorabochih: osobennosti formirovanija i profilaktika* [Occupational and industry-associated morbidity in miners: peculiarities of formation and prevention] / ed. ZS Teregulova et al. Ufa: Publishing house «Print World»; 2010. P. 109-13. (in Russian)

12. *Toksikologičeskaja himija. Metabolizm i analiz toksikantov* [Toxicological

Chemistry. Metabolism and analysis of toxicants] / ed. prof. NI Kaletina. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 1016 p. (in Russian)

13. Bellomo G, Thor H, Orrenius S. Modulation of cellular glutathione and protein thiol status during quinone metabolism. *Methods in Enzymol.* 1990; 186: 627-35.

14. Habig WH, Palst MJ, Jakoby WB. Glutathione-S-transferase. The first enzymatic step in mercapturic formation. *J. Biol. Chem.* 1973; 249: 7130-39.

15. Poole LB, Kapluse PA, Claiborne A. Protein sulfenic acids in redox signaling. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2004; 44: 325-74.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Davletgareeva G.R. – post-graduate student, Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation.

Farshatova E.R. – Dr. Med. Sc., Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation.

E-mail: farshatova-ekaterina@mail.ru