

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-216-222>
УДК 616-099:546.815:615.246.9]-092.9

Эффекты фабомагизола в условиях свинцовой интоксикации в эксперименте у крыс

С.Г. Дзугкоев, Ф.С. Дзугкоева, О.И. Маргиева, А.Е. Хубулова

Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», 362025, Российская Федерация, Владикавказ, ул. Пушкинская, 47

Аннотация

Проведенное исследование свидетельствует о приоритетности использования препарата фабомагизола для защиты живых систем от негативного влияния ацетата свинца.

Цель исследования: изучение механизмов влияния фабомагизола на характер изменений окислительно-восстановительных реакций, NO-образующую функцию эндотелия, обмен холестерина и функциональные показатели у крыс при свинцовой интоксикации.

Материал и методы. Исследования были проведены на 60 крысах линии Wistar. Свинцовую интоксикацию вызывали внутримышечным введением ацетата свинца в дозе 5 мг/кг веса животного в течение месяца. По окончании интоксикационного периода вводили фабомагизол в дозе 10 мг/кг в течение месяца. Далее у крыс забирали образцы крови и тканей для определения активности окислительных, антиоксидантных, ферментативных систем, обмена оксида азота (NOx) и липидного спектра крови.

Результаты. Полученные данные показали, что внутримышечное введение фабомагизола при свинцовой интоксикации оказывает антиоксидантное действие и ингибирует активность перекисного окисления липидов (ПОЛ). Под влиянием фабомагизола метаболизм оксида азота и содержание NOx достоверно возросли, причем между уровнем диальдегида малоновой кислоты (МДА), активностью супероксиддисмутазы (СОД) и NOx выявлена отрицательная корреляционная связь. Вместе с тем в исследовании установлено уменьшение уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) как причины сниженной концентрации NOx в крови. В нарушение доступности L-аргинина для eNOS свое участие внесли атерогенные липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Лечение фабомагизолом на фоне свинцовой интоксикации вызвало снижение содержания общего холестерина обмена (ОХС), холестерина обмена (ХС) ЛПНП и повышение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Ингибируя ПОЛ в клетках почечной, печеночной тканей, фабомагизол способствовал восстановлению липид-белковых взаимодействий и функциональной активности аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы), активируемой Na и K, в интерстиции почек. Одновременно происходит активация Na,K-АТФ-азы в гепатоците и снижение уровня органоспецифических ферментов в плазме крови.

Заключение. Полученные результаты являются доказательными данными антиоксидантных свойств фабомагизола при свинцовой интоксикации, его способности индуцировать активность ферментов антиоксидантной системы (АОС), стимулировать NO-образующую функцию эндотелия, продукцию NOx и активность мембранного энзима – Na,K-АТФ-азы почечной и печеночной тканей и снижение уровня органоспецифических ферментов в плазме крови.

Ключевые слова:	липเปอร์оксидация, свинцовая интоксикация, оксид азота, фабомагизол, L-аргинин, дисфункция эндотелия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена в рамках плановой НИР за счет средств федерального бюджета, выделяемых на выполнение Государственного задания.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено этическим комитетом ИБМИ ВНИЦ РАН (протокол № 6 от 26.12.2018 г.).
Для цитирования:	Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Хубулова А.Е. Эффекты фабомагизола в условиях свинцовой интоксикации в эксперименте у крыс. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;39(3):216–222. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-3-216-222 .

Effects of fabomatisol under lead intoxication in rat experiment

Sergey G. Dzugkoev, Fira S. Dzugkoeva, Olga I. Margieva, Anna E. Khubulova

Institute for Biomedical Research - branch of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Federal Scientific Center "Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences",
47, Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362025, Russian Federation

Abstract

The conducted study indicates the priority use of the drug fabomatizole to protect living systems from the negative effects of lead acetate.

Aim: To study the mechanisms of fabomatizole effect on the nature of changes in redox reactions, NO-forming function of the endothelium, cholesterol metabolism and functional parameters in rats with lead intoxication.

Material and Methods. The study was carried out on 60 Wistar rats. Lead intoxication was induced by intramuscular administration of lead acetate at a dose of 5 mg/kg of animal weight for a month. At the end of the intoxication period, Fabomatizol was administered at a dose of 10 mg/kg for a month. Next, blood and tissue samples were taken from rats to determine the activity of oxidative, antioxidant, enzymatic systems, nitric oxide metabolism, and blood lipid spectrum.

Results. The data obtained showed that intramuscular administration of fabomatisol in case of lead intoxication has an antioxidant effect and inhibits lipid peroxidation (LPO) activity. Under the influence of fabomatizol, nitric oxide metabolism and total nitric oxide metabolites (NOx) content significantly increased, and a negative correlation was found between the malondialdehyde level, superoxide dismutase activity and NOx. At the same time, the study found a decrease in the expression level of eNOS as the cause of a reduced concentration of NOx in the blood. L-arginine availability for eNOS was disturbed by atherogenic low density lipoprotein (LDL). Treatment with fabomatizol against the background of lead intoxication caused a decrease in total cholesterol, LDL cholesterol and an increase in high density lipoprotein cholesterol. By inhibiting lipid peroxidation in the cells of the renal and hepatic tissues, fabomatizol contributed to the restoration of lipid-protein interactions and the functional activity of Na and K-activated ATPase in the renal interstitium. Simultaneously, there is an activation of Na,K-ATPase in the hepatocyte and a decrease in the level of organ-specific enzymes in the blood plasma.

Conclusion. The results obtained are evidence of the antioxidant properties of fabomatisol in lead intoxication, its ability to induce the activity of antioxidant system (AOS enzymes, stimulate the NO-forming function of the endothelium, NOx production and the activity of the membrane enzyme – Na,K-ATPase in the renal and hepatic tissues and reduce the level of organ-specific enzymes in blood plasma.

Keywords:	lipid peroxidation, lead intoxication, nitric oxide, fabomatizol, L-arginine, endothelial dysfunction.
Conflict of interest:	the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was carried out as part of the planned research work at the expense of federal budget funds allocated for the implementation of the State task.
Adherence for ethical standards:	the study was approved by the ethics committee of the IBMI VSC RAS (protocol No. 6 dated December 26, 2018).
For citation:	Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Khubulova A.E. Effects of fabomatisol under lead intoxication in rat experiment. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(3):216–222. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-216-222 .

Введение

Изучение механизмов негативного влияния экотоксикантов на здоровье человека не перестает быть актуальной проблемой для отечественных и зарубежных ученых. Среди ксенобиотиков отдельное место занимают тяжелые металлы и их соединения, содержание которых в экосистеме, по данным систематического мониторинга Роспотребнадзора в стране, зачастую превышает уровень предельно допустимой концентрации. В этой группе свинец занимает особое место, так как является поливалентным ядом, по мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Систематизация данных между

народной деятельности по защите живых систем от химических веществ определяет приоритетность изучения механизмов влияния, учитывая их распространенность в экосистеме [1–4]. Анализируя эффекты действия соединений свинца на животных и человека, следует отметить следующие факторы: уровень загрязнения экосистемы, стойкость, способность к накоплению в биосфере и, соответственно, высокий уровень риска кумуляции в живом организме [5, 6].

Как правило, свинец накапливается в сосудистой системе, аорте и жизненно важных органах: в почках и печени. Вызывая гипоксию, ацетат свинца индуцирует развитие оксидативного стресса и нарушение продукции

оксида азота (NOx) как основного вазодилататора. Развивается патологический процесс – дисфункция эндотелия, приводящая к повышению тонуса сосудов, вазоконстрикции и гипертензии. Кроме этого, в условиях окислительного стресса происходит повреждение клеток внутренних органов, в частности почек и печени. Экспериментально доказано, что хроническое воздействие свинца приводит к его накоплению в почках, нарушению их структуры и функции [7]. Анализируя изменение функционального состояния почек под влиянием свинца, выявляется его диуретическое и натрийуретическое действие из-за снижения канальцевой реабсорбции воды и натрия. Важная роль при токсическом поражении почек отводится Na,K-АТФ-азе как компоненту Na-транспортирующей системы, определяющей обратный транспорт ионов в канальцах почек [8].

На основании данных литературы об участии окислительного стресса в механизмах токсичности ацетата свинца ряд исследователей предложили использовать вещества с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами для нейтрализации его негативных проявлений [9–11]. Существуют многочисленные данные о позитивном влиянии фабомагизола, в том числе результаты деятельности ученых НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН [12]. Известно положительное влияние препарата на соотношение индуцибельной и эндотелиальной NO-синтаз. При этом фабомагизол, тормозя деятельность индуцибельной NO-синтазы (NOS-2), повышает функциональную активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [13]. Вышеизложенное послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования: изучение механизмов влияния фабомагизола на характер изменений окислительно-восстановительных реакций, NO-образующую функцию эндотелия, обмен холестерина и функциональные показатели у крыс при свинцовой интоксикации.

Материал и методы

Эксперимент проведен на крысах линии Wistar в возрасте одного года, весом 230–250 г ($n = 60$). Подопытные животные находились в виварии, и их содержание соответствовало Правилам проведения работ с ними (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.03.1977 г.). Для выбора дозировки ацетата свинца мы предварительно определяли DL_{50} и затем постепенно уменьшали дозу вводимого вещества до получения той минимальной концентрации, которая способна вызывать изменения изучаемых параметров.

Животных в количестве 20 голов включили в контрольную группу; 2-ю группу составили животные (20 голов) с введением ацетата свинца (5 мг/кг веса животного) в течение 30 дней; животные 3-й основной группы получали фабомагизол в дозе 10 мг/кг 30 дней по окончании интоксикации (20 голов). После интоксикационного периода и последующего введения фабомагизола у крыс забирали образцы крови и тканей. В плазме крови, гомогенатах почечной и печеночной тканей определяли концентрацию диальдегида малоновой кислоты (МДА), а также концентрацию церулоплазмينا (ЦП), активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы. Об изменении холестерина обмена (ХС) судили по данным общего ХС (ОХС) и липопротеиновых фракций: липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП). Содержание суммарных метаболитов NOx исследовали в моди-

фикации В.А. Метельской (цит. по С.Г. Дзукоеву) [14], а также экспрессию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в эндотелии аорты методом Вестерн-блотта. Функциональное состояние Na^+, K^+ -АТФ-азы в почечной и печеночной тканях определяли методом Т.С. Скоу (1957). О состоянии гепатоцита судили по данным активности органоспецифических ферментов в плазме крови: аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и экскреторного энзима – щелочной фосфатазы.

С помощью программы Microsoft Excel 2006 и пакета STATISTICA 6.0 проводили статистическую обработку результатов, которые представили в виде среднего значения (M) и ошибки среднего ($\pm m$). Достоверность различий определяли по t -критерию Стьюдента, проверяли статистическую достоверность различий между группами и считали $p < 0,05$ уровнем статистической значимости. Коэффициенты корреляции определяли по Пирсону.

Результаты и обсуждение

При систематической интоксикации, вызванной экспозицией ацетатом свинца в дозе 5 мг/кг веса тела животного в течение 30 дней, выявлены метаболические и функциональные нарушения. Следует отметить, что свинец, ингибируя гемовую группу гемоглобина, способствует развитию анемии и гипоксии тканей внутренних органов. В этих условиях активируется образование активных метаболитов кислорода (АМК), индуцирующих развитие процесса липопероксидации в мембранах эритроцитов и клетках внутренних органов.

Данные показали повышение содержания МДА в гомолизате эритроцитов, клетках коркового и мозгового слоев интерстиция почек и гепатоците. Наряду с АМК развитию окислительного стресса способствовало нарушение ферментативной составляющей антиоксидантной системы (АОС). Полученные результаты свидетельствуют о снижении активности СОД в эритроцитах и повышении уровня каталазы и ЦП в плазме крови.

Нужно учитывать, что повышенные данные активности каталазы и концентрации ЦП являются проявлением компенсаторной реакции в условиях свинцовой интоксикации. Окислительный стресс при сатурнизме сопровождается уменьшением концентрации NOx в плазме крови подопытных крыс. В изменении продукции NO могут играть роль следующие факторы: наличие аминокислоты L-аргинина, его модифицированного аналога, уровня экспрессии eNOS, а также изменение биодоступности L-аргинина как регулятора eNOS.

Поскольку доступность L-аргинина для эндотелиоцита и NO-синтазы определяется функционированием транспортного механизма и влиянием атерогенных ЛПНП, мы изучали состояние метаболизма холестерина при интоксикационном синдроме. Наши данные свидетельствуют о повышенном уровне ОХС и ХС ЛПНП, тогда как ХС ЛПВП был достоверно снижен. Окислительно-модифицированные ЛПНП становятся фактором риска развития атерогенных изменений в эндотелии сосудов и нарушенного транспортного механизма для субстрата eNOS–L-аргинина. Дефицит L-аргинина и нарушение его биодоступности могут быть факторами нарушенной экспрессии eNOS. Данные показали снижение уровня экспрессии eNOS в эндотелии аорты крыс в среднем на 58,2% под влиянием ацетата свинца.

Исходя из сведений литературы, причинами, способствующими нарушению уровня экспрессии eNOS и функциональной активности фермента, являются окисленное состояние кофакторов, особенно тетрагидроптерина (BH4), вызывающих разобщение в молекуле eNOS и снижение продукции NO *de novo* [15]. Совокупность биохимических изменений: процесс ПОЛ, дефицит NOx, нарушение обмена ХС могут быть причиной изменения микроциркуляторной гемодинамики в нефроне и функции почек. Результаты исследования показали снижение уровня канальцевой реабсорбции натрия и активности Na-транспортирующего фермента Na⁺,K⁺-АТФ-азы в корковом и мозговом веществе почек.

Для коррекции выявленных метаболических и функциональных нарушений применяли фабомагизол, созданный научными сотрудниками Института фармакологии РАМН им. В.В. Закусова. Данные показали положительный эффект фабомагизола: уменьшение уровня ОХС, снижение содержания ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП в

крови (табл. 1). На основании анализа результатов можно предположить, что ангиопротектор, препятствуя окислительным процессам, восстанавливает молекулярную структуру цитоплазматических мембран, встраивая в них сигма1-рецепторы. При этом препарат одновременно повышает аффинность рецепторов ЛПНП и транспорт ХС в клетки.

Внутримышечное введение фабомагизола при интоксикационном синдроме в течение 30 дней выявило статистически достоверное снижение уровня липопероксидации по данным содержания МДА в эритроцитах, почечной и печеночной тканях. Анализ результатов влияния ангиопротектора на ПОЛ свидетельствует о проявлении его антиоксидантного действия. Причем противодействие фабомагизолом активности окислительных процессов было обусловлено ферментативной составляющей антиоксидантной защиты (АОЗ) клеток. Статистически достоверно повысилась активность СОД, а каталазы и концентрация ЦП снизились, но остались повышенными сравнительно с нормативными данными (см. табл. 1).

Таблица 1. Метаболические показатели крови, почечной и печеночной тканей на фоне фабомагизола при свинцовой интоксикации у крыс
Table 1. Metabolic parameters of blood, kidney and liver tissues against the background of fabomatizol in lead intoxication in rats

Показатели Parameters	Контроль Control	Ацетат свинца Lead acetate	Ацетат свинца + фабомагизол Leadacetate + fabomatizole
МДА, эритроциты, нмоль/мл MDA, erythrocytes, nmol/ml	4,74 ± 0,016	6,32 ± 0,015 ¹¹¹¹	5,33 ± 0,01 ²²²²
МДА, корк. вещество, нмоль/мг белка MDA, cortex, nmol/mg protein	3,18 ± 0,22	5,54 ± 0,014 ¹¹¹¹	4,76 ± 0,008 ²²²²
МДА, мозг. вещество, нмоль/мг белка MDA, medulla, nmol/mg protein	4,28 ± 0,13	5,19 ± 0,009 ¹¹¹¹	4,13 ± 0,008 ²²²²
МДА, печень, нмоль/мг белка MDA, liver, nmol/mgprotein	1,763 ± 0,05	3,37 ± 0,07 ¹¹¹¹	2,51 ± 0,09 ²²²²
СОД, эритроциты, усл.ед. SOD, erythrocytes, r.u.	88,2 ± 1,65	54,94 ± 0,08 ¹¹¹¹	69,42 ± 0,02 ²²²²
Каталаза, сыворотка крови, мкат/л Catalase, bloodserum, mkat/l	225,56 ± 5,51	382,36 ± 3,1 ¹¹¹¹	299,15 ± 0,53 ²²²²
ЦП, сыворотка крови, мг/л CP, bloodserum, mg/l	338,66 ± 10,4	432,29 ± 1,14 ¹¹¹¹	385,41 ± 0,20 ²²²²
NOx, сыворотка крови, мкМ NOx, bloodserum, μM	50,95 ± 0,65	28,38 ± 0,32 ¹¹¹¹	40,61 ± 0,001 ²²²²
ОХС, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	1,88 ± 0,033	4,67 ± 0,009 ¹¹¹¹	3,32 ± 0,01 ²²²²
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/l	0,673 ± 0,01	0,27 ± 0,006 ¹¹¹¹	0,64 ± 0,008 ²²²²
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/l	1,098 ± 0,026	4,15 ± 0,01 ¹¹¹¹	2,57 ± 0,01 ²²²²

Примечание: МДА – малоновый диальдегид, СОД – супероксиддисмутаза, ЦП – церулоплазмин, NOx – суммарные метаболиты оксида азота, ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности. ¹¹¹¹ p < 0,001 – достоверность относительно контроля; ²²²² p < 0,001 – достоверность ацетата свинца + фабомагизол относительно ацетата свинца.

Note: MDA – malondialdehyde; SOD – superoxide dismutase; CP – ceruloplasmin; NOx – total nitric oxide metabolites; HDL – high density lipoprotein, LDL – low density lipoprotein. ¹¹¹¹ p < 0,001 < 0.001 – significance relative to control; ²²²² p < 0,001 – significance of lead acetate + fabomatizol relative to lead acetate.

Фермент каталаза является функционально более востребованным, так как пероксид является продуктом деятельности многих химических реакций. Повышенная активность каталазы является проявлением компенсаторной реакции в условиях интоксикации ацетатом свинца. Наши результаты перекликаются с данными исследователей из НИИ фармакологии РАМН, которые показали способность фабомагизола ингибировать оксидативный стресс на клетках головного мозга [16].

Данные, приведенные в таблице 1, демонстрируют влияние фабомагизола на активность процесса ПОЛ

и ферментативную составляющую АОЗ клеток. Повышенная функциональная активность СОД способствует снижению уровня супероксид-анион радикала и образованию пероксида. Происходит устранение дисбаланса между ферментами АОЗ под влиянием фабомагизола и повышение уровня NOx в крови (см. табл. 1). Изменения, характеризующие метаболизм NOx, указывают на эффективность ангиопротектора. Оценка корреляционной связи между активностью СОД, уровнем NO и концентрацией МДА показала наличие отрицательной связи (r = -0,58; r = -0,66; p < 0,001).

Таким образом, полученные данные являются вполне доказательными, свидетельствуют об ингибирующем влиянии фабомагизола на перекисное окисление и перекликаются со сведениями литературы. Коррекция фабомагизолом окислительно-восстановительных реакций и обмена ХС способствовала повышению уровня NOx в плазме крови.

Для убедительности этого положения был проведен анализ взаимодействия между липопротеиновыми фракциями и гомеостазом NOx, который показал, что между показателями ОХС, ХС ЛПНП, концентрацией NOx существует отрицательная связь ($r = -0,58$; $r = -0,61$). Восстановление обмена ХС и противодействие окислительным процессам приводит к возрастанию уровня и доступности L-аргинина для eNOS и, соответственно, повышению содержания NOx. Такого плана исследования представлены в литературе; в них установлено, что экспрессия

NOS-3 снижается при повышении содержания МДА [17]. Полученные данные показали снижение концентрации МДА в слоях интерстиция почек и печени под влиянием фабомагизола.

Таким образом, анализ результатов позволяет утверждать о противодействии фабомагизола процессу ПОЛ в эритроцитах, клетках почечной и печеночной тканей, способствуя повышению антиоксидантного статуса и одновременно содержания NOx (см. табл. 1). На фоне фабомагизола происходит позитивный сдвиг в мембранах почечных и печеночных клеток, восстановление липид-липидных и липид-белковых взаимодействий. Показателем этих изменений в клетках внутренних органов являются данные функциональной активности Na,K-АТФ-азы, которые демонстрируют позитивный эффект действия препарата фабомагизола (табл. 2).

Таблица 2. Влияние фабомагизола на активность Na,K-АТФ-азы в клетках органов и уровень органоспецифических ферментов в плазме крови при свинцовой интоксикации у крыс

Table 2. Effect of fabomatizole on the activity of Na,K-ATPase in organ cells and the level of organ-specific enzymes in blood plasma during lead intoxication in rats

Показатели Parameters	Контроль Control	Ацетат свинца Lead acetate	Ацетат свинца + фабомагизол Leadacetate + fabomatizole
Na,K-АТФ-аза (мкмольРн/мг белка/час) Na,K-ATP-aza (μmolRn/mgprotein/h)			
почка (корковый слой) kidney (cortex)	4,39 ± 0,18	1,307 ± 0,006 ¹¹¹¹	2,31 ± 0,088 ²²²²
почка (мозговой слой) kidney (medulla)	6,62 ± 0,35	3,35 ± 0,06 ¹¹¹¹	4,23 ± 0,07 ²²²²
печень liver	1,31 ± 0,037	0,36 ± 0,005 ¹¹¹¹	0,76 ± 0,08 ²²²²
АлАТ, мкмоль/с*л ALT, μmol/s*l	1,13 ± 0,027	1,98 ± 0,016 ¹¹¹¹	1,572 ± 0,014 ²²²²
АсАТ, мкмоль/с*л AST, μmol/s*l	1,06 ± 0,03	2,69 ± 0,031 ¹¹¹¹	1,705 ± 0,019 ²²²²
ГГТП, нмоль/с*л GGTP, nmol/s*l	535,78 ± 53,32	1678,1 ± 1,184 ¹¹¹¹	1089,85 ± 0,769 ²²²²
ЩФ, нмоль/с*л AP, nmol/s*l	348,05 ± 15,51	835,4 ± 0,649 ¹¹¹¹	532,14 ± 0,857 ²²²²

Примечание: АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамил-транспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза. 1111) – $p < 0,001$ – достоверность относительно контроля; 2222) – $p < 0,001$ – достоверность ацетата свинца + фабомагизол относительно ацетата свинца.

Note: ALT– alanine aminotransferase, AST– aspartate aminotransferase, GGTP – gamma-glutamyltranspeptidase, AP– alkaline phosphatase. 1111) – $p < 0.001$ – significance relative to control; 2222) – $p < 0.001$ – significance of lead acetate + fabomatizol relative to lead acetate.

Корреляционный анализ функциональной активности АТФ-азы, активируемой Na и K и МДА, выявил наличие отрицательной связи данных в корковом и мозговом слоях почек ($r = -0,82$; $r = -0,78$).

Закключение

Свинцовая интоксикация вызывает нарушение окислительно-восстановительных реакций: снижает антиоксидантный статус, ингибирует активность СОД, повышает интенсивность липопероксидации в эритроцитах и почечной ткани. Окислительный стресс вызывает снижение содержания NOx и его биодоступности вследствие нарушенного обмена ХС. Атерогенные ЛПНП, вызывающие структурные изменения в эндотелии сосудов, способ-

ствовали снижению доступности L-аргинина для eNOS. Данные свидетельствуют о пониженном уровне экспрессии eNOS при свинцовой интоксикации, продукции NOx, о нарушении гемодинамики в нефроне и гепатоците. Проявлением функциональных нарушений является угнетение активности Na-транспортирующего фермента – Na,K-АТФ-азы в клетках коркового и мозгового слоев почек, а также в печени.

Для коррекции выявленных нарушений использовался препарат фабомагизол, который вводили в/м в течение 30 дней после интоксикации ацетатом свинца. Результаты проведенной работы продемонстрировали антиоксидантные свойства фабомагизола при свинцовой интоксикации по данным снижения содержания

диальдегида малоната в крови, почечной, печеночной тканях и повышения активности ферментов АОС. Эти антиоксидантные свойства фабомагизола способствовали возрастанию уровня образования NOx. Другим вспомогательным фактором, повышающим биодоступность L-аргинина для eNOS, оказалось восстановление обмена ХС. Возможно предположить влияние фабомагизола на уровень экспрессии eNOS, что ранее в других условиях также было установлено исследованиями сотрудников лаборатории.

Литература / References

1. De Souza I.D., de Andrade A.S., Dalmolin R.J.S. Lead-interacting proteins and their implication in lead poisoning. *Crit. Rev. Toxicol.* 2018;48(5):375–386. DOI: 10.1080/10408444.2018.1429387.
2. Ericson B., Gabelaia L., Keith J., Kashibadze T., Beraia N., Sturua L. et al. Elevated levels of lead (Pb) identified in Georgian Spices. *Ann. Glob. Health.* 2020;86(1):124. DOI: 10.5334/aogh.3044.
3. Mani M.S., Kabekkodu S.P., Joshi M.B., Dsouza H.S. Ecogenetics of lead toxicity and its influence on risk assessment. *Hum. Exp. Toxicol.* 2019;38(9):1031–1059. DOI: 10.1177/0960327119851253.
4. Obeng-Gyasi E. Sources of lead exposure in various countries. *Rev. Environ. Health.* 2019;34(1):25–34. DOI:10.1515/reveh-2018-0037.
5. Boskabady M., Marefati N., Farkhondeh T., Farzaneh Sh., Farshbaf A., Boskabady M.H. The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. *Environment International.* 2018;120:404–420. DOI: 10.1016/j.envint.2018.08.013.
6. Dobrakowski M., Machoń-Grecka A., Nowak P., Szczesny P., Maciejczyk M., Kasperczyk A. et al. The influence of erdosteine administration on lead-induced oxidative stress in rat muscle. *Drug Chem. Toxicol.* 2022;45(1):88–92. DOI: 10.1080/01480545.2019.1659810.
7. Кокаев Р.И., Брин В.Б. Эффекты физиологической дозировки цинка на функции почек и метаболизм кальция в условиях свинцовой интоксикации. *Современные проблемы науки и образования.* 2021;2. [Kokaev R.I., Brin V.B. Effects of physiological zinc dosage on kidney function and calcium metabolism under conditions of lead intoxication. *Modern Problems of Science and Education.* 2021;2.(In Russ.).] DOI: 10.17513/spno.30633.
8. Oluranti O.I., Adeyemo V.A., Achile E.O., Fatokun B.P., Ojo A.O. Rutin improves cardiac and erythrocyte membrane-bound ATPase activities in male rats exposed to cadmium chloride and lead acetate. *Biol. Trace Elem. Res.* 2022;200(3):1181–1189. DOI: 10.1007/s12011-021-02711-4.
9. Abdel-Daim M.M., Alkahtani S., Almeer R., Albasher G. Alleviation of lead acetate-induced nephrotoxicity by Moringa oleifera extract in rats: highlighting the antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic activities. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2020;27(27):33723–33731. DOI: 10.1007/s11356-020-09643-x.
10. Alhusaini A.M., Faddah L.M., Hasan I.H., Jarallah S.J., Alghamdi S.H., Alhadab N.M. et al. Vitamin C and turmeric attenuate bax and Bcl-2 proteins' expressions and DNA damage in lead acetate-induced liver injury. *Dose Response.* 2019;17(4):1559325819885782. DOI: 10.1177/1559325819885782.
11. Li Y., Lv H., Xue C., Dong N., Bi C., Shan A. Plant polyphenols: potential antidotes for lead exposure. *Biol. Trace Elem. Res.* 2021;199(10):3960–3976. DOI: 10.1007/s12011-020-02498-w.
12. Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г., Топчян А.В., Акопян В.П., Ганшина Т.С., Хайлов Н.А. и др. Цереброваскулярные, нейропротекторные и антиаритмические свойства анксиолитика афобазола. *Анналы*

Таким образом, полученные данные установили способность фабомагизола тормозить окислительные процессы в крови, почечной и печеночной тканях и, соответственно, повышать продукцию NOx при интоксикационном синдроме, а также активность Na,K-АТФ-азы в почечной и печеночной тканях. Одновременно с этим препарат вызывает снижение повышенного уровня органоспецифических ферментов в плазме крови на фоне фабомагизола по сравнению с данными при свинцовой интоксикации.

- клинической и экспериментальной неврологии.* 2022;16(3):65–73. [Mirzoyan R.S., Balasanyan M.G., Topchyan A.V., Akopyan V.P., Ganshina T.S., Khailov N.A. et al. Cerebrovascular, neuroprotective and anti-arrhythmic properties of the anxiolytic afobazole. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2022;16(3):65–73. (In Russ.).] DOI: 10.54101/ACEN.2022.3.8.
13. Tsoin I.B., Barchukov V.V., Vititnova M.B., Kryzhanovskii S.A., Seredenin S.B. Anti-ischemic activity of fabomotizole hydrochloride under conditions of endothelial dysfunction. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019;167(5):634–636. DOI: 10.1007/s10517-019-04586-x.
 14. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Можаяева И.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции при никелевой интоксикации ингибиторами экспрессии eNOS и аргиназы в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования.* 2018;4:175. [Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Mozhaeva I.V. Correction of endothelial dysfunction in nickel intoxication with inhibitors of eNOS and arginase expression in the experiment. *Modern Problems of Science and Education.* 2018;4:175. (In Russ.).]
 15. Куркин Д.В., Абросимова Е.Е., Бакулин Д.А., Ковалев Н.С., Дубровина М.А., Борисов А.В. и др. Модуляция активности различных синтаз оксида азота в качестве подхода к терапии эндотелиальной дисфункции. *Фармация и фармакология.* 2022;10(2):130–153. [Kurkin D.V., Abrosimova E.E., Bakulin D.A., Kovalev N.S., Dubrovina M.A., Borisov A.V. et al. Modulation of the activity of various nitric oxide synthases as an approach to the therapy of endothelial dysfunction. *Pharmacy and Pharmacology.* 2022;10(2):130–153. (In Russ.).] DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153.
 16. Поварнина П.Ю., Волкова А.А., Воронцова О.Н., Каменский А.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Низкомолекулярный миметик BDNF, дипептид ГСБ-214, предотвращает ухудшение памяти у крыс на моделях болезни Альцгеймера. *Acta Naturae (русскаяязычная версия).* 2022;14(4):94–100. [Povarnina P.Yu., Volkova A.A., Vorontsova O.N., Kamensky A.A., Gudashева T.A., Seredenin S.B. A low molecular weight BDNF mimetic, dipeptide GSB-214, prevents memory impairment in rat models of Alzheimer's disease. *Acta Naturae (Russian version).* 2022;14(4):94–100. (In Russ.).] DOI: 10.32607/actanaturae.11755.
 17. Herur A., Aithala M., Das K.K., Mallapur A., Hegde R., Kulkarni S. Interplay of oxidative stress and nitric oxide synthase gene expression on cardiovascular responses in preeclampsia. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2022;44(3):214–219. DOI: 10.1055/s-0042-1742313.
 18. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Отиев М.А., Маргиева О.И., Можаяева И.В. Эффекты монотерапии фабомагизолом при кобальтовой интоксикации в эксперименте. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2019;14(1–2):192–195. [Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Otiev M.A., Margieva O.I., Mozhaeva I.V. Effects of monotherapy with fabomotizol in cobalt intoxication in the experiment. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2019;14(1–2):192–195. (In Russ.).] DOI: 10.14300/mnnc.2019.14012.

Информация о вкладе авторов

Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С. предложили концепцию и дизайн исследования.

Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. осуществили сбор данных и обработку материала.

Маргиева О.И., Хубулова А.Е. подготовили, провели эксперимент и статистическую обработку результатов.

Дзугкоева Ф.С. анализировала и интерпретировала данные, написала первую версию рукописи.

Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. редактировали статью и внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Information on author contributions

Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S. – proposed the study concept and design.

Dzugkoeva F.S., Margieva O.I. – performed data collection and material processing.

Margieva O.I., Khubulova A.E. – prepared, conducted the experiment and statistical processing of the results.

Dzugkoeva F.S. – analyzed and interpreted the data, wrote the first version of the manuscript.

Dzugkoeva F.S., Margieva O.I. – edited and contributed to the revision of the original version of the manuscript.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Сведения об авторах

Дзугкоев Сергей Гаврилович, д-р мед. наук, заведующий лабораторией патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук». ORCID0000-0002-0597-6104.

E-mail: patbiochem@mail.ru.

Дзугкоева Фира Соломоновна, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук». ORCID 0000-0002-4208-8157.

E-mail: firadzugkoeva@mail.ru.

Маргиева Ольга Ивановна, младший научный сотрудник, лаборатория патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук». ORCID 0000-0002-3557-0586.

E-mail: margievaolga@mail.ru.

Хубулова Анна Елизбаровна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук». ORCID 0000-0001-7955-779X.

E-mail: kvizia@mail.ru.

 **Дзугкоев Сергей Гаврилович**, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Information about authors

Sergey G. Dzugkoev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pathobiochemistry, Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0597-6104.

E-mail: patbiochem@mail.ru.

Fira S. Dzugkoeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Pathobiochemistry, Institute of Biochemistry, Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4208-8157.

E-mail: firadzugkoeva@mail.ru.

Olga I. Margieva, Junior Research Scientist, Laboratory of Pathobiochemistry, Institute of Biochemistry, Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3557-0586.

E-mail: margievaolga@mail.ru.

Anna E. Khubulova, Can. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Pathobiochemistry, Institute of Biochemistry, Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-7955-779X.

E-mail: kvizia@mail.ru.

 **Sergey G. Dzugkoev**, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Received May 4, 2023

Поступила 04.05.2023