

УДК 577.352.38



УЧАСТИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В МЕХАНИЗМАХ ТОКСИЧНОСТИ АЦЕТАТА СВИНЦА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

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

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

E-mail: patbiochem@mail.ru

Получена 12.10.2022

После рецензирования 15.12.2022

Принята к печати 20.12.2022

Цель. Изучение фармакологических веществ, играющих роль регуляторов экспрессии eNOS, в модификации эффектов свинцовой интоксикации в эксперименте.

Материал и методы. В эксперименте были использованы линейные крысы-самцы одного возраста: интактные и со свинцовой интоксикацией (120 голов). Дизайн исследования: группа 1 – контроль; группа 2 – интоксикация раствором ацетата свинца; группа 3 – интактные + L-нитроаргинин метиловый эфир; группа 4 – ацетат свинца + L-нитроаргинин метиловый эфир; группа 5 – интактные + L-аргинин; группа 6 – ацетат свинца + L-аргинин. В исследовании проводилось изучение состояния окислительно-восстановительных реакций, содержания стабильных метаболитов оксида азота (NO_x), липидного профиля, уровня экспрессии NO-синтазы (eNOS) в эндотелии сосудов, основных процессов мочеобразования и активности Na^+/K^+ -АТФ-азы слоёв почечной ткани, а также в печени. Результаты подвергались статистической обработке.

Результаты. Сатурнизм вызвал развитие окислительного стресса, снижение содержания NO_x в плазме крови, нарушение биодоступности L-аргинина для eNOS и дисфункцию эндотелия. Показателями нарушения функции почек были снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), канальцевой реабсорбции воды, натрия и активности Na^+/K^+ -АТФ-азы. О повреждении гепатоцитов свидетельствовало изменение активности органоспецифических ферментов в крови и Na^+/K^+ -АТФ-азы. L-аргинин проявлял антиоксидантные свойства, повышал содержание NO_x и уровень экспрессии eNOS. Ингибитор eNOS – L-нитроаргинин метиловый эфир показал противоположные L-аргинуину эффекты.

Заключение. Биохимическими маркерами повреждения клеток почек и печени при сатурнизме являются показатели окислительного стресса, дефицит NO_x и нарушение гемодинамики в них. В этих механизмах участвовали фармакологические вещества: ингибитор eNOS – L-нитроаргинин метиловый эфир, вызывавший снижение уровня экспрессии энзима, и индуктор eNOS – L-аргинин, повышавший степень выраженности этого показателя. В механизмах токсичности свинца участвовало нарушение обмена холестерина, способствующее сниженной доступности L-аргинина для eNOS и продукции NO_x . Следовательно, применение L-аргинина можно рекомендовать как регулятора окислительного стресса и NO-продуцирующей функции эндотелия при других патологиях.

Ключевые слова: ацетат свинца; перекисное окисление липидов; антиокислительная система; суммарные метаболиты оксида азота; дисфункция эндотелия; L-аргинин; L-NAME; функция почек; холестерин; гепатоциты

Список сокращений: ПДК – предельно допустимая концентрация; ПОЛ – перекисное окисление липидов; АОС – антиокислительная система; NO – оксид азота; NO_x – суммарные метаболиты оксида азота; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза; iNOS – индуцибельная NO-синтаза; Рн – неорганический фосфор; Na^+/K^+ -АТФ-аза – натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза; L-NAME – L-нитроаргинин метиловый эфир; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; iL-1 β – интерлейкин 1 β ; iL-10 – интерлейкин 10; МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза; ЦП – церулоплазмин; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АДМА – асимметричный диметиларгинин; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; АРК – активные радикалы кислорода; АМК – активные метаболиты кислорода; СРО – свободно-радикальное окисление.

Для цитирования: С.Г. Дзугкоев, Ф.С. Дзугкоева, О.И. Маргиева, А.Е. Хубулова, И.В. Можаяева. Участие фармакологических веществ в механизмах токсичности ацетата свинца в эксперименте. *Фармация и фармакология*. 2022;10(6):589-600. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-589-600

© С.Г. Дзугкоев, Ф.С. Дзугкоева, О.И. Маргиева, А.Е. Хубулова, И.В. Можаяева, 2022

For citation: S.G. Dzugkoev, F.S. Dzugkoeva, O.I. Margieva, A.E. Khubulova, I.V. Mozhaeva. Experimental participation of pharmacological substances in mechanisms of lead acetate toxicity. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(6):589-600. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-589-600

EXPERIMENTAL PARTICIPATION OF PHARMACOLOGICAL SUBSTANCES IN MECHANISMS OF LEAD ACETATE TOXICITY

S.G. Dzugkoev, F.S. Dzugkoeva, O.I. Margieva, A.E. Khubulova, I.V. Mozhaeva

Institute of Biomedical Research – branch of Vladikavkaz Scientific
Center of the Russian Academy of Sciences,
47, Pushkinskaya Str., Vladikavkaz, Russia, 362025

E-mail: patbiochem@mail.ru

Received 12 Oct 2022

After peer review 15 Dec 2022

Accepted 20 Dec 2022

The aim of the work is to study pharmacological substances that play a role of eNOS expression regulators in the modification of lead intoxication effects in the experiment.

Materials and methods. In the experiment, linear male rats of the same age were used: intact and with lead intoxication (120 heads). The study design was the following: group 1 – control; group 2 – intoxication with a lead acetate solution; group 3 – intact + L-nitroarginine methyl ester; group 4 – lead acetate + L-nitroarginine methyl ester; group 5 – intact + L-arginine; group 6 – lead acetate + L-arginine. The research carried out the study state of the redox reactions, the content of nitric oxide (NO_x) stable metabolites, a lipid profile, the level of NO-synthase (eNOS) expression in the vascular endothelium, the main processes of urination and the activity of Na⁺/K⁺-ATPase in the renal tissue layers, as well as in the liver. The results were subjected to statistical processing.

Results. Saturnism caused the oxidative stress development, a decrease in the NO_x content in blood plasma, a violation of the L-arginine for eNOS bioavailability, and an endothelial dysfunction. Indicators of the impaired renal function were a decrease in the glomerular filtration rate (GFR), the tubular reabsorption of water, sodium, and the Na⁺/K⁺-ATPase activity. The damage to hepatocytes was evidenced by changes in the activity of organ-specific enzymes in the blood and Na⁺/K⁺-ATPase. L-arginine exhibited antioxidant properties, increased the NO_x content and the level of eNOS expression. The eNOS L-nitroarginine methyl ester inhibitor showed the effects opposite to L-arginine.

Conclusion. Biochemical markers of damage to kidney and liver cells during saturnism are indicators of the oxidative stress, NO_x deficiency and hemodynamic disturbances in them. These mechanisms involved the following pharmacological substances: an eNOS inhibitor, L-nitroarginine methyl ester, which caused a decrease in the expression level of the enzyme, and an eNOS inducer, L-arginine, which increased this indicator severity. The lead toxicity mechanisms have been implicated in the impaired cholesterol metabolism, contributing to the L-arginine reduced availability for eNOS and the NO_x production. Therefore, the use of L-arginine can be recommended as a regulator of the oxidative stress and an NO-producing endothelial function in other pathologies.

Keywords: lead acetate; lipid peroxidation; antioxidant system; total nitric oxide metabolites; endothelial dysfunction; L-arginine; L-NAME; kidney function; cholesterol; hepatocytes

Abbreviations: MPC – maximum permissible concentration; LPO – lipid peroxidation; AOS – antioxidant system; NO – nitric oxide; NO_x – total nitric oxide metabolites; eNOS – endothelial NO synthase; iNOS – inducible NO synthase; IP – inorganic phosphorus; Na⁺/K⁺-ATPase – sodium-potassium adenosine triphosphatase; L-NAME – L-nitroarginine methyl ester; TNF-α – tumor necrosis factor-α; IL-1β – interleukin 1β; IL-10 – interleukin 10; MDA – malonic dialdehyde; SOD – superoxide dismutase; CP – ceruloplasmin; TC – total cholesterol; LDL – low density lipoproteins; HDL – high density lipoproteins; GFR – glomerular filtration rate; ADMA – asymmetric dimethylarginine; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; GGTP – gamma-glutamyl transpeptidase; AORs – active oxygen radicals; AOMs – active oxygen metabolites; FRO – free radical oxidation.

ВВЕДЕНИЕ

Проведенные за последние годы экспериментальные и клинические исследования показали негативную роль экотоксических факторов и их участие в развитии сосудистых осложнений, нарушении функции эндотелия и патологии внутренних органов – почек и печени. В этом аспекте свое негативное участие вносят тяжёлые металлы, превышающие в окружающей среде довольно часто предельно допустимую концентрацию (ПДК). Интерес учёных привлекает и влияние свинца на метаболизм, и функцию внутренних органов. Оценивая токсичность свинца для организма, следует

учитывать его стойкость, кумулятивную способность для биологических сред человека и животных [1–3]. Ионы свинца при низких уровнях их содержания, которые ранее считались безопасными, вызывают токсические эффекты [4–6]. Будучи политропным ядом, свинец способен нарушать структуру и функцию клеток внутренних органов. Свинцовая нефропатия и гепатопатия являются интегральной частью токсического влияния, повреждаются почти все элементы нефрона и гепатоцита [7, 8].

Свинец, изменяя структуру гема гемоглобина крови, является причиной развития анемии, гипоксии клеток органов и активации процесса

перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах и тканях [9–14]. Будучи необходимой составляющей систем организма в физиологических условиях, свободно-радикальное окисление (СРО) может быть фактором развития патологического процесса. Однако следует отметить, что весьма недостаточно представлены данные литературы, которые свидетельствуют о способности свинца активировать процесс ПОЛ в крови и клетках внутренних органов. Более того, повышенная активность свободно-радикальных реакций (СРР) может быть причиной не только негативных явлений, но и играть роль патогенетического звена ряда патологических процессов при различных нозологиях. Этот процесс возможно интерпретировать как многофункциональную стресс-реакцию организма на токсические воздействия. Развивающийся окислительный стресс ингибирует продукцию оксида азота (NO), который выполняет роль внутриклеточного мессенджера и участвует в реализации ответных реакций со стороны клеток органов и тканей [15]. NO образуется при ферментативном окислении L-аргинина NO-синтазой (eNOS). Реакции ПОЛ вызывают изменение липопротеинов в биологических мембранах, повышая при этом их гидрофильность, проницаемость и нарушения липид-белковых взаимодействий, включая участие энзимов.

Единичные сведения литературы посвящены анализу активности Na^+/K^+ -АТФ-азы эритроцитов при свинцовой интоксикации у работающих на металлургическом производстве [16]. Экспериментальные исследования на крысах показали, что систематическая экспозиция ацетатом свинца сопровождается его накоплением в структурах нефрона и нарушением функционального состояния почек. Длительность контакта со свинцом и количество кумулированного вещества может привести к хронической нефропатии, характеризующейся развитием процесса воспаления и апоптоза клеток почек [17].

В механизмах развития нефропатии участвуют провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин 1β (IL- 1β) и др., при недостаточном уровне противовоспалительных цитокинов – IL-10 в нефроне. Вместе с тем следует отметить, что комплексные исследования об изменениях окислительно-восстановительных реакций и их роли в нарушении метаболизма NO, активности и экспрессии NO-синтазы, функции почек и печени при систематическом отравлении организма ацетатом свинца недостаточно представлены в доступной литературе. Отсутствуют литературные данные о фармакологических препаратах, играющих роль регуляторов экспрессии eNOS, при свинцовой интоксикации; участие в этих процессах L-аргинина и его модифицированного производного L-NAME (L-нитроаргинин метиловый эфир). Это и послужило основанием для проведения данного экспериментального исследования.

ЦЕЛЬ. Изучение фармакологических веществ, играющих роль регуляторов экспрессии eNOS, в модификации эффектов свинцовой интоксикации в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на линейных крысах-самцах одной возрастной группы (10–14 мес), массой 200–280 грамм: интактных – контрольные (n=20) и с хронической свинцовой интоксикацией, вызванной ежедневным введением раствора ацетата свинца в дозе 5 мг/кг веса животного подкожно в течение 30 дней (n=60). На фоне свинцовой интоксикации и интактным животным (n=40) вводили фармакологические вещества: L-аргинин (10 мг/кг) и L-NAME (25 мг/кг). Во время экспериментов животные, полученные из вивария ИБМИ ВНЦ РАН, находились на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к воде и естественном световом режиме.

Экспериментальные животные были разделены на следующие серии: 1-я контрольная группа (n=20) – исследования на интактных крысах; 2-я опытная группа (n=20) при систематической интоксикации, вызываемой подкожной инъекцией раствора ацетата свинца (5 мг/кг массы тела животного) длительностью 30 дней; 3-я группа (n=20) – интактные крысы + модифицированный L-аргинин (L-NAME); 4-я группа (n=20) – крысы с интоксикацией ацетатом свинца + L-NAME; 5-ая группа (n=20) – интактные крысы с введением L-аргинина; 6-я группа (n=20) – крысы с интоксикацией ацетатом свинца + L-аргинин. Все серии опытов длились 30 дней. Опыты проводили согласно требованиям, предъявляемым к работе с использованием животных в эксперименте. Соблюдение международных требований работы с экспериментальными животными, включая гуманное обращение с ними, что подтверждается решением Комитета по этике ИБМИ (26.12.2018, протокол №6). Применяли регуляторы экспрессии eNOS – L-аргинин (ООО «Диаэм», Ajinomoto, Япония) и L-NAME (ООО «Эталон», катал. № 5757 Sigma-Aldrich, США).

По окончании экспериментов у интактных и опытных крыс под рауш-наркозом вскрывали грудную клетку, забирали кровь с помощью антикоагулянта цитрата натрия из левого желудочка сердца через катетер, центрифугировали на лабораторной центрифуге ЦЛМН-Р10-01-ЭЛЕКОН (ЭЛЕКОН-М, Россия), в течение 10 мин при 1500 об/мин, отбирали плазму крови. Эритроцитарную массу дважды промывали физиологическим раствором, затем определенный объем лизировали. Одновременно извлекали образцы тканей почек и печени, гомогенизировали при температуре +4°C и получали гомогенаты. Эффективность моделирования оценивали по содержанию свинца в крови и развитию интоксикационного синдрома по интенсивности системы ПОЛ – АОС. Определяли степень перекисного окисления по данным изменения концентрации конечного

продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) в гемолизате эритроцитов, в гомогенатах почечной и печеночной тканей колориметрическим методом с тиобарбитуровой кислотой по методу Asacawa T. [18]. Состояние антиоксидантной системы (АОС) организма оценивали по активности ее ферментов – каталазы в плазме крови спектрофотометрически по методу М.А. Королюка (1988) [19] и супероксиддисмутазы (СОД) – методом окисления адреналина в гемолизате эритроцитов (Сирота Т.В., 1999) [20], концентрации церулоплазмина (ЦП) – методом Равина [21]. Обмен холестерина (ХС) определяли по данным общего ХС (ОХС), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТАГ в плазме крови наборами (Витал Девелопмент Корпорэйшн, Россия).

Одновременно общепринятыми методами исследовали активность ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и фосфатазы щелочной в плазме крови, используя наборы фирмы «Витал». Для анализа и определения стабильных метаболитов оксида азота (NO_x) в плазме крови применяли метод, разработанный Метельской В.А. [22].

Исследование уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) проводили методом Вестерн-блоттинга в эндотелии аорты у подопытных животных, включающий обработку образцов в жидком азоте. Полученное содержимое помещали в центрифужную пробирку, промывали фосфатным буфером 3 раза и осадок центрифугировали (10 мин при 1000 g). Полученный осадок подвергали действию лизирующего буфера в объеме 100 мкл. Для определения действия применяемых фармакологических препаратов использовали сопоставительный анализ уровня экспрессии eNOS по сравнению с контрольными белками-метками. Данные выражали в условных единицах, рассчитывая отношение исследуемой полосы X по отношению к данным контроля на каждой пленке. Определение этого показателя проводили совместно с биохимической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Токсичность ацетата свинца у подопытных животных определяли по данным содержания тяжелого металла в крови у животных. Экстракцию металла производили концентрированной азотной кислотой, после чего содержание свинца определяли спектрофотометрически на масс-спектрофотометре ICH-VSNP 4500 Hewlett-Packard (США).

Для исследования функционального состояния нефрона использовали условия спонтанного диуреза, оценивали основные процессы мочеобразования: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и канальцевую реабсорбцию натрия ($R_{\text{Na}}\%$) и воды ($R_{\text{H}_2\text{O}}\%$), фильтрационные заряды калия и натрия. Величину клубочковой ультрафильтрации определяли клиренсовым методом по отношению креатинина мочи к его содержанию в плазме крови

с учетом часового диуреза. Все показатели функции почек рассчитывали по формулам, разработанным академиком Наточным Ю.В. [23]. Активность Na^+/K^+ -АТФ-азы в гомогенатах коркового и мозгового слоев почек, а также печени определяли по методу Scow J.C. (1957). Удельную активность рассчитывали на мг белка в час (мкмольРн/мгбелка/ч). Белок в пробах определяли по методу Lowry O.H. (1951) [24].

С помощью программы Microsoft Excel 2006 и пакета Statistica 6.0 проводили статистическую обработку результатов. Полученные данные характеризовались нормальным распределением в соответствии с критерием Шапиро-Уилка и при их обработке применяли параметрический метод статистики. Данные были представлены в виде среднего значения (М) 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

Попадая в организм животных и человека, свинец ингибирует синтез гемоглобина и вызывает развитие анемии с последующей гипоксией тканей. Нарушение кислородтранспортной функции крови способствует образованию активных форм кислорода (АФК) и активации процесса ПОЛ. Будучи обязательно присутствующим в мембранах клеток, СРО является важным фактором нормальной жизнедеятельности клеток, обеспечивая обновление фосфолипидов клеточных мембран и регуляцию метаболизма. Однако повышенная активность СРО может быть причиной негативных проявлений и патологических процессов. Тем не менее, следует отметить, что в литературе недостаточно представлены сведения о способности свинца активировать СРО в крови и внутренних органах как патогенетического звена сосудистых осложнений, его взаимосвязи с другими метаболическими процессами, в частности с регуляцией содержания NO, активности NO-синтазы, взаимодействия с ферментными системами и участие в этих процессах регуляторов экспрессии eNOS – L-аргинина и L-NAME. Систематизируя и анализируя наши результаты о характере изменений окислительно-восстановительных реакций при свинцовой интоксикации, следует отметить, что имеет место активация липопероксидации по данным достоверного увеличения концентрации МДА в эритроцитах, в клетках почечной и печеночной тканей (табл. 1). Возрастает концентрация МДА в гемолизате эритроцитов в среднем на 33,3% ($p < 0,02$), в корковом и мозговом веществе почек при парентеральном введении тяжелого металла соответственно на 74,2% ($p < 0,001$) и 25,4% ($p < 0,001$), а также в гепатоците на 94,1% ($p < 0,001$).

Во взаимосвязи с процессами СРО находится АОС организма, ограничивающая ПОЛ практически

во всех его звеньях. О состоянии АОС судили по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и концентрации церулоплазмينا (ЦП). Данные показали дисбаланс в АОС – снижение активности СОД и повышение уровня каталазы и ЦП (табл. 1).

Анализ данных активности АОС показал ингибирование СОД в эритроцитах на 62,2%, тогда как активность каталазы и содержание ЦП в сыворотке крови возросли, соответственно, на 69,5% и 27,6%. Для понимания отсутствия односторонности в изменении активности ферментов АОС учитывается различие их молекулярной структуры; при этом фермент каталаза является наиболее защищенной, чем СОД из-за наличия четырех молекул гема и 4 НАДФН (никотинамидадениндинуклеотидфосфат).

Развитие интоксикационного синдрома при парентеральном введении ацетата свинца характеризуется наличием достоверного повышения содержания свинца в плазме крови, моче, в тканях почек и печени. Выявлена сильная корреляционная связь между дозой вводимого ацетата свинца и его концентрацией в сыворотке крови ($r=+0,95$; $p<0,001$). Эти результаты согласуются с данными литературы [12]. Любой ксенобиотик, как правило, окисляется в микросомальной фракции гепатоцита, оказывает свое повреждающее действие и экскретируется почками. В соответствии с полученными нами данными было отмечено, что активные радикалы кислорода (АРК) при свинцовой интоксикации индуцируют развитие системного окислительного стресса, который сопровождается снижением концентрации в плазме крови NO_x (табл. 1).

Анализ взаимосвязи между повышением концентрации МДА в крови и снижением уровня NO_x показал наличие отрицательной сильной связи между этими показателями ($r=-0,69$; $p<0,001$). Следует отметить, что нарушение сигнального пути L-аргинин–NO-синтаза–NO играет определяющую роль в регуляции вазодилаторного действия NO. Продукты ПОЛ могут нарушать взаимодействие между оксигеназным и редуктазным доменами NO-синтазы, вследствие чего фермент начинает вырабатывать АФК и, соответственно, меньше образуется NO. В обсуждении этих результатов, следует отметить причинно-следственную связь сниженного уровня NO_x , интенсивности липопероксидации, наличия субстрата L-аргинина, его модифицированных производных, активности и уровня экспрессии eNOS. В этом аспекте нужно полагать, что в развитии дефицита L-аргинина как индуктора экспрессии eNOS, может играть роль и его использование в орнитинном цикле.

Данные литературы свидетельствуют о повышенном содержании мочевины в сыворотке крови на фоне свинцовой интоксикации вследствие её продукции [25, 26]. Поэтому многие исследователи используют ингибиторы фермента аргиназы цикла синтеза мочевины для увеличения концентрации субстрата L-аргинина [27]. Причиной недостаточности

L-аргинина может быть его превращение в асимметричный диметиларгинин (ADMA) и L-NAME, то есть модифицированные производные, играющие конкурентную роль с L-аргиномом и снижающие его биодоступность для eNOS. В связи с этим мы изучали влияние этих аминокислот на содержание продуктов ПОЛ, NO_x и экспрессию eNOS. В нашем исследовании показано участие повышенной активности ПОЛ, концентрации МДА в эритроцитах, клетках коркового и мозгового слоев почек и гепатоцитов в нарушении продукции NO_x . Их взаимосвязь подтверждается наличием отрицательной корреляционной связи между этими показателями. Для установления факта нарушения NO-продуцирующей функции эндотелия и недостаточного образования NO_x , нами исследовано участие уровня экспрессии и функциональной активности eNOS. Другой причиной дефицита L-аргинина является повышение уровня модифицированного производного L-аргинина – ADMA и его аналога – L-NAME. Наши данные показали, что ингибитор экспрессии eNOS вызывал активацию процесса ПОЛ и одновременно еще более выраженное снижение уровня NO_x (табл. 1). В противоположность этому результату L-аргинин показал способность повышать концентрацию NO при сатурнизме и одновременно обеспечивать снижение активности ПОЛ по данным содержания МДА (табл. 2). Адаптивная система в условиях снижения активности СРО под влиянием L-аргинина показала повышение активности СОД и положительную динамику в отношении каталазы и ЦП (табл. 2).

В регуляции уровня экспрессии и активности eNOS важную роль играют коферменты, которые теряют свое восстановленное состояние при окислительном стрессе, а также присутствие ингибитора экспрессии – eNOS, аналога ADMA – L-NAME. Для подтверждения этого предположения мы предприняли исследование экспрессии eNOS на фоне L-NAME при интоксикации ацетатом свинца. Данные показали, что при сатурнизме L-NAME ингибировал экспрессию eNOS на 23,9%, тогда как L-аргинин стимулировал этот показатель на 29,05%. Нормализуя окислительно-восстановительные реакции, L-аргинин одновременно увеличивал продукцию и содержание NO_x , способствуя при этом вазодилатации. Полученные нами данные свидетельствуют об участии L-NAME и L-аргинина в регуляции уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы. Результаты нашего исследования подтверждают, что активация iNOS в условиях окислительного стресса сопровождается снижением уровня экспрессии eNOS, ответственной за базисный уровень продукции NO_x как основного вазодилатора. Сам факт повышения уровня экспрессии eNOS под влиянием индуктора eNOS L-аргинина и снижение этого показателя на фоне модифицированного производного аминокислоты – L-NAME придает результатам приоритетный характер.

Таблица 1 – Влияние ингибитора экспрессии eNOS – L-NAME на характер изменений показателей окислительного стресса и липидного обмена при сатурнизме в эксперименте

Показатели	Единицы измерения	Контроль	Ацетат свинца	Интактные + L-NAME	Ацетат свинца + L-NAME
МДА, эритроциты	нмоль/мл	4,74±0,16	6,32±0,015 ^a	4,82±0,043 ^б	6,59±0,03 ^{б,в}
МДА, корковое вещество	нмоль/мг белка	3,18±0,22	5,54±0,02 ^a	3,24±0,01 ^б	5,67±0,02 ^{б,в}
МДА, мозговое вещество	нмоль /мг белка	4,25±0,059	5,33±0,009 ^a	4,55±0,042 ^б	5,48±0,015 ^{б,в}
МДА, гепатоцит	нмоль /мг белка	1,73±0,05	3,36±0,007 ^a	1,77±0,07 ^б	3,52±0,013 ^{б,в}
СОД	усл. ед.	88,05±0,07	54,94±0,081 ^a	82,1±1,67 ^б	51,97±0,318 ^{б,в}
Каталаза	мкат/л	225,56±29,09	382,36±0,313 ^a	285,6±4,63 ^б	395,41±3,01 ^{б,в}
ЦП	мг/л	339,14±6,59	432,29±1,14 ^a	360,2±1,15 ^б	448,6±3,18 ^{б,в}
NO	мкмоль	50,95±0,65	29,38±0,029 ^a	48,13±0,57 ^б	28,33±0,32 ^{б,в}
ОХС	ммоль/л	1,88±0,03	4,67±0,009 ^a	2,08±0,01 ^б	5,02±0,014 ^{б,в}
ХС ЛПНП	ммоль/л	1,09±0,01	4,15±0,02 ^a	1,11±0,01 ^б	4,54±0,005 ^{б,в}
ХС ЛПВП	ммоль/л	0,673±0,01	0,27±0,006 ^a	0,65±0,03 ^б	0,205±0,009 ^{б,в}
ТАГ	ммоль/л	0,246±0,011	0,55±0,009 ^a	0,25±0,01 ^б	0,61±0,007 ^{б,в}

Примечание: МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза; ЦП – церулоплазмин; NO – оксид азота; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТАГ – триацилглицериды; L-NAME – L-нитроаргинин метиловый эфир; а – $p < 0,001$ – достоверность ацетата свинца относительно контроля; б – $p < 0,001$ – достоверность ацетата свинца + L-NAME относительно интактных + L-NAME; в – $p < 0,001$ – достоверность ацетата свинца + L-NAME относительно контроля; вв – $p < 0,01$ – достоверность ацетата свинца + L-NAME относительно ацетата свинца.

Таблица 2 – Влияние индуктора экспрессии eNOS – L-аргинина на характер изменений показателей окислительного стресса и липидного обмена при сатурнизме в эксперименте

Показатели	Единицы измерения	Контроль	Ацетат свинца	Интактные + L-аргинин	Ацетат свинца + L-аргинин
МДА, эритроциты	нмоль/мл	4,74±0,16	6,32±0,015 ^a	4,18±0,10 ^б	6,05±0,1 ^{б,вв}
МДА, корковое вещество	нмоль /мг белка	3,18±0,22	5,54±0,02 ^a	2,8±0,05 ^б	5,26±0,005 ^{б,в}
МДА, мозговое вещество	нмоль /мг белка	4,25±0,059	5,33±0,009 ^a	3,9±0,06 ^б	5,19±0,009 ^{б,в}
МДА, гепатоцит	нмоль /мг белка	1,73±0,05	3,36±0,007 ^a	1,67±0,03 ^б	3,22±0,013 ^{б,в}
СОД	усл.ед.	88,05±0,07	54,94±0,081 ^a	88,8±1,37 ^б	57,18±0,38 ^{б,в}
Каталаза	мкат/л	225,56±29,09	382,36±0,313 ^a	221,72±2,97 ^б	370,17±3,12 ^{б,в}
ЦП	мг/л	339,14±6,59	432,29±1,14 ^a	336,4±6,39 ^б	416,3±3,71 ^{б,в}
NO	мкмоль	50,95±0,65	29,38±0,029 ^a	53,25±0,08 ^б	32,07±0,29 ^{б,в}
ОХС	ммоль/л	1,88±0,03	4,67±0,009 ^a	1,84±0,02 ^б	4,32±0,009 ^{б,в}
ХС ЛПНП	ммоль/л	1,09±0,01	4,15±0,02 ^a	1,03±0,03 ^б	3,77±0,015 ^{б,в}
ХС ЛПВП	ммоль/л	0,673±0,01	0,27±0,006 ^a	0,69±0,03 ^б	0,39±0,011 ^{б,в}
ТАГ	ммоль/л	0,246±0,011	0,55±0,009 ^a	0,23±0,03 ^б	0,49±0,007 ^{б,в}

Примечание: МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза; ЦП – церулоплазмин; NO – оксид азота; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТАГ – триацилглицериды; L-NAME – L-нитроаргинин метиловый эфир; а – $p < 0,001$ – достоверность ацетата свинца относительно контроля; б – $p < 0,001$ – достоверность ацетата свинца + L-аргинин относительно интактных + L-аргинин; в – $p < 0,001$ – достоверность ацетата свинца + L-аргинин относительно контроля; вв – $p < 0,01$ – достоверность ацетата свинца + L-аргинин относительно ацетата свинца.

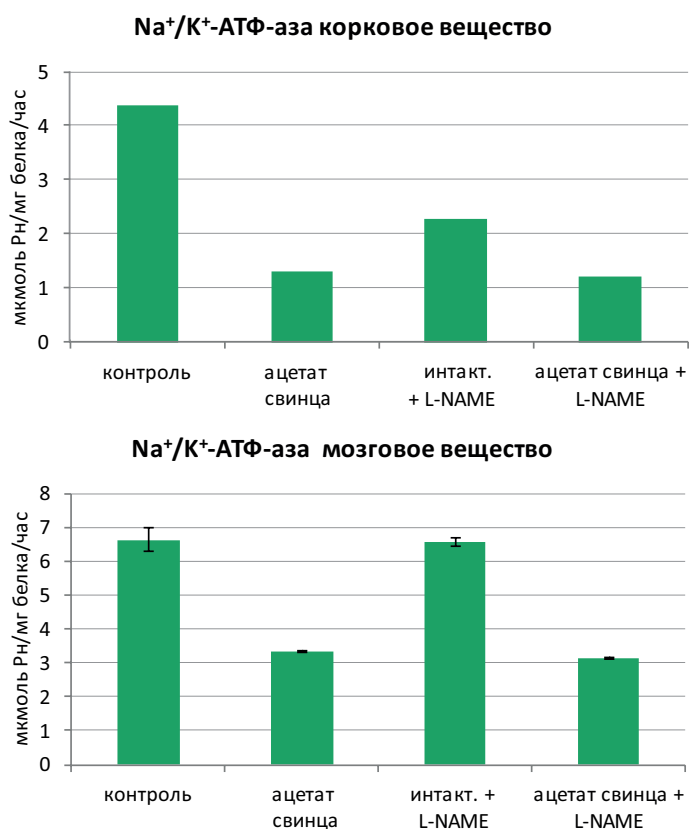


Рисунок 1 – Динамика изменений активности Na⁺/K⁺-АТФ-азы при сатурнизме и влияние ингибитора экспрессии eNOS – L-NAME

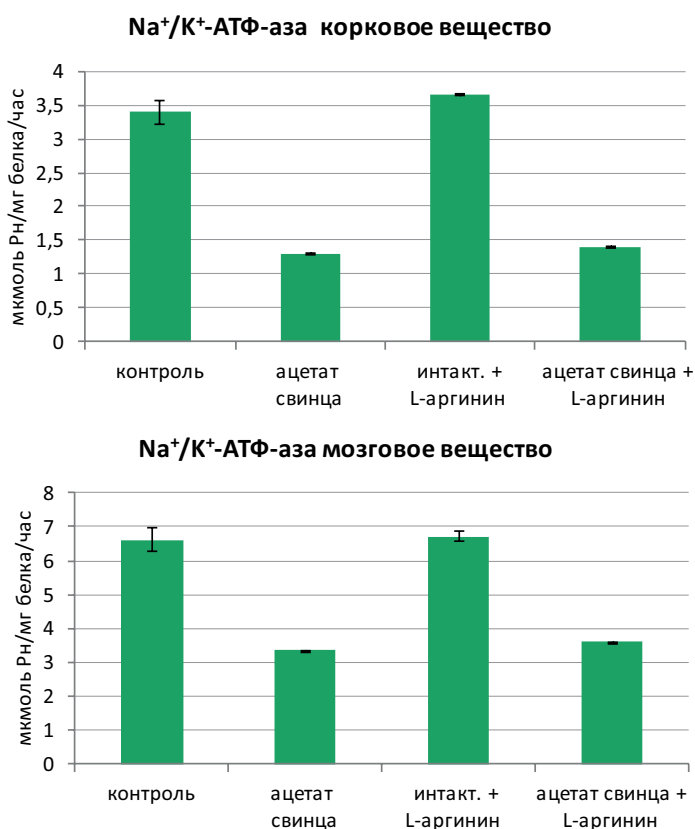


Рисунок 2 – Динамика изменений активности Na⁺/K⁺-АТФ-азы при сатурнизме и влияние индуктора экспрессии eNOS – L-аргинина

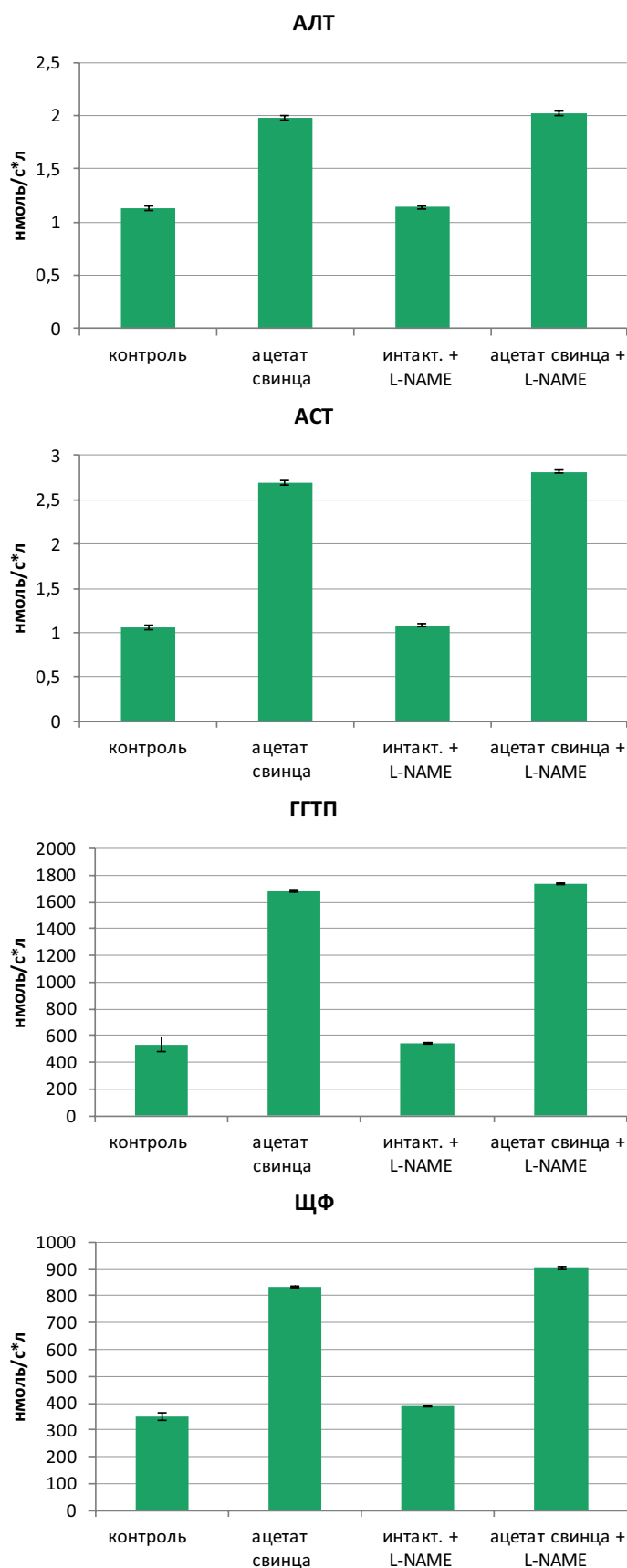


Рисунок 3 – Данные изменений активности органо-специфических ферментов под влиянием ингибитора экспрессии eNOS – L-NAME

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза.

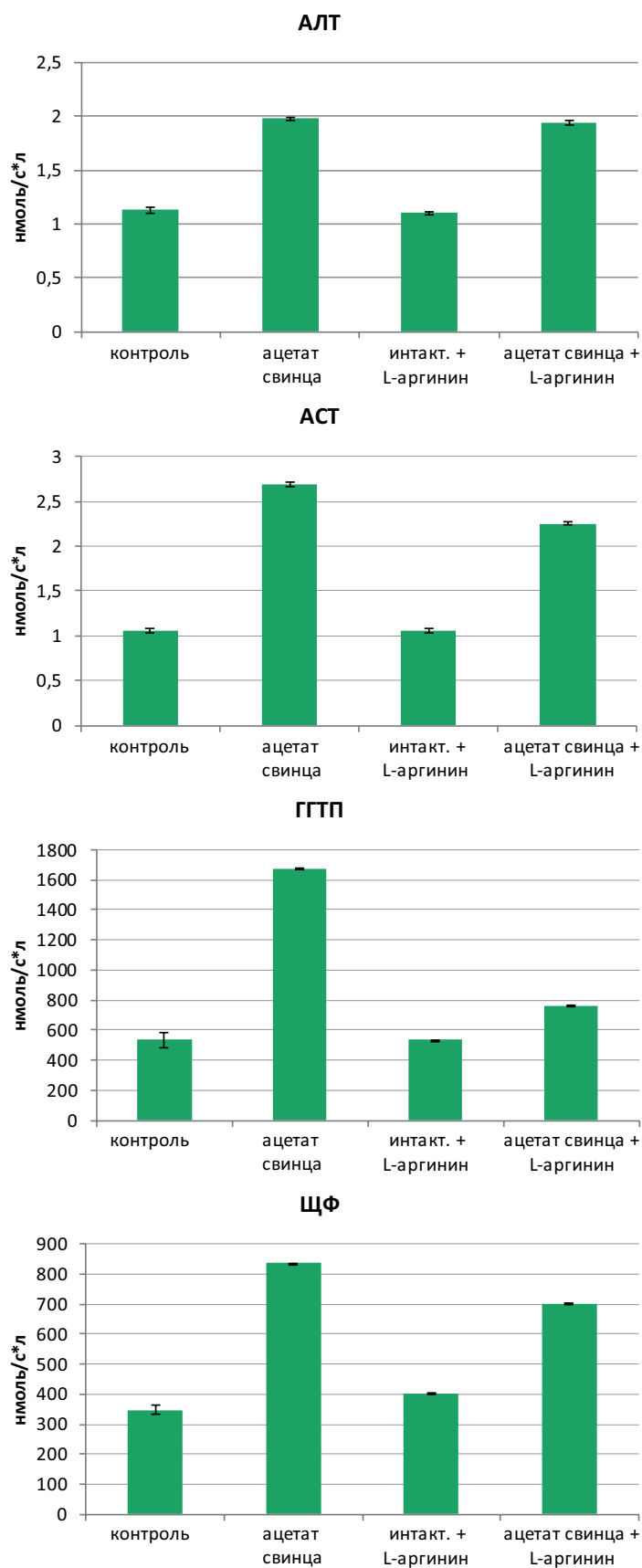


Рисунок 4 – Данные изменений активности органо-специфических ферментов под влиянием индуктора экспрессии eNOS – L-аргинина

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза.

Сопутствующую роль может играть нарушение биодоступности L-аргинина к NO-синтазе вследствие неадекватности транспортного механизма для аминокислоты. В этом плане свое участие в нарушении доступности субстрата L-аргинина может вносить изменение обмена холестерина – гиперхолестеринемия и гипер- β -липопротеинемия. Наши данные при свинцовой интоксикации показали увеличение содержания в сыворотке крови ОХС, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП (табл. 1, 2). Более того, результаты показали, что в условиях окислительного стресса происходит окислительная модификация ЛПНП, причем не только с липидным компонентом, но и с белком β -аполипопротеином – apo B₁₀₀. Нарушается афинность β -глобулина к рецепторам ЛПНП, снижение их поглощения клетками тканей и повышение содержание ХС в плазме крови. Такие изменения в метаболизме ХС приводят к взаимодействию липопротеидов с рецепторами «мусорщиками» фагоцитов и их поглощению. Липиды в эндотелии сосудов накапливаются, образуются «пенистые» клетки – факторы риска атерогенеза. В этих условиях изменяется структура эндотелия сосудистой стенки, что приводит к нарушению доступности L-аргинина для NO-синтазы и снижению продукции NO_x как основного вазодилатора. Дефицит NO_x сопровождается гемодинамическими изменениями, в частности в нефроне. Нарушение адекватного взаимодействия между сосудистым тонусом приносящей и выносящей артериол клубочка почек вызывает изменение их функционального состояния.

Анализ полученных данных выявил снижение СКФ на 17,09% при свинцовой интоксикации. Вместе с тем имело место увеличение диуреза, вследствие достоверного снижения канальцевой реабсорбции воды и натрия. Расчеты этих показателей выявили, что уровни канальцевой реабсорбции воды и натрия значительно уменьшаются сравнительно с контролем, соответственно, на 0,26% и 3,01%.

Для определения причинно-следственной связи нарушения обмена натрия в нефроне и снижения уровня канальцевой реабсорбции иона определяли активность фермента АТФ-азы, активируемой натрием и калием в гомогенатах коркового и мозгового вещества почечной ткани. Данные показали угнетение активности Na⁺/K⁺-АТФ-азы в обоих слоях почек при свинцовой интоксикации, а также еще более значительное изменение данных фермента при ее комбинации с L-NAME (Рис. 1). Конформационные изменения молекулы фермента в результате процесса ПОЛ, изменяющего молекулярную структуру фосфолипидов клеток почечных канальцев, сопровождались снижением активности АТФ-азы (Рис. 1). Нарушение фосфолипидной структуры клеточных мембран подтверждается и данными литературы [16, 28].

Показателями повреждения гепатоцитов при свинцовой интоксикации на фоне L-NAME были данные, свидетельствующие о повышении в них содержания МДА, снижении функции Na⁺/K⁺-АТФ-азы, а также достоверные изменения уровня активности ферментов плазмы крови: АЛТ, АСТ, ГГТП и щелочной фосфатазы (Рис. 1, 3). В противоположность этим данным введение L-аргинина экспериментальным животным вызвало угнетение СРО в клетках почечной и печеночной тканей, восстановление фосфолипидной структуры клеточных мембран органов и повышение в них активности Na⁺/K⁺-АТФ-азы (Рис. 2). В плазме крови под влиянием L-аргинина данные показали снижение уровня активности органоспецифических ферментов: АЛТ, АСТ, ГГТП и щелочной фосфатазы (Рис. 4).

Следовательно, биохимическими маркерами гидрофильности мембраны гепатоцитов и повышенной проницаемости является уровень активности органоспецифических ферментов плазмы крови, модуляция активности Na⁺/K⁺-АТФ-азы в клетках печени.

Обсуждая эти результаты при свинцовой интоксикации, было отмечено, что липопероксидация способствует дефициту NO_x из-за более низкого уровня экспрессии eNOS. Эти биохимические изменения приводят к нарушению функции эндотелия и микроциркуляции, а также нефропатии и гепатопатии. Сопоставляя эти биохимические данные с литературными сведениями, отмечена активация митоген-активируемой протеинкиназы, запускающей определенную последовательность реакций образования провоспалительных белков, повышение тонуса сосудов и кровяного давления [29].

Вспомогательную роль в нарушении биодоступности L-аргинина для eNOS вносят изменения обмена холестерина. Изменения в обмене холестерина сопровождались развитием предатерогенных изменений в эндотелии сосудов и являлись препятствием для доступности L-аргинина к eNOS, что подтверждается и данными литературы [30].

Микроциркуляторные гемодинамические нарушения в нефроне привели к функциональным изменениям в почках, а также в печени. Действительно, на фоне метаболических изменений развивались функциональные нарушения, как в нефронах, так и в гепатоцитах, включающие показатели основных процессов мочеобразования, снижение активности мембранного фермента Na⁺/K⁺-АТФ-азы, нарушение обмена холестерина в печени и повышение активности органоспецифических ферментов в крови. Регуляторную роль в этих механизмах выполняли фармакологические вещества: аминокислота L-аргинин и его модифицированное производное – L-NAME. Таким образом, полученные в исследовании

данные при свинцовой интоксикации об изменениях в системе ПОЛ – АОС, NO-продуцирующей функции эндотелия, включая уровень экспрессии eNOS, а также нарушения функции почек и печени в одном исследовании, являются приоритетными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлена прямая корреляционная связь между дозой вводимого ацетата свинца, содержанием металла в плазме крови и активностью липопероксидации в гемолизате эритроцитов. Отмечается активация ПОЛ и в гомогенатах коркового и мозгового слоев почечной ткани, а также в печени, о чем свидетельствует повышение концентрации вторичного продукта липопероксидации – МДА. Ответственным за развитие окислительного стресса является снижение активности АОС – СОД. Между показателями, характеризующими дозу ацетата свинца, его содержанием в крови, органах и интенсивностью ПОЛ существует прямая положительная корреляционная связь. Окислительный стресс сопровождается снижением содержания NO_x в плазме крови. Поскольку основным продуцентом NO является eNOS, мы исследовали влияние регуляторов уровня экспрессии NO-синтазы: ингибитора L-NAME и индуктора L-аргинина. Данные подтвердили участие ингибитора NO-синтазы – L-NAME, на фоне которого усиливается ПОЛ, снижается содержание NO_x и уровень экспрессии

eNOS. В противоположность этому L-аргинин способствовал повышению содержания NO_x , ингибированию интенсивности СРО и повышению уровня экспрессии eNOS. В механизме сниженного уровня NO_x играет роль и нарушение доступности L-аргинина для NO-синтазы вследствие изменения обмена холестерина – гиперхолестеринемии и гипер- β -липопротеинемии. Развиваются предатерогенные структурные изменения в эндотелии сосудов, которые участвуют в понижении доступности L-аргинина для eNOS. Окислительный стресс вызывает снижение уровня NO_x и изменение функционального состояния почек: полиурию, натрийурез, снижение уровня канальцевой реабсорбции воды, натрия и активности Na^+/K^+ -АТФ-азы. Одновременно происходит активация ПОЛ в гепатоцитах, повышение проницаемости клеточной мембраны, уровня активности органоспецифических ферментов в сыворотке крови. L-аргинин вызывал повышение уровня NO_x , увеличение микроциркуляторной гемодинамики и активности Na^+/K^+ -АТФ-азы в тканях почек и печени. Важно отметить однонаправленность изменений процесса ПОЛ в эритроцитах, в клетках почечной, печеночной тканей, что является основанием для рекомендаций к использованию в клинических условиях определения активности СРО в эритроцитах для оценки нарушений функции внутренних органов при свинцовом отравлении.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.Г. Дзугкоев – идея, планирование и руководство исследованием, написание статьи;
Ф.С. Дзугкоева, О.И. Маргиева – участие в разработке дизайна исследования, поиск и анализ информации, анализ и интерпретация полученных данных, оформление финального варианта статьи;
И.В. Можеева, О.И. Маргиева, А.Е. Хубулова – моделирование патологии, проведение биохимических исследований, проведение расчетов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 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. – Vol. 120. – P. 404–420. DOI:10.1016/j.envint.2018.08.013
2. Levin S.M., Goldberg M. Clinical evaluation and management of lead-exposed construction workers // *Am. J. Ind. Med.* – 2000. – Vol. 37. – P. 23–43. DOI:10.1002/(sici)1097-0274(200001)37:1<23::aid-ajim4>3.0.co;2-u
3. 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. – Vol. 48, No. 5. – P. 375–386. DOI:10.1080/10408444.2018.1429387
4. Ericson B., Gabelaia L., Keith J., Kashibadze T., Beraia N., Sturua L., Kazzi Z. Elevated Levels of Lead (Pb) Identified in Georgian Spices // *Ann. Glob. Health.* – 2020. – Vol. 86, No. 1. – Art. ID: 124. DOI:10.5334/aogh.3044
5. 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. – Vol. 38, No. 9. – P. 1031–1059. DOI:10.1177/0960327119851253
6. Obeng-Gyasi E. Sources of lead exposure in various countries // *Rev. Environ. Health.* – 2019. – Vol. 34, No. 1. – P. 25–34. DOI: 10.1515/reveh-2018-0037
7. Wronska-Nofer T., Pisarska A., Trzcinka-Ochocka M., Halatek T., Stetkiewicz J., Braziewicz J., Nofer J.R., Wasowicz W. Scintigraphic assessment of renal function in steel plant workers occupationally exposed to lead // *J. Occup. Health.* – 2015. – Vol. 57, No. 2. – P. 91–99. DOI:10.1539/joh.14-0115-OA
8. Alwaleedi S.A. Haemato-biochemical changes induced by lead intoxication in male and female albino mice // *Int. J. Recent Sci. Res.* – 2015. – Vol. 6, Issue 5. – P. 3999–4004.

9. López-Vanegas N.C., Hernández G., Maldonado-Vega M., Calderón-Salinas J.V. Leukocyte apoptosis, TNF- α concentration and oxidative damage in lead-exposed workers // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 391. – Art. ID: 114901. DOI:10.1016/j.taap.2020.114901
10. Omobowale T.O., Oyagbemi A.A., Akinrinde A.S., Saba A.B., Daramola O.T., Ogunpolu B.S., Olopade J.O. Failure of recovery from lead induced hepatotoxicity and disruption of erythrocyte antioxidant defence system in Wistar rats // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 37, No. 3. – P. 1202–1211. DOI:10.1016/j.etap.2014.03.002
11. Nakhaee S., Amirabadizadeh A., Brent J., Mehrpour O. Impact of chronic lead exposure on liver and kidney function and haematologic parameters // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2019. – Vol. 124, No. 5. – P. 621–628. DOI:10.1111/bcpt.13179
12. Wang H., Huang P., Zhang R., Feng X., Tang Q., Liu S., Wen F., Zeng L., Liu Y., Wang T., Ma L. Effect of lead exposure from electronic waste on haemoglobin synthesis in children // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* – 2021. – Vol. 94, No. 5. – P. 911–918. DOI:10.1007/s00420-020-01619-1
13. Соседова Л.М., Вокина В.А., Капустина Е.А. Фетальное программирование в формировании когнитивных нарушений при моделировании свинцовой интоксикации белых крыс // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2018. – Т. 166, № 11. – С. 559–564.
14. Obeng-Gyasi E., Armijos R.X., Weigel M.M., Filippelli G.M., Sayegh M.A. Cardiovascular-related outcomes in U.S. adults exposed to lead // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2018. – Vol. 15, No. 4. – Art. ID: 759. DOI: 10.3390/ijerph15040759
15. Tejero J., Shiva S., Gladwin M.T. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation // *Physiol Rev.* – 2019. – Vol. 99, No. 1. – P. 311–379. DOI: 10.1152/physrev.00036.2017
16. Yücebیلgiç G., Bilgin R., Tamer L., Tükel S. Effects of lead on Na(+)-K(+) ATPase and Ca(2+) ATPase activities and lipid peroxidation in blood of workers // *Int. J. Toxicol.* – 2003. – Vol. 22, No. 2. – P. 95–97. DOI:10.1080/10915810305096
17. Satarug S., C. Gobe G., A. Vesey D., Phelps K.R. Cadmium and Lead Exposure, Nephrotoxicity, and Mortality // *Toxics.* – 2020. – Vol. 8, No. 4. – Art. ID: 86. DOI: 10.3390/toxics8040086
18. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides // *Lipids.* – 2006. – Vol. 15. – P. 137–140. DOI:10.1007/BF02540959
19. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // *Лабораторное дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19.
20. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // *Вопросы медицинской химии.* – 1999. – № 3. – С. 263–272.
21. Афашагова М.М., Маржохова М.Ю., Ахохова А.В. Содержание церулоплазмينا в крови больных рожистым воспалением // *Фундаментальные исследования.* – 2005. – № 5. – С. 103–104.
22. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2005. – № 6. – С. 15–18.
23. Наточин Ю.В., Кутина А.В. Новый подход к интегративной функциональной характеристике почек при разных типах диуреза // *Нефрология.* – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 19–23. DOI:10.24884/1561-6274-2009-13-3-19-23
24. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, No. 1. – P. 265–275.
25. Zhang G., Han S., Wang L., Yao Y., Chen K., Chen S. A Ternary Synergistic eNOS Gene Delivery System Based on Calcium Ion and L-Arginine for Accelerating Angiogenesis by Maximizing NO Production // *Int J Nanomedicine.* – 2022. – Vol. 2, No.17. – P. 1987–2000. DOI:10.2147/IJN.S363168
26. Fan M., Gao X., Li L., Ren Z., Lui L.M.W., McIntyre R.S., Teopiz K.M., Deng P., Cao B. The Association Between Concentrations of Arginine, Ornithine, Citrulline and Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis // *Front Psychiatry.* – 2021. – Vol. 12. – Art. ID: 686973. DOI:10.3389/fpsy.2021.686973
27. Koo B.H., Lee J., Jin Y., Lim H.K., Ryoo S. Arginase inhibition by rhaponticin increases L-arginine concentration that contributes to Ca²⁺-dependent eNOS activation // *BMB Rep.* – 2021. – Vol. 54, No. 10. – P. 516–521. DOI:10.5483/BMBRep.2021.54.10.053
28. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Можеева И.В., Маргиева О.И. Анализ изменений окислительно-восстановительных реакций при интоксикации хлоридом никеля и ингибитором NO-синтазы // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2021. – № 4. – С. 422–424. DOI:10.14300/mnnc.2021.16102
29. Тарасова О.С., Гайнуллина Д.К. Rho-киназа как ключевой участник регуляции тонуса сосудов в норме и при сосудистых расстройствах // *Артериальная гипертензия.* – 2017. – Т. 23, № 5. – С. 383–394. DOI:10.18705/1607-419X-2017-23-5-383-394
30. Jamwal S., Sharma S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders // *Inflamm. Res.* – 2018. – Vol. 67, No. 5. – P. 391–405. DOI:10.1007/s00011-018-1129-8

АВТОРЫ

Дзугкоев Сергей Гаврилович – доктор медицинских наук, заведующий отделом физиологических и биохимических механизмов патологии ИБМИ ВНЦ РАН. ORCID ID: 0000-0002-0597-6104. E-mail: patbiochem@mail.ru

Дзугкоева Фира Соломоновна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ИБМИ ВНЦ РАН. ORCID ID: 0000-0002-4208-8157. E-mail: firadzugkoeva@mail.ru

Маргиева Ольга Ивановна – младший научный

сотрудник лаборатории патофизиологии ИБМИ ВНЦ РАН. ORCID ID: 0000-0002-3557-0586. E-mail: margievaolga@mail.ru

Хубулова Анна Елизбаровна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии ИБМИ ВНЦ РАН. ORCID ID: 0000-0001-7955-779X. E-mail: kvizia@mail.ru

Можеева Ирина Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ИБМИ ВНЦ РАН. ORCID ID: 0000-0003-3507-9356. E-mail: ledmin@mail.ru