

# ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-7-36-40

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СВИНЦОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

С. Г. Дзугкоев, Ф. С. Дзугкоева\*, О. И. Маргиева, И. В. Можаяева<sup>1</sup>

Хроническая интоксикация свинцом у крыс линии Вистар вызывает развитие окислительного стресса, сопровождающегося снижением содержания в сыворотке крови основного вазодилатора —  $\text{NO}_x$  и активацией перекисного окисления липидов в клетках внутренних органов. Применение L-аргинина и коэнзима  $\text{Q}_{10}$  вызывает ингибирование перекисного окисления липидов в крови и в клетках почек, печени и миокарда на 3,6 – 30,4 % ( $p \leq 0,001$ ) и возрастание уровня  $\text{NO}_x$  в сыворотке крови на 8,9 – 62,1 % ( $p \leq 0,001$ ). Сочетанное применение коэнзима  $\text{Q}_{10}$  и L-аргинина вызывало более значительный эффект, в среднем на 14,8 %,  $p \leq 0,001$ , кроме того, применение этих веществ сопровождалось повышением активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы в тканях внутренних органов на 50,3 %, ( $p \leq 0,001$ ) и одновременно снижением уровня аланин- и аспартат-аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы в сыворотке крови на 34,3 – 63,3 % ( $p \leq 0,001$ ). Таким образом, L-аргинин и коэнзим  $\text{Q}_{10}$  являются факторами, корректирующими метаболические и функциональные нарушения при интоксикации свинцом в эксперименте.

**Ключевые слова:** ацетат свинца; свободно-радикальное окисление; антиоксидантная система; L-аргинин; коэнзим  $\text{Q}_{10}$ ; дисфункция эндотелия; крысы.

## ВВЕДЕНИЕ

Свинец относится к группе наиболее токсичных металлов и включен ВОЗ в список приоритетных экологических загрязнителей. Изучение механизмов негативного влияния экотоксических факторов, включая тяжелые металлы, на организм человека является актуальной проблемой. Для свинца и его соединений характерна кумуляция в клетках внутренних органов [8]. Даже в низких концентрациях этот металл проявляет свое негативное действие. При интоксикации ацетатом свинца поражаются практически все системы организма [7]. Важную роль играет длительность контакта со свинцом и количество кумулированного вещества, способного вызвать функциональные и метаболические нарушения [6, 11]. При контакте человека с ионами свинца развивается анемия и гипоксия клеток тканей. Картина усугубляется переменной валентностью самого свинца и иницированием образования активных радикалов кислорода (АФК), в частности, перекиси водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), супероксид анион-радикала

( $\text{O}_2^-$ ), радикала гидроксила ( $\text{OH}^-$ ), индуцирующие развитие окислительного стресса [9, 10].

Активация свободно-радикальных реакций в липидной фазе мембран клеток вызывает нарушение их проницаемости, деформацию мембранного липопротеинового комплекса, снижение активности мембранных энзимов. Данные литературы свидетельствуют о нарушении функциональной активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы эритроцитов под влиянием свинца. Все вышеизложенное является патогенетическим обоснованием коррекции свинцовой интоксикации с использованием антиоксидантов и регуляторов метаболизма оксида азота (NO). По данным литературы, препаратом выбора является коэнзим  $\text{Q}_{10}$  — как основной клеточный антиоксидант, защищающий фосфолипиды клеточных мембран от радикалов кислорода [1]. Для устранения негативных проявлений свинцовой интоксикации применяли индуктор экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и одновременно субстрат синтеза  $\text{NO}_x$  — L-аргинин и его сочетание с коэнзимом  $\text{Q}_{10}$ .

Цель работы — изучение влияния коэнзима  $\text{Q}_{10}$  и L-аргинина на метаболические и функциональные показатели при экспериментальной свинцовой интоксикации.

<sup>1</sup> Институт биомедицинских исследований — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра “Владикавказский научный центр Российской академии наук”, Россия, 362025, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 47.

\* e-mail: patbiochem@mail.ru

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 100 крысах-самцах линии Вистар (10 – 14 мес), массой 200 – 260 г (питомник ИБМИ ВНИЦ РАН, г. Владикавказ). Крысам были созданы стандартные условия содержания, включая рацион питания, доступность к воде и естественное освещение. Моделировали свинцовую интоксикацию ежедневным однократным подкожным введением ацетата свинца (5 мг/кг) в течение 30 дней. По окончании свинцовой интоксикации забирали образцы крови и внутренних органов (почек, печени, сердца) для анализа. Применение фармакологических веществ (ФВ) начинали по окончании интоксикации, и оно соответствовало дизайну исследования. Дизайн исследований: 1 (контрольная) группа — интактные крысы ( $n = 20$ ), 2 группа с интоксикацией, вызванной раствором ацетата свинца в дозе 5 мг/кг, подкожно ( $n = 20$ ), 3 группа — введение L-аргинина (10 мг/кг) крысам по окончании интоксикации ( $n = 20$ ), 4 группа — введение коэнзима Q<sub>10</sub> (25 мг/кг) по окончании свинцовой интоксикации ( $n = 20$ ), 5 группа — сочетанное применение L-аргинина и коэнзима Q<sub>10</sub> подкожно крысам по окончании свинцовой интоксикации в течение 30 дней ( $n = 20$ ). Дозы ФВ согласуются с данными литературы [3, 4].

Животных брали в опыт по прошествии 1 мес свинцовой интоксикации и введения ФВ. В целях соблюдения гуманного отношения к экспериментальным животным операцию по забору крови и образцов органов

производили на фоне рауш-наркоза. Постановку эксперимента проводили в соответствии с Международными требованиями для проведения работ с использованием экспериментальных животных.

Эффективность моделирования и развитие интоксикационного синдрома оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах, ткани почек, а также в кардиомиоцитах и гепатоцитах. Определяли активность ферментов: супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах, каталазы и концентрацию церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке крови. Для получения данных использовали стандартные методы [2] и определение функциональной активности Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФазы в корковом и мозговом слоях почек, в клетках печени и миокарда. Одновременно определяли активность ферментов: аланин- и аспартат-аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Содержание в плазме крови суммарных метаболитов оксида азота (NO<sub>x</sub>) исследовали модифицированным методом В. А. Метельской [5]. Для проведения анализа уровня экспрессии eNOS методом Вестерн-блота эндотелий аорты крыс перетирали с жидким азотом, переносили в микроцентрифужную пробирку, трижды промывали фосфатным буфером при pH 7,4 и осадок после центрифугирования (10 мин при 1000g) собирали в 100 мкл лизирующего буфера. Для оценки экспрессии eNOS проводили сравнительный анализ с контрольными белками-метчиками и представляли в условных единицах как отношение интенсивности полосы X к

Таблица 1. Влияние L-аргинина, коэнзима Q<sub>10</sub> и их сочетания на показатели ПОЛ — АОС и содержание NO<sub>x</sub> при свинцовой интоксикации в эксперименте ( $M \pm m$ )

Показатели	Контроль	Свинцовая интоксикация	Свинцовая интоксикация + L-аргинин	Свинцовая интоксикация + Q <sub>10</sub>	Свинцовая интоксикация + Q <sub>10</sub> + L-аргинин
МДА (эритроциты), нмоль/мл	4,74 ± 0,02	6,32 ± 0,01 <sup>a</sup>	6,06 ± 0,01 <sup>b</sup>	5,14 ± 0,01 <sup>b</sup>	4,88 ± 0,07 <sup>г</sup>
МДА — почки (корковое вещество), нмоль/мг белка	3,15 ± 0,09	5,54 ± 0,04 <sup>a</sup>	5,26 ± 0,01 <sup>b</sup>	4,52 ± 0,01 <sup>b</sup>	4,36 ± 0,01 <sup>г</sup>
МДА — почки (мозговое вещество), нмоль/мг белка	4,25 ± 0,06	5,33 ± 0,03 <sup>a</sup>	5,19 ± 0,01 <sup>b</sup>	3,71 ± 0,01 <sup>b</sup>	3,01 ± 0,01 <sup>г</sup>
МДА (кардиомиоциты), нмоль/мг белка	2,42 ± 0,04	4,31 ± 0,01 <sup>a</sup>	4,18 ± 0,02 <sup>b</sup>	3,30 ± 0,01 <sup>b</sup>	2,98 ± 0,03 <sup>г</sup>
МДА (гепатоциты), нмоль/мг белка	1,73 ± 0,05	3,36 ± 0,01 <sup>a</sup>	3,22 ± 0,02 <sup>b</sup>	2,31 ± 0,01 <sup>b</sup>	2,02 ± 0,01 <sup>г</sup>
СОД (эритроциты), усл. ед.	88,05 ± 0,07	54,94 ± 0,08 <sup>a</sup>	57,18 ± 0,38 <sup>b</sup>	74,17 ± 0,12 <sup>b</sup>	84,43 ± 0,22 <sup>г</sup>
Каталаза (сыворотка крови), мкат/л	225,56 ± 5,51	382,36 ± 3,1 <sup>a</sup>	370,17 ± 3,13 <sup>b</sup>	280,71 ± 2,37 <sup>b</sup>	252,44 ± 2,49 <sup>г</sup>
ЦП (сыворотка крови), мг/л	339,14 ± 6,59	432,29 ± 1,14 <sup>a</sup>	416,3 ± 3,71 <sup>b</sup>	374,58 ± 0,36 <sup>b</sup>	355,66 ± 2,33 <sup>г</sup>
NO <sub>x</sub> (сыворотка крови), мкМ	50,95 ± 0,65	29,38 ± 0,03 <sup>a</sup>	32,08 ± 0,29 <sup>b</sup>	43,43 ± 0,03 <sup>b</sup>	47,64 ± 0,32 <sup>г</sup>

Примечание:

МДА — малоновый диальдегид, СОД — супероксиддисмутазы, ЦП — церулоплазмин, NO — оксид азота.

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  — достоверность относительно контроля;

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ ; <sup>b66</sup>  $p < 0,01$  — достоверность ацетата свинца + L-аргинин относительно ацетата свинца;

<sup>в</sup>  $p < 0,001$  — достоверность ацетата свинца + Q<sub>10</sub> относительно ацетата свинца;

<sup>г</sup>  $p < 0,001$  — достоверность ацетата свинца + Q<sub>10</sub> + L-аргинин относительно ацетата свинца.

интенсивности полосы, принятой за контроль, на каждой пленке. Исследование уровня экспрессии eNOS производили на базе биохимической лаборатории ФГБУ «НИИЦ ТПМ» Минздрава РФ. Свинцовую интоксикацию оценивали по концентрации свинца в плазме крови и моче животных, которую определяли на масс-спектрофотометре ICH-VSHP 4500 Hewlett Packard.

Использовали метод вариационной статистики для оценки результатов, вычисляли среднее арифметическое и отклонение от среднего значения ( $M \pm m$ ) с оценкой достоверности данных при  $p < 0,05$  по критерию Стьюдента, а также расчетом коэффициента корреляции. Все полученные результаты обрабатывались статистически по программе статанализа for Windows Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Интоксикация крыс ацетатом свинца характеризуется его присутствием в крови и моче, причем между дозой вводимого тяжелого металла и его содержанием в соответствующих биологических средах (кровь, моча) выявлена прямая корреляционная связь ( $r = +0,69$ ;  $r = +0,72$ ). Анализируя полученные данные о состоянии системы перекисное окисление липидов (ПОЛ) — антиоксидантная система (АОС), следует отметить активацию свободно-радикального окисления (СРО). При этом повышается активность ПОЛ и концентрация МДА в эритроцитах, в клетках внутренних

органов: почках, печени и сердце. Данные о состоянии АОС свидетельствуют об ингибировании СОД и возрастании активности каталазы и концентрации ЦП (табл. 1). Данные показали, что каталаза оказалась более защищенной от действия свободных радикалов, в отличие от СОД. Возможно, играют роль особенности ее молекулярной структуры, которая характеризуется наличием 4 гемов и 4 НАДФ-Н (никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный), способных нейтрализовать АФК.

На фоне свинцовой интоксикации развивается системный окислительный стресс как результат образования АФК и снижения активности СОД. Свободно-радикальные реакции, протекающие в мембранах клеток, сопровождаются повышением их проницаемости. Об этом свидетельствуют данные изменения уровня в сыворотке крови АлАТ, АсАТ, ГГТП и экскреторного фермента — щелочной фосфатазы (табл. 1).

Другим показателем изменения липид-белковых взаимодействий в мембранах клеток является угнетение активности  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФ-азы в почках, печени и миокарде (табл. 2).

Окислительный стресс при свинцовой интоксикации сопровождается снижением концентрации в сыворотке крови  $\text{NO}_x$  (табл. 1). Анализ взаимосвязи между показателями МДА и  $\text{NO}_x$  обнаруживает отрицательную обратную корреляцию ( $r = -0,62$ ). Анализируя полученный результат о дефиците  $\text{NO}_x$  следует отметить нарушение взаимосвязи между факторами — L-аргини-

Таблица 2. Влияние коэнзима  $\text{Q}_{10}$  и L-аргинина на активность ферментов клеток внутренних органов и в сыворотке крови крыс при свинцовой интоксикации ( $M \pm m$ )

Показатели	Контроль	Свинцовая интоксикация	Свинцовая интоксикация + L-аргинин	Свинцовая интоксикация + $\text{Q}_{10}$	Свинцовая интоксикация + $\text{Q}_{10}$ + L-аргинин
$\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФ-аза (мкмольРн/мг белка/ч) почки – корковый слой	4,39 ± 0,18	1,31 ± 0,001 <sup>a</sup>	1,40 ± 0,01 <sup>b</sup>	2,614 ± 0,01 <sup>b</sup>	3,01 ± 0,02 <sup>г</sup>
$\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФ-аза (мкмольРн/мг белка/ч) почки – мозговой слой	6,62 ± 0,35	3,35 ± 0,01 <sup>a</sup>	3,58 ± 0,01 <sup>b</sup>	4,817 ± 0,12 <sup>b</sup>	5,47 ± 0,12 <sup>г</sup>
$\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФ-аза (мкмольРн/мг белка/ч) миокард	2,32 ± 0,08	0,74 ± 0,001 <sup>a</sup>	0,79 ± 0,01 <sup>b</sup>	1,07 ± 0,01 <sup>b</sup>	1,17 ± 0,06 <sup>г</sup>
$\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФ-аза (мкмольРн/мг белка/ч) печень	1,31 ± 0,04	0,36 ± 0,01 <sup>a</sup>	0,4 ± 0,001 <sup>b</sup>	0,89 ± 0,01 <sup>b</sup>	1,02 ± 0,01 <sup>г</sup>
АлАТ, мкмоль/с · л	1,13 ± 0,02	1,98 ± 0,02 <sup>a</sup>	1,74 ± 0,02 <sup>b</sup>	1,46 ± 0,01 <sup>b</sup>	1,3 ± 0,02 <sup>г</sup>
АсАТ, мкмоль/с · л	1,06 ± 0,03	2,69 ± 0,03 <sup>a</sup>	2,52 ± 0,02 <sup>b</sup>	1,492 ± 0,02 <sup>b</sup>	1,16 ± 0,03 <sup>г</sup>
ГГТП, нмоль/с · л	535,78 ± 52,32	1678,1 ± 1,18 <sup>a</sup>	1616 ± 2,53 <sup>b</sup>	866,71 ± 1,08 <sup>b</sup>	606,28 ± 2,08 <sup>г</sup>
Щелочная фосфатаза, нмоль/с · л	348,05 ± 15,51	835,43 ± 2,64 <sup>a</sup>	764,2 ± 2,37 <sup>b</sup>	481 ± 1,18 <sup>b</sup>	403,85 ± 2,939 <sup>г</sup>

Примечание:

АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаргатаминотрансфераза, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  — достоверность относительно контроля;

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ ; <sup>666</sup>  $p < 0,01$  — достоверность ацетата свинца + L-аргинин относительно ацетата свинца;

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  — достоверность ацетата свинца +  $\text{Q}_{10}$  относительно ацетата свинца;

<sup>г</sup>  $p < 0,001$  — достоверность ацетата свинца +  $\text{Q}_{10}$  + L-аргинин относительно ацетата свинца.

нин — eNOS (эндотелиальная NO-синтаза) — NO<sub>x</sub>. Недостаток NO<sub>x</sub> сопровождается нарушением баланса между вазодилататорами и констрикторами в пользу последних и развитием дисфункции эндотелия.

Полученные данные являются основанием для применения ФВ, ингибирующих окислительный стресс и восстанавливающих обмен оксида азота, для коррекции выявленных нарушений. Мы выбрали коэнзим Q<sub>10</sub> и его сочетание с субстратом синтеза NO — L-аргинином. Восстановленный убихинон является единственным липидрастворимым антиоксидантом, постоянно синтезируемым в клетках животных и человека. Более того, будучи обязательным компонентом электротранспортной цепи (ЦПЭ), коэнзим Q<sub>10</sub> участвует в синтезе АТФ. L-Аргинин является индуктором экспрессии фермента eNOS и субстратом синтеза NO<sub>x</sub>.

ФВ вводили крысам в течение 30 дней после окончания 30-дневного применения ацетата свинца.

Введение крысам L-аргинина показало его способность повышать концентрацию NO на фоне подавления активности ПОЛ и снижения уровня вторичного продукта МДА.

Адаптивная система под влиянием L-аргинина активировалась, повысилась активность СОД и выявилась позитивная динамика активности каталазы и концентрации ЦП. Эти результаты показали способность L-аргинина ингибировать процесс ПОЛ и устранить дисбаланс в АОС. Введение L-аргинина также способствовало повышению экспрессии eNOS в эндотелии аорты с  $0,74 \pm 0,053$  ед. до  $1,05 \pm 0,087$  ед. ( $p < 0,001$ ), т.е. на 29,05 %, что привело к увеличению продукции NO<sub>x</sub> и устранению дисфункции эндотелия сосудов. Исследованиями нашей лаборатории установлено, что эффективным ингибитором СРО является восстановленная форма убихинона (коэнзим Q<sub>10</sub>), что и определило изучение его влияния и в условиях интоксикации свинцом.

Под влиянием коэнзима Q<sub>10</sub> произошло подавление интенсивности ПОЛ в эритроцитах, почках, печени и миокарде и возрастание активности АОС: СОД, обеспечивающей реакцию дисмутации супероксид анион-радикала с образованием пероксида, разрушающегося каталазой. Анализ взаимосвязи между интенсивностью ПОЛ и активностью СОД показал обратную корреляционную связь ( $r = -0,46$ ,  $p < 0,01$ ). Из полученных результатов следует положительное регулирующее влияние коэнзима Q<sub>10</sub> на состояние процессов ПОЛ и АОС клеток при интоксикационном синдроме (табл. 1). Ингибирование уровня окислительного стресса является условием восстановления активности тканевого дыхания и синтеза АТФ на фоне коэнзима Q<sub>10</sub>.

Коэнзим Q<sub>10</sub> в комплексе с L-аргинином оказал более выраженное позитивное действие на окислительно-восстановительные реакции и концентрацию основного вазодилататора — NO<sub>x</sub> (табл. 1).

Введение коэнзима Q<sub>10</sub> также вызвало возрастание функциональной активности Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФ-азы в корковом и мозговом слоях почечной ткани. Поскольку Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФ-аза является АТФ-зависимым ферментом, увеличение ее активности является результатом адекватности окисления в дыхательной цепи под влиянием коэнзима Q<sub>10</sub> и, соответственно, синтеза АТФ. Аналогичное стимулирование активности Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы выявлено в клетках миокарда и печени. Ингибирование активности СРР под влиянием коэнзима Q<sub>10</sub> способствовало восстановлению гидрофобности клеточных мембран внутренних органов, о чем свидетельствовали изменения данных, характеризующих уровень энзимов — АлАТ, АсАТ, ГГТП, щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Данные о положительном влиянии коэнзима Q<sub>10</sub> на концентрацию NO<sub>x</sub> в сыворотке крови при интоксикационном синдроме являются свидетельством вазодилаторной функции эндотелиоцитов. Сочетанное воздействие коэнзима Q<sub>10</sub> и L-аргинина оказалось более эффективным в регуляции NO<sub>x</sub> и микроциркуляции в сосудах почек, сердца и печени. Комбинация коэнзима Q<sub>10</sub> с L-аргинином способствовала более значительному повышению активности Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФ-азы в тканях внутренних органов и снижению уровня ферментов в сыворотке крови.

Биохимическими факторами повреждения клеток почечной, печеночной и миокардиальной тканей являются такие процессы, как ПОЛ и развитие окислительного стресса, нарушения липид-белковых взаимодействий, выражающиеся в снижении функциональной активности Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФ-азы и повышении уровня АлАТ, АсАТ, ГГТП, щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Применение коэнзима Q<sub>10</sub> и L-аргинина играет позитивную роль в регуляции системы ПОЛ — АОС, содержания основного вазодилататора — NO<sub>x</sub>, фосфолипидной структуры клеток основных жизненно важных органов: почек, миокарда, печени. Сочетание фармакологических факторов — коэнзима Q<sub>10</sub> и L-аргинина оказалось более эффективным в устранении метаболических и функциональных нарушений при экспериментальной интоксикации свинцом.

## ВЫВОДЫ

1. Введение крысам ацетата свинца (5 мг/кг ежедневно, однократно, подкожно в течение 30 дней) сопровождалось повышением концентрации МДА в эритроцитах, корковом и мозговом веществе почечной ткани, печени и миокарде на 25,4 – 94,2 %,  $p \leq 0,001$ . Окислительный стресс способствовал снижению концентрации NO<sub>x</sub> в крови на 42,3 %,  $p \leq 0,001$  нарушению микроциркуляции в сосудах внутренних органов, снижению активности Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФ-азы в почечной ткани, миокарде и печени в среднем на 61,2 %,  $p \leq 0,001$ , а также повышению содержания АлАТ, АсАТ, ГГТП, щелочной фосфатазы в сыворотке крови соответственно на 58,3 – 75,2 %,  $p \leq 0,001$ .

2. Введение L-аргинина (10 мг/кг) подкожно, однократно, в течение 30 дней вызвало снижение содержания МДА в эритроцитах и клетках почечной, миокардиальной и печеночной тканях в среднем на 3,6 %,  $p \leq 0,001$ ; а также повышение активности  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФ-азы в среднем на 8,95 %,  $p \leq 0,001$  и снижение активности АЛАТ, АсАТ, ГГТП, щелочной фосфатазы на 12,1 %,  $p \leq 0,001$ .

3. Коэнзим  $\text{Q}_{10}$ , вводимый после свинцовой интоксикации, подкожно в течение 30 дней в дозе 25 мг/кг, оказался более эффективным фармакологическим веществом: вызвал снижение концентрации МДА в эритроцитах и клетках внутренних органах на 24,3 %,  $p \leq 0,001$ . При этом активность  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы возросла в среднем на 43,8 %,  $p \leq 0,001$ , и снизился уровень ферментов сыворотки крови: АЛАТ, АсАТ, ГГТП, щелочной фосфатазы на 37,35 %,  $p \leq 0,001$ .

4. Комбинация коэнзима  $\text{Q}_{10}$  с L-аргинином более значительно ингибирует ПОЛ. Эффективность действия такого сочетанного применения по данным концентрации МДА в крови и клетках внутренних органах оказалась выше на 14,8 %,  $p \leq 0,001$  по сравнению с эффектами отдельно взятых фармакологических веществ. При этом активность  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФ-азы повысилась на 50,3 %,  $p \leq 0,001$ , и одновременно снизился в сыворотке крови уровень активности АЛАТ, АсАТ,

ГГТП, щелочной фосфатазы на 34,3 – 63,3 %,  $p \leq 0,001$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. О. А. Горошко, Л. М. Красных, В. Г. Кулес, В. Г. Зорина, *Ведомости Научного центра экспертизы средств мед. применения*, **9**(3), 146 – 152 (2019); doi: 10.30895/1991-2919-2019-9-3-146-152.
2. С. Г. Дзугкоев, И. В. Можяева, М. А. Отиев и др., *Астрах. мед. журнал*, **12**(1), 44 – 49 (2017).
3. С. Г. Дзугкоев, Ф. С. Дзугкоева, О. И. Маргиева, И. В. Можяева, *Соврем. пробл. науки и образования*, **3** (2020); URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29880>.
4. М. В. Корокин, М. В. Покровский, В. И. Кочкаров и др., *Научные ведомости*, **18**(161), Вып. 23, 251 – 253 (2013).
5. В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова, *Клин. и лаборат. диагностика*, **6**, 15 – 18 (2005).
6. S. A. Alwaleedi, *J. Recent Sci. Res.*, **6**(5), 3999 – 4004 (2015).
7. T. Barkaoui, S. Hamimed, H. Bellamine, et al., *J. Med. Food*, **23**(11), 1201 – 1215 (2020); doi: 10.1089/jmf.2019.0246.
8. M. Boskabady, N. Marefati, T. Farkhondeh, et al., *Environ Int.*, **120**, 404 – 420 (2018); doi: 10.1016/j.envint.2018.08.013.
9. E. Obeng-Gyasi, R. X. Armijos, M. M. Weigel, et al., *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **15**(4), 759 (2018); doi: 10.3390/ijerph15040759.
10. K. Sadeghniaat-Haghighi, M. Yousefian, O. Aminian, A. Najafi, *J. Sleep Sci.*, **1**(1), 18 – 22 (2016).
11. T. Wronska-Nofer, A. Pisarska, M. Trzcinka-Ochocka, et al., *Occup. Health*, **57**(2), 91 – 99 (2015); doi: 10.1539/joh.14-0115-OA.

Поступила 25.11.21

## PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF METABOLIC AND FUNCTIONAL DISTURBANCES CAUSED BY LEAD INTOXICATION IN EXPERIMENT

S. G. Dzugkoev<sup>1</sup>, F. S. Dzugkoeva<sup>1\*</sup>, O. I. Margieva<sup>1</sup>, and I. V. Mozhaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute for Biomedical Research, Branch of the Federal Scientific Center "Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences," ul. Pushkinskaya 47, Vladikavkaz, North Ossetia–Alania, 362025 Russia

\* e-mail: patbiochem@mail.ru

Chronic lead intoxication (saturnism) at a dose of 5 mg/kg body weight to Wistar rats leads to the development of oxidative stress accompanied by decrease in the content of  $\text{NO}_x$  as the main vasodilator in the blood serum and activation of lipid peroxidation (LPO) in the cells of internal organs. The use of L-arginine and coenzyme  $\text{Q}_{10}$  as pharmacological substances, individually and in combination, causes inhibition of the LPO process in the blood and in cells of the renal, hepatic and myocardial tissues, respectively, by 3.61, 24.63, 30.43, 23.77% ( $p \leq 0.001$ ) and increases the level of  $\text{NO}_x$  in the blood serum on the average by 8.92, 47.82, 62.15% ( $p \leq 0.001$ ). The combined use of coenzyme  $\text{Q}_{10}$  and L-arginine produced a more significant effect on the average by 14.83% ( $p \leq 0.001$ ). In addition, the use of drugs was accompanied by increase in the activity of  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase in the tissues of internal organs on the average by 50.32% ( $p \leq 0.001$ ) and at the same time by decrease in the level of ALT, AST, GGTP, and alkaline phosphatase in the blood serum, respectively, by 34.34, 56.88, 63.27, and 51.66% ( $p \leq 0.001$ ). Thus, L-arginine and coenzyme  $\text{Q}_{10}$  are factors that correct metabolic and functional disorders caused by saturnism in experiment.

**Keywords:** lead acetate; free-radical oxidation; antioxidant system; L-arginine; coenzyme  $\text{Q}_{10}$ ; endothelial dysfunction, rats.