

РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АФОБАЗОЛА И L-АРГИНИНА НА ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ И МЕТАБОЛИЗМ ОКСИДА АЗОТА ПРИ САТУРНИЗМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ У КРЫС

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

Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Владикавказ, e-mail: patbiochem@mail.ru

Аннотация. Исследование выполнялось с использованием препарата афобазол и его комбинации с L-аргинином для защиты живых систем от негативного влияния ацетата свинца. Цель исследования – изучение эффектов действия афобазола и его комплекса с регулятором экспрессии синтазы оксида азота – L-аминогуанидином на показатели про- и антиоксидантной систем, гомеостаз оксида азота, холестерин липопротеинов, ферменты плазмы крови, свидетельствующие о состоянии клеток внутренних органов при сатурнизме в эксперименте. Эксперименты велись на 60 крысах линии Wistar половозрелого возраста, массой 230–250 г. Токсическую модель вызывали парентеральным введением уксуснокислой соли свинца в дозе 5 мг/кг массы тела животного в течение 30 дней. На фоне созданной токсической модели производили инъекции афобазола, аминокислоты – амингуанидина и их сочетания соответственно в дозе 10 мг/кг и длительностью 30 дней. Полученные данные показали, что введение афобазола при свинцовой интоксикации оказывает антиоксидантное действие и ингибирует процесс перекисного окисления липидов: позитивно влияет на метаболизм монооксида азота и концентрацию его стабильных конечных метаболитов. Эти показатели статистически значимо возросли. Установлено уменьшение уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы как причины сниженной концентрации оксидантных стабильных метаболитов оксида азота в крови. Эффективность афобазола с L-аргинином оказалась более значительной в плане ингибирования липопероксидации, повышения концентрации конечных стабильных метаболитов оксида азота и нормализации метаболизма холестерина. Комплексная коррекция на фоне свинцовой интоксикации вызвала снижение содержания общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Метаболические изменения сопровождались повышением активности АТФ-азы, активируемой Na и K, в интерстиции почек и печени. Одновременно происходит снижение уровня органоспецифических ферментов и щелочной фосфатазы в плазме крови на фоне комплексной коррекции. Результаты свидетельствуют об антиоксидантных свойствах афобазола при свинцовой интоксикации, способности стимулировать метаболизм оксида азота, продукцию конечных стабильных метаболитов оксида азота и функциональное состояние фермента мембран – Na⁺/K⁺-АТФ-азы ренальной ткани и гепатоцита при понижении в плазме крови активности уровня специфических для органов ферментов. В комплексе с L-аргинином афобазол проявил большее положительное влияние на изучаемые показатели.

Ключевые слова: липопероксидация; свинцовая интоксикация; оксид азота; афобазол; L-аргинин; дисфункция эндотелия; холестерин.

REGULATORY MECHANISMS OF THE ACTION OF AFOBAZOLE AND L-ARGININE ON REDOX PROCESSES AND NITRIC OXIDE METABOLISM DURING SATURNISM IN AN EXPERIMENT IN RATS

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

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», Vladikavkaz, e-mail: patbiochem@mail.ru

Annotation. The study was performed using the drug afobazole and its combination with L-arginine to protect living systems from the negative effects of lead acetate. The aim of the study was to study the effects of afobazole and its complex with the regulator of nitric oxide synthase expression– L-aminoguanidine on the parameters of the pro- and antioxidant systems, nitric oxide homeostasis, lipoprotein cholesterol, blood plasma enzymes, indicating the state of cells of internal organs with saturnism in the experiment. The experiments were conducted on 60 sexually mature Wistar rats weighing 230–250 g. The toxic model was induced by parenteral administration of lead acetic acid salt at a dose of 5 mg/ kg of animal body weight for 30 days. Against the background of the created toxic model, injections of afobazole, amino acids – aminoguanidine and their combination were performed respectively at a dose of 10 mg / kg and a duration of 30 days. The results and their

discussion. The data obtained showed that the administration of afobazole during lead intoxication has an antioxidant effect and inhibits the process of lipid peroxidation: it positively affects the metabolism of nitrogen monoxide and the concentration of its stable final metabolites. These indicators have increased statistically significantly. A decrease in the expression level of endothelial NO synthase was found to be the cause of a reduced concentration of the final stable metabolites of nitric oxide in the blood. The effectiveness of afobazole with L-arginine turned out to be more significant in terms of inhibition of lipoperoxidation, increasing the concentration of the final stable metabolites of nitric oxide and normalization of cholesterol metabolism. Complex correction against the background of lead intoxication caused a decrease in total cholesterol and low-density lipoproteins. Metabolic changes were accompanied by an increase in the activity of ATP-ase activated by Na and K in the interstitial of the kidneys and liver. At the same time, the level of organospecific enzymes and alkaline phosphatase in blood plasma decreases against the background of complex correction. The results indicate the antioxidant properties of afobazole in lead intoxication, the ability to stimulate the metabolism of nitric oxide, the production of final stable metabolites of nitric oxide and the functional state of the membrane enzyme – Na⁺/K⁺-ATPASE of renal tissue and hepatocyte with a decrease in plasma activity of the level of organ-specific enzymes. In combination with L-arginine, afobazole showed great effectiveness on the studied indicators.

Keywords: lipoperoxidation, lead intoxication, nitric oxide, afobazole, L-arginine, endothelial dysfunction, cholesterol.

Исследование эффектов негативного действия ксенобиотиков экосистемы на здоровье человека остается актуальной проблемой здравоохранения. Ионы тяжелых металлов и их соли располагаются на приоритетном месте среди ксенобиотиков вследствие того, что в окружающей среде, по результатам регулярного мониторинга Роспотребнадзора, их концентрации довольно часто превышают допустимый уровень. Анализ и систематизация данных мировой литературы по изучению негативных влияний солей тяжелых металлов на живые системы и разработке способов защиты от их воздействия объясняют важность подобных исследований широкой распространенностью этих соединений в биосистеме [1, 2]. В ряду экологических токсикантов свинец занимает одно из лидирующих мест, так как является поливалентным ядом и вызывает тяжелые поражения внутренних органов [3, 4]. Опасность отравления особенно высока в промышленных зонах с повышенным содержанием свинца и его солей в почве и водных источниках из-за устойчивости соединений свинца и способности аккумулироваться в растениях, организме животных и человека [5, 6].

Проникая в организм, свинец накапливается в кровеносной системе, в аорте и важных для жизни органах: в почках и печени. Вызывая анемию и гипоксию тканей органов, свинцовая соль уксусной кислоты вызывает усиление окислительных процессов, нарушение NO-продуцирующей функции и образование основных вазодилататоров – оксидов азота (NO_x). Формируется общий патологический процесс, называемый «дисфункция эндотелия», одним из проявлений которой является нарушение баланса между факторами, расширяющими и суживающими кровеносные сосуды, в пользу последних. Два общих патологических процесса – окислительный стресс и нарушение функции эндотелиоцитов – способствуют дисфункции ренальной ткани, а также гепатоцита и кардиомиоцита. Данные литературы свидетельствуют, что хроническая интоксикация свинцом сопровождается его аккумуляцией в почках, при этом повреждается ее структурная организация [7]. Анализ

показателей основных процессов мочеобразования при свинцовой интоксикации демонстрирует увеличение объема мочи, выделение натрия из-за понижения показателя трансканальцевого транспорта воды и натрия. В токсическом эффекте свинца на нефрон выявляется участие Na^+/K^+ -АТФ-азы как ведущей составляющей Na-насоса, определяющего в канальцах почек возврат ионов в кровь [8].

Сведения литературы свидетельствуют о нарушении окислительно-восстановительного потенциала клетки как основного фактора токсичности соли свинца. Исследователи предлагают использовать препараты с антиоксидантными свойствами, способные оказывать противовоспалительное действие и обеспечить реализацию ингибирования окислительного стресса и других негативных проявлений [9, 10]. Получены результаты, свидетельствующие о благоприятном действии афобазола при ишемии мозга и миокарда в экспериментах на крысах [11]. Более того, следует отметить наличие положительного влияния препарата на соотношение между индуцибельной и эндотелиальной NO-синтазами (eNOS). Вместе с тем показано, что регуляторы воспроизводства eNOS – L-аргинин и N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) могут моделировать эффекты ацетата свинца, а также оказывать влияние на результаты афобазола [12]. Вышеизложенное послужило причиной выполнения данного исследования.

Цель исследования – изучение эффектов действия афобазола и его комбинации с L-аргинином при сатурнизме на особенности изменений про- и антиокислительных реакций, обмен NO, холестерина и оценка функции клеток ренальной и печеночной тканей.

Материалы и методы исследования. В моделировании использовали крыс линии Wistar половозрелого возраста, массой 230–250 г (n=60). Все экспериментальные процедуры на животных были проведены в соответствии с этическим стандартом, закрепленным правовыми актами РФ, принципом Базельской декларации и в соответствии с рекомендациями этического Комитета ИБМИ, протокол № 6 от 26 декабря 2018 г.

Для выбора дозы ацетата свинца проводили исследования для определения DL_{50} , далее постепенно сокращали количество вводимого вещества до получения его минимальной концентрации, способной вызвать изменения изучаемых показателей. Контрольную группу составили животные в количестве 10 особей, в 1-ю группу были включены животные (10 особей), которым вводили уксуснокислый свинец (5 мг/кг массы крысы) в течение 30 дней, крысам 2-й и 3-й групп (по 10 особей в каждой) вводили L-аргинин или его модификацию L-NAME в дозах 10 мг/кг и 25 мг/кг соответственно в течение 30 дней; животные 4-й и 5-й группы (по 10 особей в группе) получали афобазол в дозе 10 мг/кг массы тела и его комбинацию с аминокислотой. По окончании интоксикационного периода и влияния фармакологических препаратов у контрольных и опытных крыс под рауш-наркозом из

сердца забирали кровь в пробирки с цитратом натрия, затем ее центрифугировали для получения плазмы. Дважды промытую физиологическим раствором эритроцитарную массу подвергали лизису. Извлеченные образцы тканей почек и печени гомогенизировали при температуре +4°C. В плазме крови, в ренальной и печеночной тканях исследовали уровень диальдегида малоновой кислоты (МДА), а также концентрацию медьсодержащего белка – церулоплазмينا (ЦП), активность антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Определяли содержание в крови общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой плотности (ХС ЛПВП), а также концентрацию конечных стабильных метаболитов оксида азота (NOx) (цит. по С.Г. Дзугкоеву) [13]. Методом вестерн-блота определяли уровень воспроизводства eNOS в эндотелии аорты. Функциональную активность Na⁺/K⁺-АТФазы (натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы) в гомогенатах ренальной ткани и гепатоцитов исследовали по методу Т.С. Scou (1957). О нарушении функции печени судили по результатам активности специфичных для органов энзимов в плазме крови: аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и экскреторного энзима – щелочной фосфатазы (ЩФ).

Проводили статистическую обработку по программе Microsoft Excel 2006, результаты которой выражали в виде среднего значения (М) и ошибки среднего ($\pm m$). Достоверность различий между группами определяли по t-критерию Стьюдента и считали $p < 0,05$ уровнем статистической значимости.

Результаты исследования и их обсуждение. Присутствие свинца в организме человека и животных нарушает структурную организацию гемоглобина и вызывает анемизацию и гипоксию клеток тканей органов. При гипоксии образуются активные формы кислорода (АФК), которые активируют общий патологический процесс – перекисное окисление липидов (ПОЛ) в мембранах клеток, в частности почечной и печеночной тканей. Несмотря на физиологическую роль свободно-радикального окисления (СРО), необходимого для обновления фосфолипидов и регуляции метаболизма в мембранах клеток, его усиление может привести к развитию патологических процессов. Следует отметить, что одной из причин недостатка L-аргинина и нарушения его биодоступности для eNOS может быть участие этого энзима в цикле синтеза мочевины. Литературные данные свидетельствуют о повышенном содержании мочевины в крови при сатурнизме [14].

Исследование влияния аналога асимметричного диметиларгинина (АДМА) – L-NAME на активность ПОЛ и уровень NOx показало повышение содержания МДА, что сопровождалось значимым понижением уровня NOx. Введение 10 мг/кг L-аргинина подопытным животным на фоне интоксикации соли свинца показало противоположный

результат: снижение в крови содержания МДА и повышение концентрации NOx. Подавление интенсивности липопероксидации из-за действия L-аргинина было вызвано возросшей активностью СОД и улучшенной динамикой в уровнях каталазы и ЦП (табл. 1). В регуляторном механизме экспрессии и активности eNOS играет роль присутствие индуктора экспрессии eNOS – L-аргинина, ингибирующего действие L-NAME. Нормализуя окислительно-восстановительные реакции, L-аргинин стимулировал уровень экспрессии eNOS и, соответственно, продукцию NOx как основного вазодилатора. В экспериментальных условиях длительная хроническая интоксикация, обусловленная инъекцией уксуснокислой соли свинца (5 мг/кг веса животного) длительностью 30 дней, способствовала нарушениям метаболических и функциональных показателей. Результаты исследования демонстрируют повышение концентрации вторичного продукта ПОЛ – МДА в гемолизате эритроцитов, гомогенатах коркового и мозгового слоев интерстиция почечной и печеночной тканей. Развитию окислительного стресса наряду с АФК способствовала несостоятельность антиоксидантных ферментов. Наши результаты свидетельствовали о снижении в гемолизате эритроцитов активности СОД. В противоположность этому имело место повышение уровня активности каталазы и содержания ЦП в сыворотке крови. Такая динамика активности каталазы и содержания ЦП является проявлением защитной компенсаторной реакции в условиях свинцовой интоксикации. Значительно выраженное усиление реакций окисления при сатурнизме вызвало понижение содержания NOx в плазме крови. Следует отметить, что соотношение этих показателей в эксперименте характеризуется наличием отрицательной взаимосвязи. Причинами недостаточной продукции NO являются следующие факторы: неадекватное содержание аминокислоты, ее превращение в модифицированное производное – АДМА, снижение биодоступности L-аргинина для eNOS и уровня экспрессии энзима. Дополнительную роль в изменении биодоступности аминокислоты к eNOS сыграло изменение обмена ХС. Исследование состояния метаболизма ХС при интоксикационном синдроме показало повышение уровня общего ХС и ХС ЛПНП, при этом ХС ЛПВП был достоверно снижен. Перекисной модификации в ЛПНП подвергается и белковый компонент апопротеин В-100, обеспечивающий взаимодействие с рецепторами ЛПНП и их поглощение клетками. Одновременно повреждаются перенос L-аргинина к eNOS и продукция NO. Однако этого не происходит, поэтому ЛПНП, взаимодействуя со скавенджер-рецепторами, поглощаются макрофагами, обеспечивающими развитие пре- и атерогенных изменений в сосудистом эндотелии. Неадекватное содержание L-аргинина и ингибирование его биодоступности становятся причиной недостаточного воспроизводства eNOS. Этот факт, имеющий место на фоне ацетата свинца, свидетельствует о снижении в эндотелии аорты крыс уровня экспрессии eNOS в среднем на 58,2%. На

основании литературных данных причиной изменения уровня воспроизводства eNOS и функциональной активности фермента может быть окисление кофакторов, особенно тетрабиоптерина (BH₄), приводящее к разобщению в молекуле eNOS оксигеназного и редуцтазного доменов и снижению продукции NO de novo. Ряд метаболических изменений: процесс окислительной деградациии липидов, недостаток оксида азота – NOx, гиперхолестеринемия и гипер-β-липопротеинемия – являются причиной изменения кровотока в сосудах микроциркуляторного русла в почечной и печеночной тканях. Данные свидетельствуют о снижении активности Na⁺/K⁺-АТФ-азы в интерстиции коркового и мозгового вещества ренальной ткани, а также в гепатоците. В качестве основного корректора выявленных метаболических и функциональных нарушений был использован афобазол, наряду с регуляторами экспрессии eNOS препятствующий процессам окисления и восстанавливающий гидрофобность цитоплазматических мембран на молекулярном уровне путем встраивания в них сигма-1 рецепторы. Данный препарат одновременно повышал сродство взаимодействия ХС с рецепторами ЛПНП, обеспечивая при этом его транспорт в клетки.

Афобазол при внутримышечном введении на фоне сатурнизма показал статистически значимое понижение выраженности липопероксидации по данным содержания МДА в эритроцитах, почечной и печеночной тканях. Происходило статистически значимое повышение активности СОД, а активность каталазы и концентрация ЦП снизились, что способствовало устранению дисбаланса в АОС (табл. 1). Наибольшая эффективность афобазола была выявлена при его введении в комплексе с L-аргинином.

Данные, приведенные в таблице 1, отображают эффекты афобазола и его комплекса с L-аргинином на активность СРО и ферментативную составляющую эндогенной системы антиоксидантной защиты клеток. При повышении активности СОД происходит снижение уровня супероксид-анион радикала и образования перекиси водорода. Ингибирование окислительного стресса под влиянием комплекса афобазола с L-аргинином вызвало более значительное повышение уровня NOx в крови (табл. 1). Данные показали положительный эффект афобазола на обмен ХС: снижение уровня ОХС, ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП в крови. Сочетание афобазола с L-аргинином показало более выраженный результат на улучшение в обмене ХС, соотношения между содержанием атерогенных ЛПНП и противоатерогенных ЛПВП.

Таким образом, объективность полученных результатов весьма доказательно свидетельствует о подавляющем влиянии афобазола самостоятельно и в комбинации с L-аргинином на липопероксидацию, содержание NOx и ХС. Следует отметить, что

нормализация окислительно-восстановительных реакций и обмена ХС афобазолом с аминокислотой вызвала более значительное повышение уровня NOx в плазме крови.

Таблица 1

Метаболические показатели крови, почечной и печеночной тканей на фоне афобазола и его комплекса с L-аргинином при сатурнизме у крыс

Показатели	Контроль	Ацетат свинца	Ацетат свинца + L-NAME	Ацетат свинца + L-аргинин	Ацетат свинца + афобазол	Ацетат свинца + афобазол + L-аргинин
МДА, эритроциты, нмоль/мл	4,70±0,47	6,29±0,34 ¹¹⁾	6,58±0,02 ²²⁾	6,01±0,02 ³³⁾	5,36±0,07 ⁴⁴⁾	5,13±0,01 ^{55) 666)}
МДА, корковое вещество почки, нмоль/мг белка	3,19±0,02	5,51±0,02 ¹¹⁾	5,78±0,02 ²²⁾	5,21±0,04 ³³⁾	4,78±0,01 ⁴⁴⁾	4,14±0,03 ^{55) 666)}
МДА, мозговое вещество почки, нмоль/мг белка	4,25±0,02	5,17±0,02 ¹¹⁾	5,54±0,02 ²²⁾	5,16±0,02 ³³⁾	4,60±0,01 ⁴⁴⁾	4,13 ±0,02 ^{555) 666)}
МДА, печень, нмоль/мг белка	1,74±0,02	3,35±0,04 ¹¹⁾	3,59±0,03 ²²⁾	3,21±0,02 ³³⁾	2,49±0,02 ⁴⁴⁾	2,20±0,01 ^{7555) 666)}
СОД, эритроциты, усл. ед.	88,28±1,51	54,48±0,32 ¹¹¹⁾	52,22±0,27 ²²²⁾	57,67±0,28 ³³³⁾	69,38±0,17 ⁴⁴⁴⁾	77,69±0,26 ^{5555) 666)}
Каталаза, сыворотка крови, мкат/л	226,96±1,10	382,88±0,38 ¹¹¹¹⁾	396,88±0,73 ²²²²⁾	371,38±0,75 ³³³³⁾	301,11±0,32 ⁴⁴⁴⁴⁾	278,09±0,76 ^{5555) 666)}
ЦП, сыворотка крови, мг/л	338,36±2,36	444,61±5,85 ¹¹¹¹⁾	449,59±2,23 ²²²²⁾	419,39±2,25 ³³³³⁾	386,91±2,67 ⁴⁴⁴⁴⁾	377,78±2,51 ^{55) 666)}
NOx, сыворотка крови, мкМ	50,49±0,51	28,90±0,32 ¹¹¹⁾	29,86±0,28 ²²²⁾	30,94±0,37 ³³³⁾	41,06±0,37 ⁴⁴⁴⁾	45,13±0,21 ^{5555) 666)}
ОХС, ммоль/л	1,80±0,04	4,83±0,05 ¹¹⁾	5,09±0,03 ²²⁾	4,40±0,05 ³³⁾	3,41±0,03 ⁴⁴⁾	2,70±0,04 ^{55) 666)}
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,79±0,04	0,25±0,02 ¹¹⁾	0,19±0,02 ²²⁾	0,30±0,02 ³³⁾	0,61±0,03 ⁴⁴⁾	0,74±0,03 ^{55) 666)}
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,01±0,03	4,11±0,08 ¹¹⁾	4,51±0,06 ²²⁾	3,74±0,07 ³³⁾	2,509±0,05 ⁴⁴⁾	2,12±0,05 ^{55) 666)}

Примечание:

¹¹¹¹⁾– p <0,001, ¹¹¹⁾– p <0,01– достоверность ацетата свинца относительно контроля;

²²²²⁾– p <0,001 – достоверность Ацетат свинца + L-NAME относительно контроля;

³³³³⁾– p <0,001, ³³³⁾– p <0,01, ³³⁾– p <0,02 – достоверность Ацетат свинца + L-аргинин относительно Ацетат свинца + L-NAME;

⁴⁴⁴⁴⁾– p <0,01– достоверность Ацетат свинца + афобазол относительно Ацетат свинца + L-NAME,

⁵⁵⁵⁵⁾– p <0,01, ⁵⁵⁵⁾– p <0,01, ⁵⁵⁾– p <0,02– достоверность Ацетат свинца + афобазол + L-аргинин относительно Ацетат свинца + афобазол;

⁶⁶⁶⁶⁾– p <0,001, ⁶⁶⁶⁾– p <0,01, ⁶⁶⁾– p <0,02– достоверность Ацетат свинца + афобазол + L-аргинин относительно Ацетат свинца

Анализируя данные, полученные в ходе исследования, можно утверждать о способности афобазола (в виде монотерапии) ингибировать процесс перекисления в эритроцитах и гомогенатах ренальной и печеночной тканей и восстанавливать молекулярную структуру клеточных мембран путем встраивания в них сигма-1 рецепторов. Применение афобазола привело к восстановлению гидрофобности клеточных мембран ренальной и печеночной тканей, что обеспечило нормализацию липид-липидных и липид-белковых взаимодействий. Доказательством этих влияний в клетках внутренних органов являются данные функциональной активности Na^+/K^+ -АТФ-азы, демонстрирующие позитивное влияние препарата афобазола и его комплекса с L-аргинином (табл. 2).

Таблица 2

Влияние афобазола и его комплекса с L-аргинином на активность Na,K -АТФ-азы в клетках органов и уровень органоспецифических ферментов в плазме крови при свинцовой интоксикации у крыс

Показатели	Контроль	Ацетат свинца	Ацетат свинца + L-NAME	Ацетат свинца + L-аргинин	Ацетат свинца + афобазол	Ацетат свинца + афобазол + L-аргинин
Na^+/K^+-АТФ-аза (мкмольPн/мг белка/час)						
Почка (корковый слой)	4,42±0,02	1,30±0,003 ¹ ₁₁₁₎	1,2±0,02 ²² ₂₂₎	1,8±0,02 ³³³³⁾	2,31±0,02 ⁴⁴⁴⁴⁾	3,01±0,03 ⁵⁵ _{55) 6666)}
Почка (мозговой слой)	6,66±0,03	3,34±0,02 ¹¹ ₁₁₎	3,2±0,02 ²² ₂₂₎	3,60±0,02 ³³³³⁾	4,23±0,02 ⁴⁴⁴⁴⁾	5,69±0,01 ⁵⁵ _{55) 6666)}
Печень	1,31±0,01	0,38±0,01 ¹¹ ₁₁₎	0,31±0,01 ² ₂₂₂₎	0,6±0,01 ³³³³⁾	0,86±0,01 ⁴⁴⁴⁴⁾	0,95±0,02 ⁵⁵ _{55) 6666)}
Специфические печеночные ферменты						
АлАТ, мкмоль/с*л	1,11±0,01	2,1±0,003 ¹¹ ₁₁₎	2,33±0,03 ² ₂₂₂₎	1,95±0,02 ³³³³⁾	1,6±0,01 ⁴⁴⁴⁴⁾	1,32±0,02 ⁵⁵ _{55) 6666)}
АсАТ, мкмоль/с*л	1,03±0,02	2,7±0,03 ¹¹¹¹⁾	2,85±0,02 ² ₂₂₂₎	2,50±0,03 ³³³³⁾	1,60±0,02 ⁴⁴⁴⁴⁾	1,19±0,01 ⁵⁵ _{55) 6666)}
ГГТП, нмоль/с*л	543,89±4,91	1108,4±17,92 ¹¹¹¹⁾	1270±30,58 ²²²²⁾	817±14,34 ³³³³⁾	764,6±3,83 ⁴⁴⁴⁴⁾	625±14,92 ⁵⁵ _{55) 6666)}
ЩФ, нмоль/с*л	350,2±5,01	754,0±9,08 ¹ ₁₁₁₎	837,95±3,94 ²²²²⁾	608,0±4,43 ³³⁾	542,1±13,48 ⁴⁴⁾	449±10,07 ⁵⁵ _{55) 6666)}

Примечание: мкмольPн/мг белка/ч, где Pн – неорганический фосфор;

¹¹¹¹⁾– p <0,001 – достоверность ацетата свинца относительно контроля;

²²²²⁾– p <0,001 – достоверность Ацетат свинца + L-NAME относительно контроля;

³³³³⁾– p <0,001, ³³³⁾– p <0,01, ³³⁾– p <0,02 – достоверность Ацетат свинца + L-аргинин относительно Ацетат свинца + L-NAME;

⁴⁴⁴⁴⁾– p <0,01 – достоверность Ацетат свинца + афобазол относительно Ацетат свинца + L-NAME,

⁵⁵⁵⁵⁾– p <0,001, ⁵⁵⁵⁾– p <0,01, ⁵⁵⁾– p <0,02 – достоверность Ацетат свинца + афобазол + L-аргинин относительно

Ацетат свинца + афобазол; ⁶⁶⁶⁶⁾– p <0,001, ⁶⁶⁶⁾– p <0,01, ⁶⁶⁾– p <0,02 – достоверность Ацетат свинца + афобазол + L-аргинин относительно Ацетат свинца

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о статистически значимом повышении активности Na^+/K^+ -АТФ-азы в корковом и мозговом слоях почечной ткани, а также в гепатоците. О восстановлении гидрофобности клеточной мембраны гепатоцита свидетельствует снижение в плазме крови органоспецифических энзимов и экскреторного фермента – ЩФ.

Заключение. Интоксикация ацетатом свинца приводит к активации окислительных реакций, снижению антиоксидантного статуса за счет угнетения активности СОД, повышая при этом интенсивность ПОЛ в эритроцитах, почечной и печеночной тканях. Развивающийся окислительный стресс нарушает взаимодействия между оксигеназным и редуктазным доменами eNOS и соответственно способствует понижению содержания NOx. Другой причиной ингибирования синтеза монооксида азота является влияние модифицированного производного L-аргинина – L-NAME на биодоступность L-аргинина к eNOS, а также структурные изменения в эндотелии сосудов, вызванные атерогенными ЛПНП. Результаты являются вполне доказательными и свидетельствуют о пониженном уровне экспрессии eNOS при сатурнизме, продукции NOx, нарушении микроциркуляторной гемодинамики в нефроне и гепатоците. Метаболические нарушения характеризуются угнетением функции Na^+ -насоса – Na^+/K^+ -АТФ-азы в клетках коркового и мозгового слоев почек и печени.

Корректирующие фармакологические препараты афобазол с L-аргинином при интоксикации ацетатом свинца показали свое эффективное влияние на показатели окислительного стресса, метаболизм оксида азота и его доступность для eNOS. Торможение липопероксидации афобазолом и его комплексом с L-аргинином показало значительное увеличение уровня NOx. Другим вспомогательным фактором, повышающим биодоступность L-аргинина для eNOS, оказалось снижение уровня общего ХС и ХС ЛПНП.

Таким образом, полученные данные установили способность афобазола, его комплекса с L-аргинином тормозить процессы перекисления в крови, почечной и ренальной тканях и, соответственно, повышать продукцию NOx и активность Na^+/K^+ -АТФ-азы в ренальной и печеночной тканях при интоксикационном синдроме. Наряду с этим на фоне афобазола и его комплекса с L-аргинином происходит снижение повышенного уровня специфичных для органов ферментов в плазме крови сравнительно с данными при сатурнизме.

Список литературы

1. de Souza I.D., de Andrade A.S., Dalmolin R.J.S. Lead-interacting proteins and their implication in lead poisoning // *Critical Reviews in Toxicology*. 2018. Vol. 48. no. 5. P. 375-386.

DOI: 10.1080/10408444.2018.1429387.

2. Ericson B., Gabelaia L., Keith J., Kashibadze T., Beraia N., Sturua L., Kazzi Z. Elevated Levels of Lead (Pb) Identified in Georgian Spices // *Annals of Global Health*. 2020. Vol. 86. no. 1. P.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 // *Human & Experimental Toxicology*. 2019. Vol. 38. no. 9. P. 1031-1059. DOI: 10.1177/0960327119851253.
4. Obeng-Gyasi E. Sources of lead exposure in various countries // *Reviews on Environmental Health*. 2019. Vol. 34. no. 1. P. 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. Vol. 120. P. 404-420. DOI: 10.1016/j.envint.2018.08.013.
6. Dobrakowski M., Machoń-Grecka, Nowak P., Szczęśny P., Maciejczyk M., Kasperczyk A., et al. The influence of erdosteine administration on lead-induced oxidative stress in rat muscle // *Drug and Chemical Toxicology*. 2022. Vol. 45. no. 1. P. 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. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30633> (дата обращения: 7.02.2024). 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 // *Biological Trace Element Research*. 2022. Vol. 200. no. 3. P. 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 // *Environmental Science and Pollution Research*. 2020. Vol. 27. no. 27. P. 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., Badr A., Elorabi N., Zakaria E., Al-Anazi A. Vitamin C and Turmeric Attenuate Bax and Bcl-2 Proteins' Expressions and DNA Damage in Lead Acetate-Induced Liver Injury // *Dose Response*. 2019. Vol. 17. no. 4. DOI: 10.1177/1559325819885782.
11. Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г., Топчян А.В., Акопян В.П., Ганьшина Т.С., Хайлов Н., Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Турилова А.И., Антипова Т.А., Крайнева В.А.,

Середенин С.Б. Цереброваскулярные, нейропротекторные и антиаритмические свойства анксиолитика афобазола // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022. Т. 3. № 16. С. 65-73.

12. Tsorin I.B., Barchukov V.V., Vititnova M.B., Kryzhanovskii S.A., Seredenin S.B. (2019) Anti-Ischemic Activity of Fabomotizole Hydrochloride under Conditions of Endothelial Dysfunction // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019. Vol. 167. no. 5. P. 634-636. DOI: 10.1007/s10517-019-04586-x.

13. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Можеева И.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции при никелевой интоксикации ингибиторами экспрессии eNOS и аргиназы в эксперименте // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27787> (дата обращения: 07.02.2024). DOI: 10.17513/spno.27787.

14. 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 // *The International Journal of Nanomedicine*. 2022. Vol. 2. no. 17. P. 1987-2000. DOI: 10.2147/IJN.S363168.