НАУЧНАЯ СТАТЬЯ
УДК 577.352.38
DOI 10.46698/VNC.2024.24.16.001

# Влияние афобазола на показатели свинцовой интоксикации в эксперименте

**Сергей Гаврилович Дзугкоев**
Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук» (ИБМИ ВНЦ РАН), заведующий лабораторией патобиохимии, доктор медицинских наук

**Фира Соломоновна Дзугкоева**
ИБМИ ВНЦ РАН, лаборатория патобиохимии, ведущий научный сотрудник, профессор, доктор медицинских наук

**Ольга Ивановна Маргиева**
ИБМИ ВНЦ РАН, лаборатория патобиохимии, младший научный сотрудник

**Анна Елизбаровна Хубулова**
ИБМИ ВНЦ РАН, лаборатория патобиохимии, научный сотрудник, кандидат медицинских наук

***Аннотация.*** *Изучение механизмов негативного влияния экопатогенных факторов, в частности солей тяжелых металлов, на здоровье человека является актуальной проблемой. В проведенном исследовании изучали негативное действие ацетата свинца на показатели системы ПОЛ – АОС и влияние афобазола на про- и антиоксидантную систему.*
***Ключевые слова:*** *перекисное окисление липидов, ацетат свинца, оксид азота, афобазол, дисфункция эндотелия*
***Для цитирования:*** *Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Хубулова А.Е. Влияние афобазола на показатели свинцовой интоксикации в эксперименте // Вестник Владикавказского научного центра РАН. 2024. Т. 24. № 4. С. 58–62. DOI 10.46698/VNC.2024.24.16.001*

# The effect of afobazole on the indices of lead intoxication in the experiment

**Sergey G. Dzugkoev**
Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (IBMI VSC RAS), Laboratory of Pathobiochemistry, Head of Laboratory, MD, patbiochem@mail.ru

**Fira S. Dzugkoeva**
IBMI VSC RAS, Professor, Laboratory of Pathobiochemistry, Leading Researcher, MD, firadzugkoeva@mail.ru

**Olga I. Margieva**
IBMI VSC RAS, Laboratory of Pathobiochemistry, Junior Researcher, margievaolga@mail.ru

**Anna E. Khubulova**
IBMI VSC RAS, Laboratory of Pathobiochemistry, MD, Researcher, kvizia@mail.ru

***Abstract.*** *The study of the mechanisms of the negative impact of ecopathogenic factors, in particular, heavy metal salts on human health is an urgent problem. In the conducted study, the negative effect of lead acetate on the parameters of the LPO - AOS system and the effect of afobazole on the pro- and antioxidant system were studied.*
***Keywords: l****ipid peroxidation, lead acetate, nitric oxide, afabazole, endothelial dysfunction*
***For citation:*** *Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Khubulova A.E. The effect of afobazole on the indices of lead intoxication in the experiment // Bulletin of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2024. Vol.24. No. 4. P. 58–62. DOI 10.46698/VNC.2024.24.16.001*

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение влияния экотоксикантов на здоровье человека остается актуальной проблемой для отечественных и зарубежных ученых [1, 2]. Особое место среди ксенобиотиков занимают соли тяжелых металлов, количественное содержание которых в экосистеме превышает уровень ПДК по данным мониторинга Роспотребнадзора в России. Среди тяжелых металлов свинец занимает особое место – как обладающий поливалентным токсическим действием на живые системы [3, 4]. Для соединений свинца характерны следующие показатели: стойкость в экосистеме, способность к кумуляции и достаточно высокий уровень риска на живой организм [5, 6].

Соединения свинца нарушают синтез гема гемоглобина, вызывают гемическую гипоксию и индуцируют образование активных форм кислорода (АФК). В условиях действия свинца развивается оксидативный стресс, который способствует нарушению функции эндотелия сосудов и развитию дисфункции эндотелия. Совокупность этих метаболических изменений сопровождается нарушением периферического сосудистого тонуса, вазоконстрикции и повышением величины артериального давления. Липофильность ацетата свинца способствует его проникновению в клетки внутренних органов: почки, печень, миокард. В литературе представлены данные о накоплении свинца в почечной ткани, вызывая при этом изменения структуры и функции гепатоцитов [7]. Рассматривая характер изменения функции почек на фоне ацетата свинца, определяется его диуретическое и натрийуретическое действие, вследствие пониженного канальцевого транспорта воды и натрия. Несомненно, в этих транспортных механизмах играет роль фермент Na,K-АТФ-аза – как основной элемент натриевого насоса, который и регулирует процесс реабсорбции ионов в канальцах почек [8].

Все вышеизложенное о токсическом влиянии ацетата свинца и развитии окислительного стресса предполагает использование веществ с антиоксидантными и энергостимулирующими свойствами с целью нейтрализации токсических проявлений [9, 10, 11]. Одним из таких положительно влияющих препаратов является афобазол, синтезированный в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН [12]. В литературе представлены сведения о влиянии данного препарата на взаимоотношения эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз. Афобазол обладает способностью торможения индуцибельной NO-синтазы (NOS-2) и стимулирования экспрессии и активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [13].

Цель данной работы – исследование эффектов влияния афобазола на показатели про- и антиоксидантной системы, функциональные показатели эндотелия и внутренних органов при свинцовой интоксикации.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на взрослых крысах-самцах линии Wistar весом 230–250г (n = 60), полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово». Содержание в виварии и проведение экспериментов соответствовало Правилам проведения работ с ними (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.03.1977 г.). Для использования дозы ацетата свинца проводили определение DL50 и затем, снижая количество вводимого вещества, определяли минимальную дозу, которая способна оказывать влияние на изучаемые показатели. Интактные крысы (n = 20) составили контрольную группу; 2-я группа (n = 20) – с моделью интоксикационного синдрома введением ацетата свинца (5 мг/кг веса животного) в течение 30 дней; 3-я группа – с введением афобазола в дозе 10 мг/кг 30 дней по окончании интоксикации (n = 20). По прошествии периода интоксикации и введения афобазола у подопытных крыс извлекали образцы крови и тканей. В гемолизате эритроцитов, в гомогенатах почечной и печеночной тканей определяли концентрацию малоната (МДА), а в плазме крови исследовали активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, концентрацию церулоплазмина (ЦП). Исследовали обмен холестерина (ХС) по данным общего ХС (ОХС), ХС липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой плотности (ХС ЛПВП). Концентрацию конечных суммарных метаболитов оксида азота (NOx) определяли модифицированным методом В.А. Метельской (цит. по Дзугкоеву С.Г.) [14]. Активность Na+,K+-АТФазы в почечной и печеночной тканях исследовали методом Scou TC (1957). Об изменении состояния гепатоцита судили по данным активности специфических для органов ферментов в плазме крови: аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и экскреторного энзима – щелочной фосфатазы.

Полученные результаты статистически обрабатывали по программам Microsoft Excel 2006 и Statistica 6.0, которые представили в виде среднего значения (M) и ошибки среднего (±m). О достоверности различий показателей между группами судили по t-критерию Стьюдента и считали $p < 0,05$ уровнем статистической значимости. Коэффициенты корреляции определяли по Пирсону.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

На фоне систематической интоксикации, вызванной экспозицией ацетатом свинца в дозе 5 мг/кг веса тела животного в течение 1 месяца, обнаружены изменения метаболических и функциональных показателей. Отмечаем, что ингибирование гема гемоглобина ацетатом свинца, сопровождается развитием анемии, гипоксией клеток внутренних органов. Интоксикационный синдром характеризуется образованием активных форм кислорода (АМК), стимулирующих перекисное окисление липидов (ПОЛ) в мембранах эритроцитов и клетках внутренних органов. Полученные результаты свидетельствуют о повышении уровня МДА в гемолизате эритроцитов, а также в корковом и мозговом веществе ренальной ткани и в гепатоците. Развитию окислительного стресса способствовало также нарушение активности ферментативной составляющей антиоксидантной системы (АОС). Полученные результаты показали снижение уровня активности СОД в эритроцитах и повышение каталазы и ЦП в плазме крови. Развивающийся дисбаланс в АОС сопровождался снижением СОД и повышением каталазы и ЦП как

*Таблица 1*

**Биохимические показатели крови, почечной и печеночной тканей на фоне интоксикации ацетатом свинца и влияние афобазола на характер этих изменений**

| Показатели | Ед. измерения | Контроль | Ацетат свинца | Ацетат свинца + афобазол |
|---|---|---|---|---|
| МДА, эритроциты | нмоль/мл | 4,74±0,016 | $6,32±0,015^{1111}$ | $5,33±0,01^{2222}$ |
| МДА, корк. вещество | нмоль/мг белка | 3,18±0,22 | $5, 54±0,014^{1111}$ | $4,76±0,008^{2222}$ |
| МДА, мозг. вещество | нмоль/мг белка | 4,28±0,13 | $5,19+0,009^{1111}$ | $4,13±0,008^{2222}$ |
| МДА, печень | нмоль/мг белка | 1,763±0,05 | $3,37±0,07^{1111}$ | $2,51±0,09^{2222}$ |
| СОД, эритроциты | усл.ед. | 88,2±1,65 | $54,94±0,08^{1111}$ | $69,42±0,02^{2222}$ |
| Каталаза, сыворотка крови | мкат/л | 225,56±5,51 | $382,36±3,1^{1111}$ | $299,15±0,53^{2222}$ |
| ЦП, сыворотка крови | мг/л | 338,66±10,4 | $432,29±1,14^{1111}$ | $385,41±0,20^{2222}$ |
| NOx, сыворотка крови | мкМ | 50,95±0,65 | $28,38±0,32^{1111}$ | $40,61±0,001^{2222}$ |
| ОХС | ммоль/л | 1,88±0,033 | $4,67±0,009^{1111}$ | $3,32±0,01^{2222}$ |
| ХС ЛПВП | ммоль/л | 0,673± 0,01 | $0,27±0,006^{1111}$ | $0,64±0,008^{2222}$ |
| ХС ЛПНП | ммоль/л | 1,098±0,026 | $4,15±0,01^{1111}$ | $2,57±0,01^{2222}$ |

*МДА – малоновый диальдегид, СОД – супероксиддисмутаза, ЦП – церулоплазмин, NOx – суммарные метаболиты оксида азота, ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.*

*Примечание: 1111) - p<0.001 – достоверность относительно контроля.*
*2222) - p<0.001 – достоверность ацетата свинца + афобазол относительно ацетата свинца.*

проявление компенсаторной реакции при сатурнизме. В этих условиях окислительного стресса при интоксикации ацетатом свинца происходит уменьшение концентрации NOx в плазме крови. Причинами изменения продукции NO являются следующие факторы: дефицит L-аргинина, присутствие модифицированного аналога – асимметричного диметиларгинина (АДМА), снижение биодоступности L-аргинина вследствие нарушения обмена ХС. В соответствии с вышеизложенным нами проведено исследование показателей общего ХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Данные свидетельствуют о повышенном уровне общего ХС, ХС ЛПНП и снижении ХС ЛПВП. Окислительно-модифицированные ЛПНП на фоне липопероксидации являются фактором риска развития атерогенных изменений в эндотелии сосудов и нарушенного транспорта L-аргинина для eNOS. Дефицит L-аргинина и снижение его биодоступности рассматриваются как факторы нарушенной функциональной активности. Исходя из сведений литературы, причинами благоприятствующими нарушенной продукции и активности фермента eNOS, являются окисленное состояние кофакторов, в частности тетрабиоптерина (BH4), приводящих к разобщению в молекуле eNOS и снижению продукции NO de novo [15]. Такие метаболические изменения, как процесс ПОЛ, дефицит NOx, нарушение обмена ХС, вызвали изменения микроциркуляторной гемодинамики и функции почек. Полученные результаты показали снижение уровня активности Na+,K+-АТФ-азы в корковом и мозговом веществе почек, ответственном за канальцевый транспорт натрия. Для коррекции выявленных метаболических и функциональных нарушений использовали афобазол, синтезированный в НИИ фармакологии РАМН им. В.В. Закусова. Анализ данных показал положительный эффект афобазола на обмен ХС: снижение уровня общего ХС, ХС ЛПНП и возрастание ХС ЛПВП в крови (табл. 1). Основываясь на данных литературы и полученных результатах, считаем, что анксиолитик афобазол, ингибируя окислительный стресс, способствует восстановлению молекулярной структуры плазматических мембран, встраивая в них сигма 1-рецепторы [16]. Следует отметить, что препарат одновременно повышает эффективность взаимодействия ЛПНП со своими рецепторами, что и обеспечивает транспорт ХС в клетки и снижение его концентрации в плазме крови.

Таким образом, внутримышечная инъекция афобазолом в течение 30 дней вызвала статистически достоверное снижение процесса ПОЛ и содержания МДА в эритроцитах, почечной и печеночной тканях. Анализ данных влияния афобазола на активность оксидативных процессов свидетельствует и подтверждает его антиоксидантные свойства. Противодействующее влияние препарата на активность липопероксидации было вызвано ферментативной составляющей АОЗ. Статистически достоверно возросла активность СОД, а уровень каталазы и концентрация ЦП снизились, хотя не достигли контрольных значений (*табл. 1*).

Результаты, представленные в таблице 1, свидетельствуют о влиянии афобазола на интенсивность процесса ПОЛ и активность ферментов АОС. Повышение функции СОД снижает содержание су-

*Таблица 2*

**Анализ данных влияния афобазола на активность Na,K-АТФ-азы в клетках органов и уровень органоспецифических ферментов в плазме крови при сатурнизме**

| Показатели | Контроль | Ацетат свинца | Ацетат свинца + афобазол |
|---|---|---|---|
| Na,K-АТФ-аза (мкмольРн/мг белка/час) | | | |
| почка (корковый слой) | 4,39 ±0,18 | 1,307±0,006 [1111] | 2,31±0,088 [2222] |
| почка (мозговой слой) | 6,62±0,35 | 3,35±0,06 [1111] | 4,23±0,07 [2222] |
| печень | 1,31±0,037 | 0,36±0,005 [1111] | 0,76±0,08 [2222] |
| АлАТ, мкмоль/с*л | 1,13±0,027 | 1,98±0,016 [1111] | 1,572±0,014 [2222] |
| АсАТ, мкмоль/с*л | 1,06±0,03 | 2,69±0,031 [1111] | 1,705±0,019 [2222] |
| ГГТП, нмоль/с*л | 535,78±53,32 | 1678,1±1,184 [1111] | 1089,85±0,769 [2222] |
| ЩФ, нмоль/с*л | 348,05±15,51 | 835,4±0,649 [1111] | 532,14±0,857 [2222] |

*АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза.*

*Примечание:*
*1111) - p<0.001 – достоверность относительно контроля.*
*222) - p<0.001 – достоверность ацетата свинца + афобазол относительно ацетата свинца.*

пероксид-анион радикала и образование перекиси водорода, что способствует возрастанию уровня NOx в крови (*табл. 1*). Анализ данных показал наличие обратной корреляционной связи между активностью СОД, уровнем NO и концентрацией МДА соответственно (r = - 0,58, r = - 0,66, p < 0,001).

Следовательно, полученные результаты продемонстрировали антиоксидантное действие афобазола при интоксикационном синдроме, что согласуется с данными литературы.

Нормализующее действие афобазола на окислительно-восстановительные процессы и обмен ХС привели к возрастанию NOx в плазме крови. Для подтверждения этого положения был проведен корреляционный анализ между показателями обмена ХС и содержанием NOx. Данные показали наличие отрицательной корреляционной связи (r = -0,58; r = -0,61). Нормализация в обмене ХС и ингибирование окислительных процессов на фоне афобазола привели к повышению биодоступности L-аргинина для eNOS и продукции NOx.

Таким образом, нормализация окислительно-восстановительных реакций и повышение уровня NOx в крови способствовали функциональной активности Na,K-АТФ-азы почечной и печеночной тканей (табл. 1, 2). Показателем влияния афобазола на функцию печени является снижение уровня активности в плазме крови трансаминаз: АлАТ, АсАТ, а также ГГТП, и экскреторного фермента – ЩФ (*табл. 2*).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интоксикационный синдром, вызванный ацетатом свинца в эксперименте у крыс, способствует нарушению окислительно-восстановительных процессов, снижая антиоксидантный статус, ингибируя активность СОД и повышая при этом активность липопероксидации в эритроцитах, почечной и печеночной тканях. В условиях активации окислительных процессов происходит снижение уровня NOx и его биодоступности, вследствие атерогенных изменений в эндотелии сосудов. Структурные изменения сосудов, вызванные действием ХС ЛПНП, обеспечили нарушение биодоступности L-аргинина для eNOS, что можно оценивать как дисфункцию эндотелия сосудов. Следовательно, функциональные изменения в клетках внутренних органов характеризуются снижением активности Na,K-АТФ-азы в клетках коркового и мозгового слоев почек, а также повышением ферментов, специфичных для гепатоцитов.

Использование препарата афобазол для коррекции выявленных нарушений показало антиоксидантные свойства при интоксикационном синдроме, снижение уровня МДА в эритроцитах, в почечной, печеночной тканях, а также повышение активности АОС. Одновременно афобазол на фоне ингибирования окислительного стресса вызвал возрастание уровня NOx в плазме крови, что свидетельствует об улучшении гемодинамики во внутренних органах: почках, печени. Показателем функциональной активности клеток внутренних органов явились следующие данные: повышение активности Na,K-АТФ-азы в почечной и печеночной тканях, а также снижение уровня органоспецифических ферментов в плазме крови на фоне афобазола.

## ЛИТЕРАТУРА

*1. Souza ID, de Andrade AS, Dalmolin RJS. Lead-interacting proteins and their implication in lead poisoning. Crit Rev Toxicol. 2018;48(5):375-386. DOI: 10.1080/10408444.2018.1429387.*

*2. De 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;86(1):124. DOI: 10.5334/aogh.3044.*

*3. Mani M.S., Kabekkodu S.P., Joshi M.B., Dsouza H.S. Ecogenetics of lead toxicity and its influence on risk assessment. Hum Exp Toxicol. 2019;38(9):1031-1059. DOI:*

*10.1177/0960327119851253.*
*4. Obeng-Gyasi E. Sources of lead exposure in various countries. Rev Environ Health. 2019;34(1):25-34. DOI: 10.1515/reveh-2018-0037.*
*5. Boskabady M., Marefati N., Farkhondeh T., Farzaneh Sh., Farshbaf A., Boskabady M.H. The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. Environment International. 2018;120:404-420. DOI: 10.1016/j.envint.2018.08.013.*
*6. Dobrakowski M., Machoń-Grecka A., Nowak P., Szczęsny P., Maciejczyk M., Kasperczyk A., et al. The influence of erdosteine administration on lead-induced oxidative stress in rat muscle. Drug Chem Toxicol. 2022;45(1):88-92. DOI: 10.1080/01480545.2019.1659810.*
*7. Кокаев Р.И., Брин В.Б. Эффекты физиологической дозировки цинка на функции почек и метаболизм кальция в условиях свинцовой интоксикации // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 2.*
*8. Oluranti O.I., Adeyemo V.A., Achile E.O., Fatokun B.P., Ojo A.O. Rutin Improves Cardiac and Erythrocyte Membrane-Bound ATPase Activities in Male Rats Exposed to Cadmium Chloride and Lead Acetate. Biol Trace Elem Res. 2022;200(3):1181-1189. DOI: 10.1007/s12011-021-02711-4.*
*9. Abdel-Daim M.M., Alkahtani S., Almeer R., Albasher G. Alleviation of lead acetate-induced nephrotoxicity by Moringa oleifera extract in rats: highlighting the antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic activities. Environ Sci Pollut Res Int. 2020;27(27):33723-33731. DOI: 10.1007/s11356-020-09643-x.*
*10. Alhusaini A.M., Faddah L.M., Hasan I.H., Jarallah S.J., Alghamdi S.H., Alhadab N.M. et al. Vitamin C and Turmeric Attenuate Bax and Bcl-2 Proteins' Expressions and DNA Damage in Lead Acetate-Induced Liver Injury. Dose Response. 2019;17(4):1559325819885782. DOI: 10.1177/1559325819885782.*
*11. Li Y., Lv H., Xue C., Dong N., Bi C., Shan A. Plant Polyphenols: Potential Antidotes for Lead Exposure. Biol Trace Elem Res. 2021;199(10):3960-3976. DOI: 10.1007/s12011-020-02498-w.*
*12. Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г., Топчян А.В., Акопян В.П., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А. Цереброваскулярные, нейропротекторные и антиаритмические свойства анксиолитика афобазола // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2022. № 16. Т. 3. С. 65–73.*
*13. Tsorin I.B., Barchukov V.V., Vititnova M.B., Kryzhanovskii S.A., Seredenin S.B. Anti-Ischemic Activity of Fabomotizole Hydrochloride under Conditions of Endothelial Dysfunction. Bull Exp Biol Med. 2019;167(5):634-636. DOI: 10.1007/s10517-019-04586-x.*
*14. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Можаева И.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции при никелевой интоксикации ингибиторами экспрессии eNOS и аргиназы в эксперименте // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4. С. 175.*
*15. Куркин Д.В., Абросимова Е.Е., Бакулин Д.А., Ковалев Н.С., Дубровина М.А., Борисов А.В. и др. Модуляция активности различных синтаз оксида азота в качестве подхода к терапии эндотелиальной дисфункции // Фармация и фармакология. 2022. № 10. Т. 2. С. 130–153.*
*16. Разумная Ф.Г., Камилов Ф.Х., Капулер О.М., Муфазалова Н.А. К фармакологии афобазола // Фундаментальные исследования. 2014. № 7–4. С. 848–855.*

## REFERENCES

*1. Souza ID, de Andrade AS, Dalmolin RJS. Lead-interacting proteins and their implication in lead poisoning. Crit Rev Toxicol. 2018;48(5):375-386. DOI: 10.1080/10408444.2018.1429387.*
*2. De 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;86(1):124. DOI: 10.5334/aogh.3044.*
*3. Mani M.S., Kabekkodu S.P., Joshi M.B., Dsouza H.S. Ecogenetics of lead toxicity and its influence on risk assessment. Hum Exp Toxicol. 2019;38(9):1031-1059. DOI: 10.1177/0960327119851253.*
*4. Obeng-Gyasi E. Sources of lead exposure in various countries. Rev Environ Health. 2019;34(1):25-34. DOI: 10.1515/reveh-2018-0037.*
*5. Boskabady M., Marefati N., Farkhondeh T., Farzaneh Sh., Farshbaf A., Boskabady M.H. The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. Environment International. 2018;120:404-420. DOI: 10.1016/j.envint.2018.08.013.*
*6. Dobrakowski M., Machoń-Grecka A., Nowak P., Szczęsny P., Maciejczyk M., Kasperczyk A., et al. The influence of erdosteine administration on lead-induced oxidative stress in rat muscle. Drug Chem Toxicol. 2022;45(1):88-92. DOI: 10.1080/01480545.2019.1659810.*
*7. Кокаев Р.И., Брин В.Б. Эффекты физиологической дозировки цинка на функции почек и метаболизм кальция в условиях свинцовой интоксикации // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 2.*
*8. Oluranti O.I., Adeyemo V.A., Achile E.O., Fatokun B.P., Ojo A.O. Rutin Improves Cardiac and Erythrocyte Membrane-Bound ATPase Activities in Male Rats Exposed to Cadmium Chloride and Lead Acetate. Biol Trace Elem Res. 2022;200(3):1181-1189. DOI: 10.1007/s12011-021-02711-4.*
*9. Abdel-Daim M.M., Alkahtani S., Almeer R., Albasher G. Alleviation of lead acetate-induced nephrotoxicity by Moringa oleifera extract in rats: highlighting the antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic activities. Environ Sci Pollut Res Int. 2020;27(27):33723-33731. DOI: 10.1007/s11356-020-09643-x.*
*10. Alhusaini A.M., Faddah L.M., Hasan I.H., Jarallah S.J., Alghamdi S.H., Alhadab N.M. et al. Vitamin C and Turmeric Attenuate Bax and Bcl-2 Proteins' Expressions and DNA Damage in Lead Acetate-Induced Liver Injury. Dose Response. 2019;17(4):1559325819885782. DOI: 10.1177/1559325819885782.*
*11. Li Y., Lv H., Xue C., Dong N., Bi C., Shan A. Plant Polyphenols: Potential Antidotes for Lead Exposure. Biol Trace Elem Res. 2021;199(10):3960-3976. DOI: 10.1007/s12011-020-02498-w.*
*12. Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г., Топчян А.В., Акопян В.П., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А. Цереброваскулярные, нейропротекторные и антиаритмические свойства анксиолитика афобазола // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2022. № 16. Т. 3. С. 65–73.*
*13. Tsorin I.B., Barchukov V.V., Vititnova M.B., Kryzhanovskii S.A., Seredenin S.B. Anti-Ischemic Activity of Fabomotizole Hydrochloride under Conditions of Endothelial Dysfunction. Bull Exp Biol Med. 2019;167(5):634-636. DOI: 10.1007/s10517-019-04586-x. . 14. Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Mozhaeva I.V. Korrekciya endotelial'noj disfunkcii pri nikelevoj intoksikacii ingibitorami ekspressii eNOS i arginazy v eksperimente // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2018. № 4. S. 175.*
*15. Kurkin D.V., Abrosimova E.E., Bakulin D.A., Kovalev N.S., Dubrovina M.A., Borisov A.V. i dr. Modulyaciya aktivnosti razlichnyh sintaz oksida azota v kachestve podhoda k terapii endotelial'noj disfunkcii // Farmaciya i farmakologiya. 2022. № 10. T. 2. S. 130–153.*
*16. Razumnaya F.G., Kamilov F.H., Kapuler O.M., Mufazalova N.A. K farmakologii afobazola // Fundamental'nye issledovaniya. 2014. № 7-4. S. 848–855.*