

ОБЗОРНЫЕ  
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ТОКСИЧНОСТИ СВИНЦА  
И ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

© 2022 г. С. Г. Дзугкоев<sup>1, \*</sup>, Ф. С. Дзугкоева<sup>1</sup>, О. И. Маргиева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального научного центра  
“Владикавказский научный центр Российской академии наук”, Владикавказ, Россия

\*E-mail: pathbiochem@mail.ru

Поступила в редакцию 10.02.2022 г.

После доработки 10.03.2022 г.

Принята к публикации 25.03.2022 г.

В обзоре обсуждается вопрос о механизмах развития токсических эффектов ацетата свинца на сосудистую и нервную системы, а также на внутренние органы. Свинец инициирует развитие окислительного стресса и активацию свободно-радикальных процессов. Проведенные за последние годы экспериментальные и клинические исследования показали важную патогенетическую роль окислительного стресса в нарушении функции сосудистого эндотелия в развитии патологии внутренних органов, особенно почек и печени. Активация свободно-радикальных процессов, нарушение биоэнергетики клеток сопровождаются снижением уровня продукции оксида азота как основного вазодилататора. Развивается дисфункция эндотелия, происходит повышение сосудистого тонуса, что приводит к системной вазоконстрикции. С другой стороны, активные формы кислорода и продукты перекисного окисления липидов стимулируют образование провоспалительных цитокинов и проапоптотических белков, вызывающие воспалительные процессы в клетках внутренних органов, повреждение ДНК, апоптоз клеток и стойкие нарушения функции почек и печени. В связи с вышеизложенным, исследователями разработаны и использованы различные вещества с антиоксидантными, противовоспалительными свойствами, а также способные улучшить биоэнергетику клеток органов. В их числе растительные производные: экстракт *Moringa oleifera*, куркумин, витамин С, сочетание витамина С с куркумином, а также аналоги антиоксидантов эндогенного происхождения – L-карнитин и коэнзим Q<sub>10</sub>. В клетках внутренних органов содержится значительное количество убихинона, необходимого для функционирования дыхательной цепи и выполнения антиоксидантной роли.

*Ключевые слова:* тяжелые металлы, ацетат свинца, перекисное окисление липидов, дисфункция эндотелия, антиоксиданты

DOI: 10.31857/S0869813922050028

Изучение механизмов негативного влияния экотоксикантов на здоровье человека не перестает быть актуальной проблемой. Особое место среди ксенобиотиков занимают тяжелые металлы и их соединения, содержание которых в экосистеме по данным систематического мониторинга Роспотребнадзора в стране зачастую превышает уровень предельно допустимой концентрации. Особое место среди них занимает свинец как наиболее токсичный, включенный в список приоритетных экологических загрязнителей рядом международных организаций, в том числе ВОЗ. Анализируя направления международной деятельности в области химической без-

опасности, следует отметить, что важнейшим критерием приоритетности служит распространенность химических веществ в окружающей среде [1–4]. Актуальность изучения особенностей влияния на человека соединений свинца определяется следующими факторами: уровнем загрязнения экосистемы, стойкостью, способностью к высокой степени кумуляции в биосфере и биологических объектах и соответственно высоким уровнем риска накопления в организме человека и животных [5, 6].

Попадая в организм, свинец накапливается в сосудистой системе, включая аорту, а также в жизненно-важных органах: почках и печени. Обладая переменной валентностью, свинец индуцирует развитие окислительного стресса, нарушение NO-продуцирующей функции эндотелия сосудов и снижение продукции оксида азота (NO) как основного вазодилататора. Развивается патологический процесс, который называется дисфункция эндотелия, приводящий к повышению тонуса сосудов, вазоконстрикции и повышению кровяного давления. Помимо этого, в условиях окислительного стресса активизируется продукция провоспалительных цитокинов и проапоптических белков. Все эти факторы способствуют повреждению клеток внутренних органов, снижению уровня функциональных показателей и развитию необратимых гистопатологических процессов.

Основываясь на данных литературы об участии окислительного стресса в механизмах токсичности ацетата свинца, ряд исследователей предложили использовать вещества с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами для нейтрализации негативных проявлений. В комплекс таких антиоксидантов вошли вещества растительного происхождения: экстракт *Moringa oleifera*, куркумин, витамин С, сочетание витамина С с куркумином, а также аналоги антиоксидантов эндогенного происхождения – L-карнитин и коэнзим Q<sub>10</sub>.

Целью данного исследования является анализ данных современной литературы о молекулярно-клеточных механизмах токсического действия, в том числе ангиотоксического действия свинца и о разработке на их основе новых методов патогенетической коррекции.

Методологические подходы, используемые в обзоре, основываются на изучении достаточного количества источников литературы в плане реализации поставленной цели. В процессе анализа данных литературы использован критический подход к изучаемым работам, их соответствие адекватности статистическим методам и разная научная платформа подходов к анализу обсуждаемой проблемы. Особое внимание уделено рассмотрению причинно-следственных связей метаболических нарушений, включая перекисное окисление липидов (ПОЛ), нарушение антиоксидантной системы (АОС), возможности образования оксида азота, провоспалительных цитокинов и проапоптических белков, вызывающих не только функциональные, но и гистопатологические изменения во внутренних органах. Рассматриваются также возможные пути коррекции негативных проявлений свинца, которые происходят даже при воздействии относительно низких концентраций. Токсичность свинца вызывает серьезную озабоченность в области общественного здравоохранения, поскольку страдает здоровье миллионов людей в мире, причем, это касается как молодой, так и стареющей части населения [7–10]. Особенно чувствительны к воздействию свинца дети, у которых могут наблюдаться нейрокогнитивные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания [11, 12].

При контакте человека со свинцом происходит ингибирование синтеза гема гемоглобина в кроветворных органах, развивается нормохромная анемия с последующей гипоксией [1, 9]. Нарушение транспорта кислорода и переменная валентность свинца способствуют образованию свободных радикалов кислорода (перекиси водорода H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, супероксид-анион радикала O<sub>2</sub><sup>-</sup>, радикала гидроксила OH<sup>•</sup>) и развитию оксидативного стресса [8, 13]. Перекисное окисление липидов является

достаточно распространенным явлением, играет весьма важную роль в нормальной жизнедеятельности клеток, регулируя структурную перестройку фосфолипидов клеточных мембран и изменения метаболизма. Вместе с тем интенсификация свободно-радикальных процессов является патогенетическим звеном ряда негативных проявлений, включая свинцовую интоксикацию. Достаточно многочисленные данные литературы свидетельствуют о способности свинца активировать свободно-радикальное окисление в крови, в клетках мозга, печени, миокарда [8, 13, 14]. Как политропный яд, свинец поражает нервную, сердечно-сосудистую системы и практически все внутренние органы [14–18]. Будучи основным экскреторным органом, почки удаляют из организма токсины, включая, в частности, элементы, имеющие плотность более 5 г/см<sup>3</sup>. Клетки проксимальных канальцев почек особенно уязвимы для действия свинца. Свинцовые белковые комплексы могут быть обнаружены в качестве основных ядер включения при микроскопии почечной ткани. В механизмах элиминации нефротоксинов почками участвуют процессы мембранного транспорта, канальцевой секреции, связывания с белками, пиноцитоз и метаболическая инактивация. Поэтому в механизме развития свинцовой нефропатии участвуют эндотелиальные и мезангиальные клетки, канальцевый эпителий, базальные мембраны как гломерул, так и канальцев. Эти воздействия могут вызывать функциональные и морфологические изменения, приводящие к нефропатии. В зависимости от длительности контакта со свинцом и количества кумулированного вещества развиваются функциональные нарушения почек, которые могут закончиться хронической необратимой нефропатией [18]. Экспериментально на крысах показано, что хроническое воздействие свинца привело к его накоплению в почках, нарушению их структуры и функции. Помимо окислительного стресса, токсическое влияние свинца проявляется развитием процесса воспаления и апоптоза клеток органов, в частности почек. В этом механизме авторы отмечают участие провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) интерлейкина 1 $\beta$  (iL-1 $\beta$ ), интерлейкинов-2, -4, -6, -8 и проапоптотических ферментов – циклооксигеназы, каспазы-3, BAX, а также снижение уровня противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-10 (iL-10) в почках. Влияния такого плана происходят на фоне истощения антиоксидантного статуса: активности антиоксидантных ферментов и содержания восстановленного глутатиона [15, 19].

Анализируя изменения функционального состояния почек под влиянием ацетата свинца выявляется диуретическое и натрийуретическое его действие вследствие снижения канальцевой реабсорбции воды ( $R_{H_2O}$ ) и натрия  $R_{Na}$  (%) [20]. Важная роль при токсическом поражении почек отводится активности Na,K-АТФ-азы, являющейся составной частью натриевого насоса и играющей основную роль в реабсорбции натрия в почечных канальцах. Этот фермент является непосредственным участником процесса расщепления макроэргических фосфатных связей АТФ, обеспечивая энергией активный транспорт натрия и калия. Na,K-АТФ-аза стимулируется одновременным повышением концентрации натрия и АТФ внутри клетки и калия снаружи. При этом фермент при гидролизе одной молекулы АТФ выбрасывает 3 иона натрия наружу, а 2 иона калия внутрь клетки [21].

Снижение активности Na,K-АТФ-азы в эритроцитах отмечают авторы на ранних этапах воздействия свинца и кадмия [22, 23]. Уменьшению активности данного фермента могут способствовать нарушение конформации молекулы вследствие перекисного окисления липидов, а также изменения калиевых и кальций-калиевых каналов. Развивающийся окислительный стресс способствует понижению биодоступности оксида азота (NO). Зная о том, что NO вызывает дилатацию через активацию калиевых каналов и Na,K-АТФ-азу, следует отметить, что его недостаток

может приводить к нарушению ион-селективных калиевых каналов и соответственно активности Na,K-АТФ-азы [24].

Анализ данных литературы показал, что показателями повреждения почек являются функциональные изменения в нефроне, повышение в сыворотке крови содержания мочевины, креатинина и нитратов/нитритов, а также уровня проапоптотических маркеров: BAX, каспазы-3 при понижении антиапоптотических маркеров BCL-2 [20, 25]. Снижение функционального резерва может играть очень важную роль в чувствительности почки к повреждающему фактору. Каскад дегенеративных процессов может либо стабилизироваться, либо привести к хронической почечной недостаточности. У 73% людей, подверженных действию свинца, наблюдается хроническая болезнь почек, сочетающаяся с сердечно-сосудистыми заболеваниями [26].

В соответствии с данными литературы, на фоне свинцовой интоксикации происходит и повреждение печени, повышение в ней содержания малонового диальдегида как маркера окислительного стресса [27, 28]. Увеличивается экспрессия провоспалительных факторов и одновременно происходит нарушение обмена холестерина. Причинно-следственные связи свидетельствуют о повышении проницаемости цитоплазматической мембраны гепатоцита, способствующее выходу из клетки ферментов: АЛАТ, АсАТ, кислой и щелочной фосфатаз и повышению их активности во внеклеточной среде. Одновременно выявляется увеличение содержания холестерина и триглицеридов, билирубина, креатинина, мочевины в сыворотке крови.

Низкие дозы свинца могут оказывать влияние на сосудистый тонус, изменяя содержание NO как основного регулятора. В литературе приведены данные о том, что на фоне адrenomиметика – фенилэфрина свинец снижает вазоконстрикторную реакцию и увеличивает биодоступность NO. Одновременно происходит активация рецепторов ангиотензина-1 (АТ1) и ангиотензина-2 (АТ2) и метаболического пути фосфатидил-инозитол-3-киназы (PI3K-протеинкиназы) как проявление защитной реакции [29]. Повышенная биодоступность NO в этом исследовании была обусловлена возросшим уровнем экспрессии индуцибельной NO-синтазы (iNOS), что подтверждают данные литературы [30]. Рассматривая в таком аспекте этот вопрос, следует отметить, что при повышенной биодоступности NO его взаимодействие с супероксиданион-радикалом образует пероксинитрит, играющий роль активного окислителя и оказывающий прямое влияние на активность железосодержащих ферментов и цикла лимонной кислоты. Следовательно, продуцируемый iNOS NO является ключевым фактором окислительного стресса в повреждении ДНК, подавлении активности ферментов, необходимых для репликации ДНК, регуляции генетических и эпигенетических процессов [3]. В свою очередь, генетические изменения под влиянием активных радикалов могут быть одной из причин апоптоза, повышения уровня экспрессии апоптогенных белков: BAX, FAS, p53/AIP1. Вместе с тем выявляется сниженный базальный уровень NO, продуцируемый конститутивным ферментом – эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) [31].

Итак, отравление свинцом представляет серьезную опасность для здоровья человека. Его токсичность влияет на различные метаболические пути. Исследованиями установлено, что на фоне окислительного стресса развиваются признаки воспаления: лейкоцитоз, лимфоцитоз, снижение содержания общего белка, альбуминов, глобулинов [27]. Даже малые дозы свинца, вводимые внутривенно в течение 6 недель, вызывают повреждение образования гема, повышение синтеза цитохрома P<sub>450</sub> в печени и при этом оказывают генотоксическое действие [7]. Поскольку все ксенобиотики окисляются в микросомальной фракции гепатоцита, то они могут оказывать на клетку повреждающее действие, но вместе с тем, ряд веществ теряют свои токсические свойства. Одним из механизмов ангиотоксического действия свинца является активация сигнальных путей митоген-активируемой

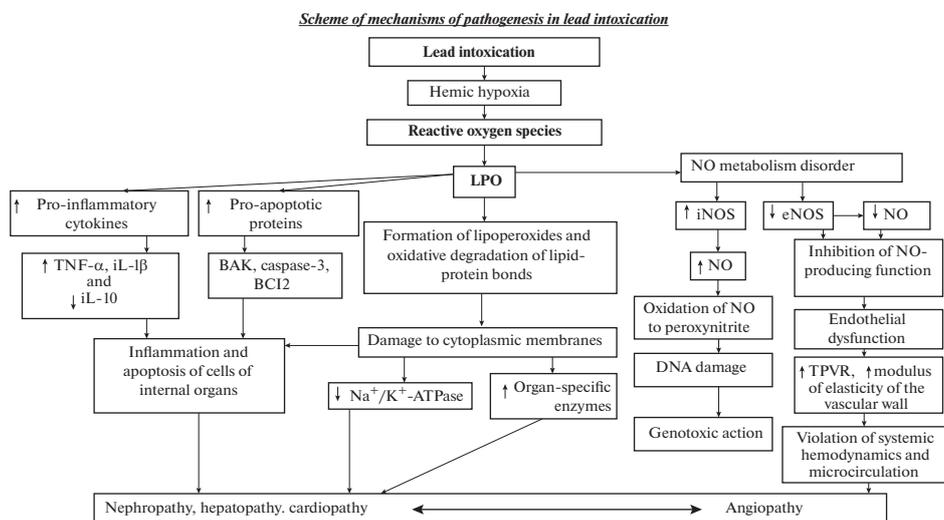


Рис. 1. Схема механизмов патогенеза при свинцовой интоксикации.

протеинкиназы, которая запускает каскад реакций синтеза провоспалительных белков, приводящий к увеличению сосудистого сопротивления и артериального давления [6, 32]. Помимо этого, тяжелые металлы увеличивают активность НАДФН-оксидазы, которая снижает биодоступность NO и приводит к системной вазоконстрикции (рис. 1).

Исходя из анализа данных литературы о метаболических нарушениях свинцовой интоксикации, ряд авторов использовали различные вещества с антиоксидантными свойствами для ингибирования окислительного стресса и восстановления функции органов. Известны данные сочетанного применения свинца с куркумином, витамином С, а также комбинации витамина С с куркумином [16, 27]. Данные показали, что антиоксиданты частично улучшили негативные изменения биохимических показателей, а также оказали противовоспалительное действие на печень, ингибируя образование провоспалительных факторов. Очевидно, растительные полифенолы вступают в реакцию хелатирования со свинцом, препятствуют его всасыванию, снижают токсичность и оказывают антиоксидантное действие [17]. Эффективным оказывается и экстракт *Moringa oleifera* в подавлении нефротоксичности [15]. Исследования о влиянии L-карнитина на токсические проявления свинца были проведены на крысах при добавлении его в пищу. Результаты показали, что L-карнитин препятствует развитию нежелательных эффектов свинца, оказывая ингибирующее влияние на уровень окислительного стресса, о котором судили по содержанию малонового диальдегида, и ферментативную составляющую: супероксиддисмутазу и каталазу [33].

Показано, что свинцовая интоксикация, вызванная добавлением ацетата свинца в дозе 1 г/100 мл H<sub>2</sub>O в течение 28 дней у крыс, привела к снижению уровня экспрессии гена металлотioneина-3 (MT3) в печени и почках, мРНК цитохрома С, а также нарушению липидного спектра крови – повышению общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП и ослаблению защитной роли коэнзима Q<sub>10</sub> (КоQ<sub>10</sub>) [34]. На этом фоне 28-дневное лечение коэнзимом Q<sub>10</sub> (10 мг/кг массы тела) показало повышение уровня экспрессии гена MT3 в клетках печени и почек, мРНК цитохрома С, содержания антиоксидантного белка MT3 в печени и почках. КоQ<sub>10</sub> оказался весь-

ма эффективным, позитивно действующим фактором на вышеуказанные показатели, о чем свидетельствует отсутствие существенных различий от уровня контроля. Одновременно КоQ<sub>10</sub> препятствовал повышению уровня ОХС, ХС ЛПНП. В своем исследовании автор использовал ПЦР-диагностику, иммуносорбентный анализ и биохимические методы определения липопротеиновых фракций. Полученные результаты являются доказательными фактами эффективности действия КоQ<sub>10</sub> при свинцовой интоксикации [34].

Позитивные эффекты КоQ<sub>10</sub> были установлены и в исследованиях других авторов, которые вводили крысам ацетат свинца внутрибрюшинно в дозе 5 мг/кг в течение 6 недель. Определяли соотношения окисленной и восстановленной форм КоQ<sub>10</sub> в сыворотке крови, мозговой, почечной и печеночной тканях. Данные показали преобладание окисленной формы КоQ<sub>10</sub> из-за сниженной активности NADPH-CoQ-редуктазы, что и благоприятствовало развитию окислительного стресса в клетках мозга, почек и печени [35].

Исследования показали, что повышенные концентрации свинца в окружающей среде приводят у детей к снижению уровня когнитивной функции и нарушению поведенческих реакций. Токсические воздействия свинца на организм беременной женщины в период раннего внутриутробного развития плода свидетельствовали об изменениях психометрических функций в постнатальном периоде развития ребенка, а также биохимических показателей окислительного стресса [36]. В дополнение к этому проведена серия нейробиохимических исследований у крыс с моделью свинцовой интоксикации. Данные свидетельствуют о многочисленном и сложном многообразии нейротоксического действия свинца, включая нарушение поведенческих реакций. КоQ<sub>10</sub> позитивно модулировал функцию корковых нейронов и их энергетический метаболизм [37, 38].

Такие позитивные изменения могут быть связаны с убихинон-ассоциированной частью дыхательной цепи. КоQ<sub>10</sub> как составляющая часть III комплекса цепи переноса электронов принимает электроны и протоны от I и II комплексов и транспортирует электроны к цитохромам. В определенных точках сопряжения протоны выбрасываются на внешнюю сторону внутренней мембраны митохондрий, обращенной в межмембранное пространство, создавая электро-химический градиент, необходимый для окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Кроме этого, КоQ<sub>10</sub> является единственным саморегенерирующим антиоксидантом липидной природы, который препятствует окислительной модификации белков и липидов цитоплазматических мембран, поддерживая нормальную структуру фосфолипидов. Антиоксидантные свойства КоQ<sub>10</sub> участвуют в поддержании восстановленного  $\alpha$ -токоферола в составе хиломикронов, ЛПНП в сыворотке крови, препятствуя их окислительной модификации. Поскольку КоQ<sub>10</sub> синтезируется из мевалоната как и холестерин, он может играть роль конкурентного ингибитора синтеза холестерина, оказывая влияние на его уровень в сыворотке крови [39, 40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы свидетельствует о высокой токсичности свинца и его способности накапливаться как в объектах биосферы, так и в организме человека и животных.

Рассматривая повреждение метаболических путей под влиянием свинцовой интоксикации, следует отметить, что основным патогенетическим звеном является нарушение в системе ПОЛ–АОС, приводящее к окислительному стрессу и развитию дисфункции эндотелия. Даже низкие дозы свинца влияют на сосудистый тонус, экспрессию eNOS и содержание NO как основного вазодилатора. Однако

следует отметить наличие сведений литературы о повышении экспрессии iNOS и содержания нитратов/нитритов, играющих роль в механизме токсичности. Эти факторы индуцируют повреждение ДНК и подавляют активность ферментов для репликации ДНК, соответственно, оказывают генотоксическое действие.

Другим механизмом ангиотоксического влияния свинца является активация сигнальных путей митоген-активируемой протеинкиназы, которая запускает каскад реакций синтеза провоспалительных белков, приводящий к увеличению сосудистого тонуса и артериального давления. Как показано в обзоре литературы, свинец поражает нервную, сердечно-сосудистую системы и внутренние органы, особенно почки и печень. В развитии свинцовой нефропатии участвуют эндотелиальные и мезангиальные клетки, канальцевый эпителий, базальные мембраны гломерул и канальцев. Эти изменения в нефроне приводят к значительному сокращению функционального резерва почек, процессу воспаления и апоптозу клеток. В механизме этих изменений играют роль повышенная экспрессия провоспалительных и проапоптотических ферментов и цитокинов на фоне сниженного уровня противовоспалительных цитокинов и белков. Маркерами повреждения печени являются уровни экспрессии провоспалительных факторов и активности ферментов: АлАТ, АсАТ, кислой и щелочной фосфатаз, а также холестерина и билирубина в сыворотке крови.

Коррекция и профилактика негативных проявлений свинцовой интоксикации достигается применением веществ, обладающих антиоксидантными, противовоспалительными и энергообразующими свойствами как растительного происхождения: экстракт *Moringa oleifera*, куркумина и его комбинации с витамином С, так и аналогами эндогенного происхождения: L-карнитином и коэнзимом Q<sub>10</sub>. L-карнитин обеспечивает транспорт высших жирных кислот в митохондрии с последующим их окислением и энергообразованием. Высокая эффективность коэнзима Q<sub>10</sub> обусловлена одновременно антиоксидантным, противовоспалительным действием, стимулированием работы электрон-транспортной цепи в митохондриях и синтеза АТФ. Анализ данных литературы предполагает дальнейшее изучение превентивных мероприятий для регуляции метаболических нарушений при интоксикационном синдроме.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках плановой НИР за счет средств федерального бюджета, выделяемых на выполнение Государственного задания.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Идея и план статьи, редактирование рукописи статьи (С.Г.Д.), сбор данных, анализ публикаций по теме статьи, написание и редактирование рукописи (С.Г.Д., Ф.С.Д., О.И.М.)

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *de Souza ID, de Andrade AS, Dalmolin RJS* (2018) Lead-interacting proteins and their implication in lead poisoning. *Crit Rev Toxicol* 48(5): 375–386. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1429387>
2. *Ericson B, Gabelaia L, Keith J, Kashibadze T, Beraia N, Sturua L, Kazzi Z* (2020) Elevated Levels of Lead (Pb) Identified in Georgian Spices. *Ann Glob Health* 86(1): 124. <https://doi.org/10.5334/aogh.3044>

3. *Mani MS, Kabekkodu SP, Joshi MB, Dsouza HS* (2019) Ecogenetics of lead toxicity and its influence on risk assessment. *Hum Exp Toxicol* 38(9): 1031–1059.  
<https://doi.org/10.1177/0960327119851253>
4. *Obeng-Gyasi E* (2019) Sources of lead exposure in various countries. *Rev Environ Health* 34(1): 25–34.  
<https://doi.org/10.1515/reveh-2018-0037>
5. *Boskabady M, Marefati N, Farkhondeh T, Farzaneh Sh, Farshbaf A, Boskabady MH* (2018) The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. *Environment Int* 120: 404–420.  
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.013>
6. *Caito S, Lopes ACBA, Paoliello MB, Aschner M* (2017) Toxicology of Lead and Its Damage to Mammalian Organs. *Met Ions Life Sci* 17:/books/9783110434330/9783110434330-016/9783110434330-016.xml.  
<https://doi.org/10.1515/9783110434330-016>
7. *Minigalieva IA, Shtin TN, Makeyev OH, Panov VG, Privalova LI, Gurvic VB, Sutunkova MP, Bushueva TV, Sakhaudinova RR, Klinova SV, Solovyeva SN, Chernyshov IN, Shuman EA, Korotkov AA, Katsnelson BA* (2020) Some outcomes and a hypothetical mechanism of combined lead and benzo(a)pyrene intoxication, and its alleviation with a complex of bioprotectors. *Toxicol Rep* 12(7): 986–994.  
<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.08.004>
8. *Mani MS, Joshi MB, Shetty RR, Dsouza VL, Swathi M, Kabekkodu SP, Dsouza HS* (2020) Lead exposure induces metabolic reprogramming in rat models. *Toxicol Lett* 15 335: 11–27.  
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.09.010>
9. *Кузьмина ЛП, Хотулева АГ, Безрукавникова ЛМ, Соркина НС, Цидильковская ЭС* (2018) Использование современных клинико-лабораторных методов исследования при проведении биологического мониторинга воздействия свинца на организм работников свинецперерабатывающего предприятия. *Здоровье населения и среда обитания* 7(304). [*Kuz'mina LP, Hotuleva A, Bezrukavnikova LM, Sorkina NS, Cidil'kovskaja JeS* (2018) The use of modern clinical and laboratory methods of research in the conduct of biological monitoring of the impact of lead on the body of workers at a lead processing enterprise. *Public Health and Habitat* 7(304). (In Russ)].
10. *Rahman Z, Singh VP* (2019) The relative impact of toxic heavy metals (THMs) (arsenic (As), cadmium (Cd), chromium (Cr)(VI), mercury (Hg), and lead (Pb)) on the total environment: an overview. *Environ Monit Assess* 191(7): 419.  
<https://doi.org/10.1007/s10661-019-7528-7>
11. *Al Osman M, Yang F, Massey IY* (2019) Exposure routes and health effects of heavy metals on children. *Biometals* 32(4): 563–573.  
<https://doi.org/10.1007/s10534-019-00193-5>
12. *Evens A, Hryhorczuk D, Lanphear BP, Rankin K, Lewis DA, Forst L, Rosenberg D* (2015) The impact of low-level lead toxicity on school performance among children in the Chicago Public Schools: a population-based retrospective cohort study. *Environ Health* 14, 21.  
<https://doi.org/10.1186/s12940-015-0008-9>
13. *Fan Y, Zhao X, Yu J, Xie J, Li C, Liu D, Tang C, Wang C* (2020) Lead-induced oxidative damage in rats/mice: A meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol* 58: 126443.  
<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.126443>
14. *Bakulski KM, Seo YA, Hickman RC, Brandt D, Vadari HS, Hu H, Park SK* (2020) Heavy Metals Exposure and Alzheimer's Disease and Related Dementias. *J Alzheimers Dis* 76(4): 1215–1242.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-200282>
15. *Abdel-Daim MM, Alkahtani S, Almeer R, Albasher G* (2020) 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* 27(27): 33723–33731.  
<https://doi.org/10.1007/s11356-020-09643-x>
16. *Alhusaini AM, Faddah LM, Hasan IH, Jarallah SJ, Alghamdi SH, Alhadab NM, Badr A, Elorabi N, Zakaria E, Al-Anazi A* (2019) Vitamin C and Turmeric Attenuate Bax and Bcl-2 Proteins' Expressions and DNA Damage in Lead Acetate-Induced Liver Injury. *Dose Response* 17(4): 1559325819885782.  
<https://doi.org/10.1177/1559325819885782>
17. *Li Y, Lv H, Xue C, Dong N, Bi C, Shan A* (2021) Plant Polyphenols: Potential Antidotes for Lead Exposure. *Biol Trace Elem Res* 199(10): 3960–3976.  
<https://doi.org/10.1007/s12011-020-02498-w>
18. *Gundacker C, Forsthuber M, Szjgeti T, Kakucs R, Mustieles V, Fernandez MF, Bengtsen E, Vogel U, Hougaard KS, Saber AT* (2021) Lead (Pb) and neurodevelopment: A review on exposure and biomarkers of effect (BDNF, HDL) and susceptibility. *Int J Hyg Environ Health* 238: 113855.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113855>
19. *Metryka E, Chibowska K, Gutowska J, Falkowska A, Kupnicka P, Barczak K, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I* (2018) Lead (Pb) Exposure Enhances Expression of Factors Associated

- with Inflammation. *Int J Mol Sci* 20; 19(6): 1813.  
<https://doi.org/10.3390/ijms19061813>
20. *Дзугкоев СГ, Дзугкоева ФС, Маргиева ОИ, Можжаева ИВ* (2022) Анализ механизмов нарушения функциональных показателей внутренних органов при сатурнизме в эксперименте у крыс. *Бюл эксперим биол мед* 173(2): 177–181. [*Dzugkoev SG, Dzugkoeva FS, Margieva OI, Mozhaeva IV* (2022) Analysis of the mechanisms of violation of the functional parameters of internal organs in saturnism in the experiment in rats. *Bull Exp Biol Med* 173(2): 177–181. (In Russ)].  
<https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-2-177-181>
  21. *Friedrich T, Tavraz NN, Junghans C* (2016) ATP1A2 Mutations in Migraine: Seeing through the Facets of an Ion Pump onto the Neurobiology of Disease. *Front Physiol* 7: 239.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00239>
  22. *Yücebilgiç G, Bilgin R, Tamer L, Tükel S* (2003) Effects of lead on Na<sup>(+)</sup>-K<sup>(+)</sup>ATPase and Ca<sup>(+2)</sup>ATPase activities and lipid peroxidation in blood of workers. *Int J Toxicol* 22(2): 95–97.  
<https://doi.org/10.1080/10915810305096>
  23. *Nazima B, Manoharan V, Miltonprabu S* (2016) Oxidative stress induced by cadmium in the plasma, erythrocytes and lymphocytes of rats: Attenuation by grape seed proanthocyanidins. *Hum Exp Toxicol* 35(4): 428–447.  
<https://doi.org/10.1177/0960327115591376>
  24. *Kloza M, Baranowska-Kuczko M, Toczek M, Kusaczuk M, Sadowska O, Kasacka I, Kozłowska H* (2019) Modulation of Cardiovascular Function in Primary Hypertension in Rat by SKA-31, an Activator of K<sub>Ca</sub>2.x and K<sub>Ca</sub>3.1 Channels. *Int J Mol Sci* 20(17): 4118.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20174118>
  25. *Al-Megrin WA, Soliman D, Kassab RB, Metwally DM, Ahmed E Abdel Moneim, El-Khadragy MF* (2020) Coenzyme Q10 Activates the Antioxidant Machinery and Inhibits the Inflammatory and Apoptotic Cascades Against Lead Acetate-Induced Renal Injury in Rats. *Front Physiol* 7:11:64.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00064>
  26. *Satarug S, C Gobe G, A Vesey D, Phelps KR* (2020) Cadmium and Lead Exposure, Nephrotoxicity, and Mortality. *Toxics* 8(4): 86.  
<https://doi.org/10.3390/toxics8040086>
  27. *Abdelhamid FM, Mahgoub HA, Ateya AI* (2020) Ameliorative effect of curcumin against lead acetate-induced hemato-biochemical alterations, hepatotoxicity, and testicular oxidative damage in rats. *Environ Sci Pollut Res Int* 1: 10950–10965.  
<https://doi.org/10.1007/s11356-020-07718-3>
  28. *Okesola MA, Ajiboye BO, Oyinloye BE, Ojo OA* (2019) Effect of Zingiber officinale on some biochemical parameters and cytogenetic analysis in lead-induced toxicity in experimental rats. *Toxicol Mech Methods* 29(4): 255–262.  
<https://doi.org/10.1080/15376516.2018.1558321>
  29. *Fiorim J, Simões MR, de Azevedo BF, Ribeiro RF Junior, Dos Santos L, Padilha AS, Vassallo DV* (2020) Increased endothelial nitric oxide production after low level lead exposure in rats involves activation of angiotensin II receptors and PI3K/Akt pathway. *Toxicology* 443: 152557.  
<https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152557>
  30. *Abdel-Zaher AO, Abd-Ellatief RB, Aboulhagag NA, Farghaly HSM, Al-Wasei FMM* (2019) The interrelationship between gasotransmitters and lead-induced renal toxicity in rats. *Toxicol Lett* 310: 39–50.  
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.04.012>
  31. *Апыхтина ЕА, Коцуба АВ, Коркач ЮП, Андрусихина ИИ, Лампека ЕГ* (2007) Вазотоксическое действие свинца: роль нарушений в обмене эндогенного оксида азота. *Укр журн по проблемам медицины труда* 3(11): 56–62. [*Apyhtina EA, Kocuba AV, Korkach JuP, Andrusishina IN, Lampeka EG* (2007) Vasotoxic effect of lead: the role of disturbances in the metabolism of endogenous nitric oxide. *Ukr J Occupat Med* 3(11): 56–62. (In Russ)].  
<https://doi.org/10.33573/ujoh2007.03.056>
  32. *Yakimova NL, Sosedova LM, Vokina VA, Titov EA, Novikov MA* (2017) Experimental lead intoxication symptoms with hyperglycemia state. *Med Tr Prom Eko* (2): 54–56.
  33. *El-Sherbini ES, El-Sayed G, El Shotory R, Gheith N, Abou-Alsoud M, Harakeh SM, Karrouf GI* (2017) Ameliorative effects of l-carnitine on rats raised on a diet supplemented with lead acetate. *Saudi J Biol Sci* 24(6): 1410–1417.  
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.08.010>
  34. *Mazandaran AA, Khodarahmi P* (2021) The protective role of Coenzyme Q10 in metallothionein-3 expression in liver and kidney upon rats' exposure to lead acetate. *Mol Biol Rep* 48(4): 3107–3115.  
<https://doi.org/10.1007/s11033-021-06311-2>
  35. *Abdallah GM, El-Sayed el-SM, Abo-Salem OM* (2010) Effect of lead toxicity on coenzyme Q levels in rat tissues. *Food Chem Toxicol* 48(6): 1753–1756.  
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.04.006>

36. Rocha A, Trujillo KA (2019) Neurotoxicity of low-level lead exposure: History, mechanisms of action, and behavioral effects in humans and preclinical models. *Neurotoxicology* 73: 58–80. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.02.021>
37. Yousef AOS, Fahad AA, Moneim AEA, Metwally DM, El-Khadragy MF, Kassab RB (2019) The Neuroprotective Role of Coenzyme Q10 Against Lead Acetate-Induced Neurotoxicity Is Mediated by Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Apoptotic Activities. *Int J Environ Res Public Health* 16(16): 2895. <https://doi.org/10.3390/ijerph16162895>
38. Hargreaves I, Heaton RA, Mantle D (2020) Disorders of Human Coenzyme Q10 Metabolism: An Overview. *Int J Mol Sci* 21(18): 6695. <https://doi.org/10.3390/ijms21186695>
39. Горюшко ОА, Красных ЛМ, Кукес ВГ, Зозина ВИ (2019) Значение редокс-статуса коэнзима Q10 как биомаркера окислительного стресса. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения № 3. [Goroshko OA, Krasnykh LM, Kukes VG, Zozina VI (2019) Significance of the redox status of coenzyme Q10 as a biomarker of oxidative stress. *Bull Scientific Center for Expertise* № 3. (In Russ)].
40. Pradedova EV, Nimaeva OD, Salyaev RK (2014) Redox enzymes of Red Beetroot vacuoles (*Beta vulgaris* L.) *J Stress Physiol Biochem* 4.

### Analysis of the Mechanisms of Lead Toxicity and Their Pathogenetic Correction

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

<sup>a</sup>*Institute of 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, Russia*

\*E-mail: [patbiochem@mail.ru](mailto:patbiochem@mail.ru)

The review discusses the question of the mechanisms of development of the toxic effects of lead acetate on the vascular and nervous systems, as well as internal organs. Experimental and clinical studies conducted in recent years have shown an important pathogenetic role of oxidative stress in the dysfunction of the vascular endothelium in the development of pathology of internal organs, especially the kidneys and liver. Activation of free-radical processes, violation of cell bioenergetics are accompanied by a decrease in the level of production of nitric oxide – as the main vasodilator. Endothelial dysfunction develops, an increase in vascular tone occurs, which leads to systemic vasoconstriction. On the other hand, reactive oxygen species and lipid peroxidation products stimulate the formation of pro-inflammatory cytokines and pro-apoptotic proteins, which cause inflammation in the cells of internal organs, DNA damage, cell apoptosis, and persistent impairment of kidney and liver function. In connection with the above, researchers have developed and used various substances with antioxidant, anti-inflammatory properties, as well as those capable of improving the bioenergetics of organ cells. Among them are plant derivatives: *Moringa oleifera* extract, curcumin, vitamin C, a combination of vitamin C with curcumin, as well as analogues of endogenous antioxidants – L-carnitine and coenzyme Q10. All tissues contain a significant amount of ubiquinone, which is essential for cellular functions, including the transport of electrons and protons in the respiratory chain, and an antioxidant role.

**Keywords:** heavy metals, lead acetate, lipid peroxidation, endothelial dysfunction, antioxidant