

ИЗУЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СУРЬМОЙ НА ФОНЕ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ. ПРОФИЛАКТИКА МЕЛАТОНИНОМ

Оганесян Д. Х.^{1,2}, Кабисов О. Т.², Брин В. Б.^{1,2}, Тебиева Д. М.¹.

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ), ул. Пушкинская 40, 362025, РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия.

²Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук» (ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН), ул. Вильямса 1, 362025, РСО-Алания, с. Михайловское, Россия.

Для корреспонденции: Оганесян Давид Хачатурович, к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ, старший научный сотрудник, ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН, e-mail: datosever@mail.ru

For correspondence: David Kh. Oganessian, PhD, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, North Ossetian State Medical Academy, Senior Researcher, Institute of Biomedical Research is a branch of the Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, e-mail: datosever@mail.ru

Information about authors:

Oganessian D. Kh., <https://orcid.org/0000-0002-6097-438X>

Kabisov O. T., <https://orcid.org/0000-0003-0823-682X>

Brin V. B., <https://orcid.org/0000-0001-8382-3210>

Tebieva D. M., <https://orcid.org/0009-0009-0342-8946>

РЕЗЮМЕ

Целью данного исследования было изучение влияния интоксикации сурьмой на параметры системной гемодинамики у крыс на фоне гиперкальциемии и применения мелатонина. Материал и методы. Эксперимент проводился на 75 крысах-самцах линии Вистар, разделенных на 7 групп. В течение 30 дней животным вводили хлорид сурьмы (3 мг/кг), витамин D₃ (3000 МЕ/100 г) и мелатонин (10 мг/кг) как по отдельности, так и в комбинации. Гиперкальциемия создавалась с помощью витамина D₃. Основные параметры гемодинамики – среднее артериальное давление (САД), частота сердечных сокращений (ЧСС), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС) – измерялись с помощью инвазивных методов. Результаты. Результаты показали, что интоксикация сурьмой вызывает значительное повышение САД и УПСС, а также снижение сердечного и ударного индексов, что свидетельствует о развитии гипокINETического типа кровообращения. Введение мелатонина и витамина D₃ по отдельности смягчало токсические эффекты сурьмы, снижая гипертензивное действие и улучшая сердечную функцию. Однако наиболее выраженный положительный эффект наблюдался при комбинированном применении мелатонина и витамина D₃, что привело к нормализации САД и значительному восстановлению сердечной функции. Заключение. Исследования подтверждают, что мелатонин и витамин D₃ могут быть эффективными средствами для снижения токсического воздействия сурьмы на сердечно-сосудистую систему, особенно при их совместном применении. Это открывает перспективы для дальнейшего изучения их защитных механизмов и возможного использования в практике.

Ключевые слова: сурьма, системная гемодинамика, гиперкальциемия, мелатонин, витамин D₃, кардиотоксичность.

STUDY OF SYSTEMIC HEMODYNAMIC PARAMETERS IN ANTIMONY INTOXICATION AGAINST THE BACKGROUND OF HYPERCALCEMIA UNDER THE CONDITIONS OF MELATONIN ADMINISTRATION

Oganessian D. Kh.^{1,2} Kabisov O. T.² Brin V. B.^{1,2} Tebieva D. M.¹

¹North Ossetian State Medical Academy, North Ossetia, Vladikavkaz, Russia

²Institute of Biomedical Research is a branch of the Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, North Ossetia-Alania, Mikhaylovskoye village, Russia

SUMMARY

The aim of this study was to investigate the effects of antimony intoxication on systemic hemodynamic parameters in rats against the background of hypercalcemia and melatonin administration. Material and methods. The experiment was conducted on 75 male Wistar rats divided into 7 groups. Over 30 days, the animals were administered antimony chloride (3 mg/kg), vitamin D₃ (3000 IU/100 g), and melatonin (10 mg/kg) both individually and in combination. Hypercalcemia was induced using vitamin D₃. Key hemodynamic parameters, such as mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), cardiac index (CI), stroke index (SI), and total peripheral resistance (TPR), were measured using invasive methods. Results. The results showed that antimony intoxication caused a significant increase in MAP and TPR, as

well as a decrease in CI and SI, indicating the development of a hypokinetic type of circulation. The administration of melatonin and vitamin D₃ individually mitigated the toxic effects of antimony, reducing hypertensive effects and improving cardiac function. However, the most pronounced positive effect was observed with the combined use of melatonin and vitamin D₃, which led to the normalization of MAP and significant restoration of cardiac function. Conclusion. The findings confirm that melatonin and vitamin D₃ can be effective in reducing the toxic effects of antimony on the cardiovascular system, particularly when used in combination. This opens prospects for further research into their protective mechanisms and potential clinical applications.

Key words: antimony, systemic hemodynamics, hypercalcemia, melatonin, vitamin D₃, cardiotoxicity.

Сурьма широко используется в различных отраслях промышленности, что делает ее значимым элементом в контексте экологических рисков. Основные области применения сурьмы включают: производство огнеупорных материалов, металлургию, производство полупроводников, пиротехники и боеприпасов. Сурьма может попадать в окружающую среду как естественным путем (например, при выветривании горных пород), так и в результате антропогенной деятельности. Основные источники загрязнения окружающей среды сурьмой включают: промышленные выбросы, отходы электроники, сельское хозяйство, автотранспорт.

Концентрация сурьмы в природных водах обычно невелика (менее 1 мкг/л), однако вблизи промышленных объектов или мест добычи сурьмяных руд может значительно повышаться. В почвах содержание сурьмы варьируется от 0,2 до 10 мг/кг, но в загрязненных районах может достигать сотен мг/кг.

Избыточное поступление сурьмы в организм человека может происходить в случаях профессионального воздействия. Например, работники горнодобывающей, металлургической и химической промышленности подвержены риску ингаляционного и кожного контакта с соединениями сурьмы. Употребление воды или продуктов, загрязненных сурьмой, особенно в районах с высокой антропогенной нагрузкой, ведет к энтеральному поступлению металла. Люди, живущие рядом с заводами или шахтами, могут подвергаться повышенному воздействию сурьмы через воздух, воду и почву.

Биологическая роль сурьмы в организме человека до сих пор остается недостаточно изученной. Хотя суточная потребность человека в сурьме оценивается в 50 мкг, нет убедительных доказательств того, что сурьма является необходимым микроэлементом для человека. Вопрос о том, насколько сурьма вредна для здоровья, остается спорным, что связано с ограниченным пониманием механизмов ее воздействия на организм [1].

Известно, что сурьма образует прочные связи с серой, взаимодействуя с сульфгидрильными группами ферментов, что приводит к наруше-

нию множества биохимических процессов. Это обуславливает ее высокую токсичность и потенциальную опасность для здоровья. Накопление сурьмы в организме может угнетать активность ферментов, участвующих в жировом, белковом и углеводном обмене, что приводит к дисфункции различных органов и систем [2].

Соединения сурьмы преимущественно поглощаются через дыхательные пути и пищеварительный тракт, после чего распределяются по легким, печени, почкам и сердцу, вызывая воспалительные процессы и ингибирование активности ферментов [3].

Влияние сурьмы на сердечно-сосудистую систему представляет особый интерес. Исследования показывают, что попадание в организм сурьмы может вызывать повреждение миокарда за счет активации перекисного окисления липидов. Установлена четкая зависимость «доза-эффект» между концентрацией сурьмы и уровнем биомаркеров окислительного стресса [4]. Кроме того, сурьма способна влиять на кальциевые токи в кардиомиоцитах, что может приводить к удлинению интервала QT и развитию опасных для жизни аритмий. Это особенно актуально для пациентов, получающих препараты сурьмы для лечения лейшманиоза [5].

Также имеются данные о том, что сурьма, подобно мышьяку, способна вызывать стресс эндоплазматического ретикулума, что сопровождается высвобождением ионов кальция из внутриклеточных депо. Кальций, являясь универсальным внутриклеточным мессенджером, играет ключевую роль в регуляции апоптоза и других клеточных процессов. Нарушение кальциевого гомеостаза может привести к серьезным последствиям для клеточной функции и выживаемости [6].

Таким образом, сурьма представляет собой потенциально опасный токсикант, способный вызывать серьезные нарушения в работе сердечно-сосудистой системы. Однако механизмы ее воздействия, особенно в условиях измененного кальциевого гомеостаза, требуют дальнейшего изучения. В связи с этим, исследование влияния сурьмы на параметры системной гемодинамики, а также поиск эффективных средств для сниже-

ния ее токсичности, таких как мелатонин, представляют значительный научный и практический интерес.

Поэтому целью данного исследования явилось изучение эффектов хлорида сурьмы на гемодинамические показатели лабораторных животных на фоне экспериментальной гиперкальциемии и введения мелатонина, а также при их сочетании в течение 30-ти дней.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали 105 самцов крыс линии Вистар массой 270–280 г (± 20 г), полученных из вивария ФГБОУ ВО СОГМА МЗ РФ (линия обновлена в июне 2019 г.). Содержание животных проводили при естественном световом режиме. Кормление осуществляли в соответствии с физиологическими потребностями, а доступ к воде обеспечивали *ad libitum*. Эксперимент проводили осенью 2024 года. Всех животных разделили на 7 групп ($n=15$ в каждой): Интактный контроль (группа сравнения); Контроль с витамином D_3 (внутрижелудочное введение); Контроль с мелатонином («МЕЛАКСЕН», внутрижелудочное введение); Опытная группа (интрагастральное введение хлорида сурьмы); Опытная группа (комбинированное введение хлорида сурьмы и витамина D_3); Опытная группа (комбинированное введение хлорида сурьмы и мелатонина); Опытная группа (комбинированное введение хлорида сурьмы, витамина D_3 и мелатонина).

Вещества вводили ежедневно в течение 30 дней. Курсовая доза хлорида сурьмы составила 90 мг/кг (3 мг/кг/сут). Раствор препарата готовили на *aquae destillatae* (концентрация сурьмы — 0,3 мг/мл). Гиперкальциемию моделировали с помощью «Аквадетрима» (аналог витамина D_3) в дозе 3000 МЕ/100 г массы тела (0,2 мл/100 г). Ранее было показано, что данная доза повышает уровень кальция в плазме с $2,186 \pm 0,087$ до $3,021 \pm 0,038$ ммоль/л [7]. Доза мелатонина («МЕЛАКСЕН») — 10 мг/кг. Все дозировки подобраны эмпирически в лаборатории кафедры нормальной физиологии СОГМА. Через 30 дней (без учета выходных) оценивали функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Исследование проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией (пересмотр 19.10.2024) [8], международными рекомендациями по работе с лабораторными животными (1985) и приказом МЗ РФ № 464н от 18.04.2021.

Гемодинамические параметры регистрировали в остром эксперименте под золотильным наркозом (0,3 мг в/м, «Virbas», Франция) [9]. Артериальное давление измеряли инвазивно (катеризация бедренной артерии, заполненной 9% раствором гепарина, с подключением к электро-

манометру «ДДА»). Минутный объем крови определяли с помощью термистора МТ-54М, введенного в дугу аорты через сонную артерию. В правое предсердие (через яремную вену) вводили 0,2 мл термоиндикаторного раствора. Кривые терморазведения фиксировали самописцем ЭПП-5. Рассчитывали: САД (формула: $САД = ДД + 1/3 ПД$), ЧСС (монитор МХ-04), СИ, УИ и УПСС (стандартные формулы).

Полученные данные анализировали в STATISTICA 10. Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро-Уилка ($W_f > W_m$). Для сравнений применяли t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены как $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение гемодинамических показателей выявило, что изолированное введение витамина D_3 и мелаксена экспериментальным животным не привело к достоверным изменениям параметров работы системы кровообращения и отличий от интактного контроля не наблюдалось.

При ежедневном введении хлорида сурьмы развивалась стойкая гипертензивная реакция сердечно-сосудистой системы, что проявлялось статистически значимым повышением среднего артериального давления по сравнению с контрольной группой. Основным патогенетическим механизмом повышения АД при интрагастральном введении токсиканта являлось достоверное увеличение удельного периферического сосудистого сопротивления.

Исследование насосной функции сердца выявило, что 30-дневное воздействие хлорида сурьмы приводит к ее нарушениям, что подтверждалось снижением: ударного индекса сердечного индекса относительно группы интактного контроля.

Комплексный анализ продемонстрировал, что резкое снижение сердечного индекса на фоне повышенного среднего артериального давления и достоверно увеличенного удельного периферического сосудистого сопротивления свидетельствует о формировании гипокинетического типа кровообращения при воздействии токсических доз соединений сурьмы.

Изолированное введение как витамина D_3 , так и мелатонина снижало токсические эффекты хлорида сурьмы. Так, наблюдалось некоторое снижение величины САД у животных, получавших витамин и препарат мелатонина в сравнении с животными с изолированным введением сурьмы. Однако, данный показатель оставался выше интактных значений. Аналогичная динамика отмечалась и для удельного периферического сосудистого сопротивления (табл.).

Таблица. Изменения параметров системной гемодинамики при использовании сурьмы на фоне гиперкальциемии и применения мелатонина.
Table. Changes in the parameters of systemic hemodynamics when using antimony against the background of hypercalcemia and melatonin administration.

Условия опыта	Стат. знач.	САД (мм рт. ст.)	ЧСС (уд. в мин.)	СИ (мл/100г)	УИ (мл/100г)	УПСС (усл. ед)
Контроль	$M \pm m$	110,5±1,15	384,5±2,018	59,66±1,46	0,155±0,003	1,49±0,04
Sb	$M \pm m$	119,38±1,45	408±3,25	42,05±0,71	0,103±0,001	2,27±0,03
	P контроль	0,002237	0,000931	0,0001554	0,0001554	0,0009229
Введение Sb+витамин D ₃	$M \pm m$	114,75±0,94	397±1,28	44,34±1,01	0,112±0,002	2,08±0,04
	P контроль	0,01771	0,0001554	0,0001554	0,000931	0,000931
	P Sb	0,03954	0,01556	0,08298	0,009917	0,008554
Введение Sb+ мелатонин	$M \pm m$	115±0,73	397±1,6	45,35±1,28	0,114±0,003	2,04±0,05
	P контроль	0,008312	0,0001554	0,0001554	0,000931	0,000931
	P Sb	0,04377	0,01787	0,03792	0,009917	0,00385
Введение Sb + D ₃ +мелатонин	$M \pm m$	109,88±1,83	376±5,81	52,46±1,43	0,140±0,005	1,68±0,04
	P контроль	0,9579	0,2345	0,01041	0,04568	0,01787
	P Sb	0,003695	0,002288	0,0001554	0,000931	0,0009148
	P Sb + витамин D3	0,03448	0,02077	0,001088	0,001337	0,001337
	P Sb + мелатонин	0,01984	0,02077	0,006993	0,003824	0,002663

Примечание: Различия в экспериментальных показателях и специфика факторных влияний принимались при критическом уровне достоверности (p) меньшем 0,05. Данные представлены в виде $M \pm m$, достоверные различия обсуждались при $p < 0,05$. Курсивом обозначены значения, не имеющие стат. достоверных отличий.

Применение витамина и мелатонина отдельно в условиях интоксикации хлоридом сурьмы привело к незначительному улучшению механической деятельности сердца, о чем свидетельствовало повышение сердечного и ударного индексов. При этом эти параметры так же оставались выше, чем в группе интактного контроля (табл.).

Таким образом, исходя из этих данных, можно заключить, что применение препаратов привело к уменьшению гипертензивного эффекта сурьмы, что достигалось благодаря нивелированию кардиотоксического действия металла и уменьшения резистивности сосудов.

Профилактика токсических явлений при введении хлорида сурьмы также осуществлялась сочетанным применением препаратов витамина D₃ и мелатонина (табл.). Комбинированный эффект данных препаратов выражался в виде снижения величины среднего артериального давления до интактного контроля в сочетании с падением значений УПСС. Помимо этого, наблюдалось значительное восстановление насосной функции сердца, о чем свидетельствовало восстановление

сердечного и ударного индексов. В результате устанавливалась нормотензия со слабо гипокинетическим типом кровообращения, т.к. насосная деятельность сердца не успевала восстановиться до интактных значений на фоне остающегося незначительно повышенным удельного периферического сосудистого сопротивления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что хроническая интоксикация сурьмой приводит к развитию гипокинетического типа кровообращения, характеризующегося значительным повышением среднего артериального давления (САД) и удельного периферического сосудистого сопротивления (УПСС), а также снижением сердечного (СИ) и ударного индексов (УИ). Эти данные согласуются с предыдущими работами, указывающими на способность сурьмы ингибировать кальциевые токи в кардиомиоцитах и провоцировать окислительный стресс, что нарушает сократительную функцию миокарда [1, 5]. В недавнем исследовании Chen et al. (2024) было показано, что сурьма индуцирует дисфункцию

митохондрий в кардиомиоцитах через активацию NLRP3-инфламмосомы, что дополнительно объясняет механизм снижения сердечного выброса в нашей работе [10].

Полученные нами результаты подтверждают гипотезу о том, что сурьма, подобно другим тяжелым металлам (например, мышьяку), вызывает дисфункцию эндоплазматического ретикула и нарушает кальциевый гомеостаз, что усугубляется на фоне гиперкальциемии [6].

Наблюдаемое повышение УПСС при интоксикации сурьмой коррелирует с данными Tan et al. (2020), которые связывают воздействие тяжелых металлов с эндотелиальной дисфункцией и вазоконстрикцией [4]. Однако в нашем исследовании гиперкальциемия, индуцированная витамином D₃, не усиливала негативные эффекты сурьмы, а в комбинации с мелатонином способствовала нормализации гемодинамики. Это противоречит некоторым работам, где гиперкальциемия рассматривается как фактор риска кардиотоксичности [7], но может объясняться модулирующим влиянием витамина D₃ на экспрессию антиоксидантных ферментов. Частичное восстановление гемодинамических параметров при изолированном применении мелатонина или витамина D₃ согласуется с их известными свойствами: мелатонин снижает окислительный стресс через активацию супероксиддисмутазы [1], а витамин D₃ модулирует кальций-зависимые signaling pathways [7]. Наиболее выраженный протективный эффект комбинированной терапии, вероятно, обусловлен синергизмом их действий: мелатонин нивелирует вызванное сурьмой повреждение мембран кардиомиоцитов, а витамин D₃ стабилизирует внутриклеточный кальциевый баланс.

Таким образом, Комбинированное применение витамина D₃ и мелатонина показало более выраженный защитный эффект против интоксикации сурьмой по сравнению с их отдельным использованием.

ВЫВОДЫ

1. Хроническое (30 дней) интрагастральное введение хлорида сурьмы вызывает развитие гипокINETической артериальной гипертензии.
2. Мелатонин и витамин D₃ при отдельном применении частично снижают кардиотоксическое действие сурьмы.
3. Комбинация витамина D₃ и мелатонина значительно уменьшает токсические эффекты сурьмы при пероральном поступлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lai Z., He M., Lin S., Ouyang V., Liu S. Antimony interaction with biomolecules and its impact on human health. *Ecotoxicology and*

Environmental Safety. 2022;233:113317. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113317.

2. Шекеева К. К. Роль сурьмы в организме человека и влияние поверхностно-активных веществ на полярнографическое поведение сурьмы. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2017;(1):446-449.

3. Teschke R. Copper, Iron, Cadmium, and Arsenic, All Generated in the Universe: Elucidating Their Environmental Impact Risk on Human Health Including Clinical Liver Injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(12):6662. doi: 10.3390/ijms25126662

4. Tan Q., Ma J., Zhou M., Wang D., Wang B., Nie X., Mu G., Zhang X., Chen W. Heavy metals exposure, lipid peroxidation and heart rate variability alteration: Association and mediation analyses in urban adults. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020;205:111149. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111149.

5. Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 4. Блокаторы и модуляторы калиевых hERG-каналов. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2022;(4):3-19. doi:10.37489/2587-7836-2022-4-3-19.

6. Jiang X., Yu W., Wu S., Tang L., Zhong G., Wan F., Lan J., Zhang H., Pan J., Tang Z., Zhang X., Hu L., Huang R. Arsenic (III) and/or Antimony (III) induced disruption of calcium homeostasis and endoplasmic reticulum stress resulting in apoptosis in mice heart. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021;220:112394. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112394.

7. Оганесян, Д. Х., Брин В. Б., Кабисов О. Т. Экспериментальная коррекция органическим селеном и малыми дозами цинка изменений параметров системной гемодинамики при никелевой интоксикации на фоне изменённого гомеостаза кальция. *Вестник новых медицинских технологий*. 2024;31(4):104-108. doi:10.24412/1609-2163-2024-4-104-108.

8. Crawley F. P. Declaration of Helsinki: Full paragraph-by-paragraph comparison indicating changes in version 19 October 2024 compared with the most previous version of 19 October 2013. *Zenodo*; 2024. doi: 10.5281/zenodo.13997192.

9. Кадомцев Д. В., Пасечникова Е. А., Голубев В. Г. Золетил-ксилазиновый наркоз в экспериментах у крыс. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(5-1):56-57.

10. Tan Y., El-Kersh K., Watson S. E., Wintergerst K. A., Huang J., Cai L. Cardiovascular Effects of Environmental Metal Antimony: Redox Dyshomeostasis as the Key Pathogenic Driver. *Antioxidants & redox signaling*. 2023;38(10-12):803-823. doi:10.1089/ars.2022.0185

REFERENCES

1. Lai Z., He M., Lin S., Ouyang V., Liu S. Antimony interaction with biomolecules and its impact on human health. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2022;233:113317. doi:10.1016/j.ecoenv.2022.113317.
2. Shekeeva K. K. Influence of surface-active substances on polarographic behaviour of antimony. *Vestnik kaznmu*. 2017;(1):446-449.
3. Teschke R. Copper, Iron, Cadmium, and Arsenic, All Generated in the Universe: Elucidating Their Environmental Impact Risk on Human Health Including Clinical Liver Injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(12):6662. doi:10.3390/ijms25126662
4. Tan Q., Ma J., Zhou M., Wang D., Wang B., Nie X., Mu G., Zhang X., Chen W. Heavy metals exposure, lipid peroxidation and heart rate variability alteration: Association and mediation analyses in urban adults. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020;205:111149. doi:10.1016/j.ecoenv.2020.111149.
5. Mokrov G. V. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 4. Potassium hERG channels blockers and modulators. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2022;(4):3-19. (In Russ.). doi:10.37489/2587-7836-2022-4-3-19.
6. Jiang X., Yu W., Wu S., Tang L., Zhong G., Wan F., Lan J., Zhang H., Pan J., Tang Z., Zhang X., Hu L., Huang R. Arsenic (III) and/or Antimony (III) induced disruption of calcium homeostasis and endoplasmic reticulum stress resulting in apoptosis in mice heart. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021;220:112394. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112394.
7. Oganessian D. Kh., Brin V. B., Kabisov O. T. Experimental correction of changes in the parameters of systemic hemodynamics in nickel intoxication using organic selenite and small doses of zinc against the background of altered calcium homeostasis. *Journal of New Medical Technologies*. 2024;31(4):104-108. (In Russ.). doi:10.24412/1609-2163-2024-4-104-108.
8. Crawley F. P. Declaration of Helsinki: Full paragraph-by-paragraph comparison indicating changes in version 19 October 2024 compared with the most previous version of 19 October 2013. *Zenodo*; 2024. doi: 10.5281/zenodo.13997192.
9. Kadomtsev D. V., Pasechnikova E. A., Golubev V. G. Zoletil-xylazine anesthesia experiments in rats. *International journal of applied and fundamental research*. 2015;(5-1):56-57.
10. Tan Y., El-Kersh K., Watson S. E., Wintergerst K. A., Huang J., Cai L. Cardiovascular Effects of Environmental Metal Antimony: Redox Dyshomeostasis as the Key Pathogenic Driver. *Antioxidants & redox signaling*. 2023;38(10-12):803–823. doi:10.1089/ars.2022.0185