

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛАТОНИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОПАТИИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ МОЛИБДЕНА

Э.М. ГАГЛОЕВА*, О.Т. КАБИСОВ**, В.Б. БРИН***, А.К. МИТЦИЕВ*

*ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России,
ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362019, Россия, e-mail: mira-med@yandex.ru
**Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН,
ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия

Аннотация. Цель исследования. Изучение взаимосвязи изменений гемокоагуляционных показателей крови и показателей гемодинамики у крыс при хронической молибденовой интоксикации. Изучение возможности применения природного антиоксиданта мелатонина с целью профилактики хронической токсической кардиопатии. **Материалы и методы исследования.** Опыты проводились на белых крысах самцах линии Вистар. Раствор парамолибдата аммония вводили в течение двух месяцев в дозе 50 мг/кг через зонд в желудок. На фоне хронической молибденовой интоксикации внутривенно вводили раствор мелатонина в дозе 5 мг/кг веса. Для изучения функционального состояния сердечно-сосудистой системы определяли уровень среднего артериального давления, величину сердечного индекса, ударного индекса и удельного периферического сосудистого сопротивления в остром эксперименте в условиях тиопенталового наркоза. Артериальное давление измеряли в бедренной артерии электроманометрически, сердечный выброс регистрировали методом терморазведения. Регистрацию осуществляли на мониторе МХ-04 (Россия). Изучали состояние системы гемостаза и процессов перекисного окисления липидов через два месяца экспериментов стандартными методами. **Результаты и их обсуждение.** Опыты показали, что профилактическое введение мелатонина приводит к уменьшению выраженности кардиотоксических эффектов молибдена, оказывает благоприятное влияние на сохранность основных показателей насосной функции сердца и артериального давления. Положительные эффекты мелатонина коррелировали с восстановлением показателей системы гемостаза, уменьшением уровня тромбинемии и восстановлением уровня продуктов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов крови. Результаты исследования позволяют рекомендовать применение мелатонина для разработки способов коррекции токсической кардиопатии при воздействии на организм соединений молибдена.

Ключевые слова: молибден, мелатонин, гемодинамика, гемостаз, перекисное окисление липидов.

THE APPLICATION OF MELATONIN FOR PREVENTION OF CHRONIC TOXIC CARDIOPATHY IN CONDITIONS OF LONG-TERM EXPOSURE TO MOLYBDENUM

E.M. GAGLOEVA*, O.T. KABISOV**, V.B. BRIN***, A.K. MITTSIEV*

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North Ossetian State Medical Academy” of Ministry of Health of Russia,
Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362019, Russia, e-mail: mira-med@yandex.ru
**Institute of Biomedical Research, Vladikavkaz Scientific Center, Russian Academy of Sciences,
Pushkinskaya Str., 47, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362025, Russia

Abstract. The research purpose was to study the relationship between changes in blood coagulation data and hemodynamic parameters in rats with chronic molybdenum intoxication. The study of the possibility of using the natural antioxidant melatonin is necessary for the prevention of chronic toxic cardiopathy. **Materials and methods.** The experiments were carried out on white male Wistar rats. A solution of ammonium paramolybdate was administered for two months at a dose of 50 mg / kg through a tube into the stomach. Against the background of chronic molybdenum intoxication, a solution of melatonin was injected intragastrically at a dose of 5 mg / kg of body weight. To study the functional state of the cardiovascular system, the level of mean arterial pressure, cardiac index, stroke index and specific peripheral vascular resistance were determined in an acute experiment under conditions of thiopental anesthesia. Arterial pressure was measured in the femoral artery electromanometrically, cardiac output was recorded by the thermal dilution method. Registration was carried out on an MX-04 monitor (Russia). We studied the state of the hemostasis system and the processes of lipid peroxidation after two months of experiments using standard methods. **Results and its discussion.** Experiments have shown that the prophylactic administration of melatonin leads to a decrease in the severity of the cardiotoxic effects of molybdenum, has a beneficial effect on the preservation of the main indicators of the pumping function of the heart and blood pressure. The positive effects of melatonin correlated with the restoration of the he-

mostatic system, a decrease in the level of thrombinemia, and the restoration of the level of lipid peroxidation products and the activity of antioxidant blood enzymes. **Conclusion.** The results of the study allow us to recommend the use of melatonin for the development of methods for correcting toxic cardiopathy when exposed to molybdenum compounds.

Keywords: molybdenum, melatonin, hemodynamics, hemostasis, lipid peroxidation.

Молибден является важным микроэлементом, необходимым для нормального осуществления процессов жизнедеятельности, однако его повышенное поступление в организм приводит к молибденовой интоксикации, при которой поражаются практически все органы и системы [14, 15]. Сердечно-сосудистая система как естественная система транспорта веществ в организме, испытывает наибольшую токсическую нагрузку, является основной мишенью патогенного воздействия тяжелых металлов, в том числе соединений молибдена [11]. Актуальным является поиск способов эффективной профилактики и лечения кардиотоксического действия молибдена [9, 15].

Показано, что механизмы токсического действия молибдена на организм связаны с повреждением биологических мембран вследствие активации процессов *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) и снижения активности антиоксидантных ферментов [3, 5]. При этом, интенсивность процессов липопероксидации коррелирует с изменением показателей гемокоагуляции [4, 5].

Источники современной литературы свидетельствуют о том, что развитие патологии сердечно-сосудистой системы сопровождается изменением процессов свертывания крови [1, 10]. Однако роль изменений компонентов системы гемостаза в развитии токсической кардиопатии при длительном воздействии молибдена не изучалась.

Ранее была показана эффективность применения антиоксиданта *мелатонина* с целью профилактики токсического воздействия некоторых тяжелых металлов [2], но возможность его применения при токсическом воздействии молибдена не изучена.

Цель работы – изучение взаимосвязи изменений гемокоагуляционных показателей крови и показателей гемодинамики у крыс при хронической молибденовой интоксикации. Изучение возможности применения природного антиоксиданта *мелатонина* с целью профилактики хронической токсической кардиопатии.

Материалы и методы исследования. В эксперименте использовались нормотензивные крысы-самцы массой 200-300 г. линии Вистар: 1-я группа – интактные животные (10 голов); 2-я группа – крысы с внутрижелудочным введением мелатонина в дозе 5 мг/кг в течение двух месяцев (10 голов); 3-я группа – крысы с внутрижелудочным введением раствора парамолибдата аммония в дозе 50 мг/кг каждый день в течение двух месяцев (10 голов), 4-я группа – сочетанная модель хронической молибденовой интоксикацией и внутрижелудочного введения мелатонина в течение двух месяцев (10 голов). Опытные животные в период исследований содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище.

Для изучения функционального состояния сердечно-сосудистой системы определяли уровень *среднего артериального давления* (САД), *величину сердечного индекса* (СИ), *ударного индекса* (УИ) и *удельного периферического сосудистого сопротивления* (УПСС) в остром эксперименте в условиях тиопенталового наркоза. Артериальное давление измеряли в бедренной артерии электроманометрически, сердечный выброс регистрировали методом терморазведения. Регистрацию осуществляли на мониторе МХ-04 (Россия).

Материалом для исследования системы гемостаза являлась цельная кровь, а также плазма крови, богатая и бедная тромбоцитами. Забор крови, ее стабилизацию и получение образцов плазмы осуществляли с учетом международных стандартов по КЛД для исследований в области гемостаза [7, 8]. В пробах крови и плазмы определяли следующие показатели: *активированное частичное тромбопластиновое время* (АЧТВ) по *Caen et al.* (1968); *протромбиновое время* (ПВ) свертывания по *Quick* (1935), *тромбиновое время*, *относительное время полимеризации фибрин-мономеров* (ВПФМ), содержание фибриногена в плазме по *Clauss* (1961), активность антитромбина III в плазме крови по В.А. Макарову и соавт. (2002), *время спонтанного эглобулинового лизиса* (СЭЛ), *количество растворимых фибрин-мономерных комплексов* (РФМК) [6], количество тромбоцитов; агрегационную активность тромбоцитов (индуктор АДФ – 10,0 мкг/мл) [1]. Коагулологические исследования были выполнены с применением наборов реагентов НПО «Ренам» и ООО «Технология-Стандарт», Россия, на турбидиметрическом агрегометре AP-2110, коагулометре *CGL-2110 «Solar»* (Беларусь), а также на автоматическом анализаторе AC-4, с использованием диагностических наборов «*Helena*» (Великобритания).

Определяли содержание малонового диальдегида в эритроцитах, гидроперекиси (диеновые конъюгаты и диеновые кетоны) в плазме крови, активность супероксиддисмутазы и активность каталазы в эритроцитах («*Solar-300*», Беларусь).

Полученные результаты обрабатывались статистически (*Microsoft Excel 2016* и *STATISTICA 10.0., StatSoft*) с учетом распределения признаков в группах по критерию Шапиро-Уилка. Данные представле-

ны в виде медианы (Me) и [25–75] процентилей выборки. Статистическую значимость различий в группах животных оценивали с использованием *U*-критерия Манна-Уитни. Для оценки статистической зависимости рядов наблюдений использовался коэффициент *ранговой корреляции* (r_s) Спирмена. Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведенные эксперименты показали, что внутривенное введение парамолибдата аммония в течение двух месяцев вызывает изменение гемокоагуляционных свойств крови (рис. 1.а.).

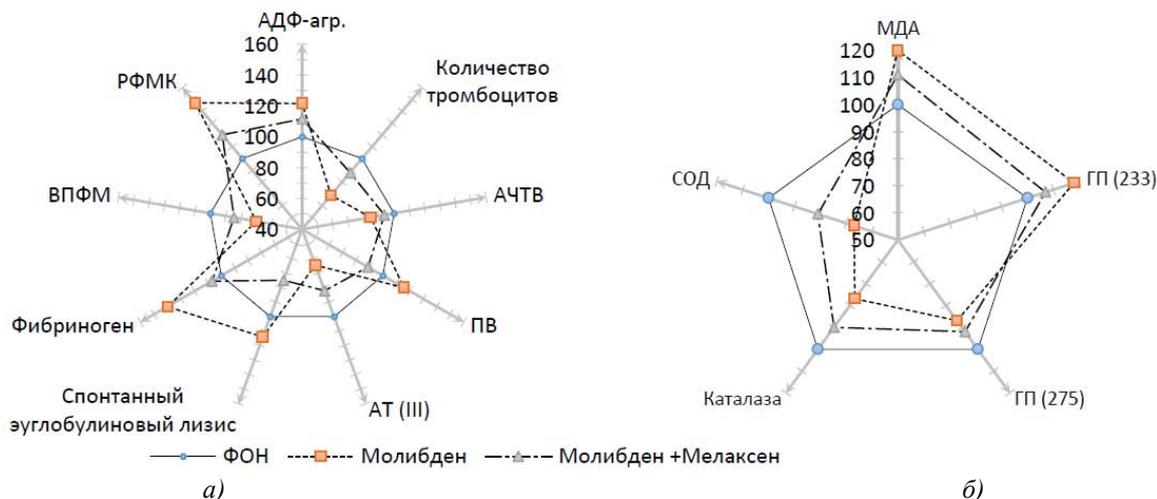


Рис. 1. Влияние мелатонина на показатели системы гемостаза (а) и процессов перекисного окисления липидов (б) у крыс при хронической молибденовой интоксикации (в % от уровня контроля)

Наблюдалось уменьшение количества тромбоцитов ($p < 0,001$) и увеличение степени АДФ-агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$). Концентрация фибриногена возрастала достоверно выше контроля ($p < 0,001$), регистрировалось укорочение АЧТВ ($p < 0,001$) и удлинение *протромбинового времени* (ПВ) ($p < 0,01$). Тромбиновое время не изменялось, однако *время полимеризации фибрин мономеров* (ВПФМ) укорачивалось ($p < 0,001$). Выявлялось замедление времени спонтанного эуглобулинового лизиса ($p < 0,001$) и уменьшение активности антитромбина III ($p < 0,001$). Вместе с тем концентрация растворимых фибринмономерных комплексов достоверно увеличивалась ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о развитии гиперкоагуляции с возрастанием содержания в крови маркеров активации гемостаза, подавлением антикоагулянтной и фибринолитической активности [5, 6, 12, 13].

Результаты проведенных экспериментов демонстрируют увеличение активности процессов перекисного окисления липидов и угнетение антиоксидантного ферментного звена с развитием оксидативного стресса на фоне гиперкоагуляции [4]. Выявлялось увеличение концентрации малонового диальдегида ($p < 0,001$), увеличение уровня гидроперекисей в плазме крови ($p < 0,001$ и $p < 0,001$) и снижение активности СОД ($p < 0,01$) и каталазы ($p < 0,001$) (рис. 1.б.).

Данные современной литературы свидетельствуют о том, что нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза ассоциируются с риском повторных тромботических событий при сердечно-сосудистой патологии в эксперименте и клинике [1, 7, 10]. Взаимосвязь интенсивности нарушений компонентов системы гемостаза с проявлениями патологии сердечно-сосудистой системы, развивающейся под влиянием длительного токсического воздействия молибдена, ранее не изучалась. У крыс с изолированным введением соли молибдена, через два месяца выявлялось достоверное снижение среднего артериального давления ($p < 0,001$) по сравнению с интактной группой (табл. 1). Артериальная гипотензия была связана с достоверным уменьшением сердечного индекса у экспериментальных животных ($p < 0,001$), несмотря на то, что удельное периферическое сосудистое сопротивление имело тенденцию к увеличению.

Изолированное введение *мелатонина* в дозе 5 мг/кг веса у контрольной группы крыс не вызывало достоверного изменения изучаемых показателей гемодинамики, гемостаза и процессов перекисного окисления липидов. В сочетанной модели с одновременным введением соли молибдена и *мелатонина* выявлялось уменьшение выраженности изменения среднего артериального давления по сравнению с группой животных, изолированно получавших молибден ($p < 0,01$), что было обусловлено наличием менее выраженных изменений УИ и СИ ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) (табл.). Полученные данные позволяют говорить об улучшении насосной функции сердца в условиях профилактического применения *мелаксена*.

Влияние мелатонина на основные показатели гемодинамики при внутривенном введении молибдена в дозе 50 мг/кг по металлу

Условия опыта	Группы животных		
	контроль	молибден	молибден и мелатонин
Среднее артериальное давление (мм. рт. ст.)	100 (98÷101)	82*** (80÷84)	91**ΔΔ (87÷94)
Частота сердечных сокращений	389 (384÷401)	399 (389÷402)	391 (387÷398)
Сердечный индекс (мл/100 г)	44,18 (43,32÷44,71)	34,96*** (33,24÷35,85)	38,89*ΔΔ (37,50÷42,71)
Ударный индекс (мл/100 г)	0,129 (0,120÷0,131)	0,088*** (0,083÷0,097)	0,102**Δ (0,097÷0,109)
Удельное периферическое сосудистое Сопротивление (усл. ед.)	1,79 (1,74÷1,84)	1,87 (1,77÷1,96)	1,92 (1,79÷2,04)

Примечание: */**/** – $p \leq 0,05/0,01/0,001$ – степень достоверности относительно интактного контроля, Δ/ΔΔ/ΔΔΔ – $p \leq 0,05/0,01/0,001$ – относительно опыта с молибденом

Введение антиоксиданта *мелаксена* вызывало повышение уровня активности каталазы в эритроцитах ($p < 0,05$) относительно крыс с изолированным введением молибдена, уменьшение концентрации малонового диальдегида ($p < 0,001$) и восстановление уровня гидроперекисей ($p < 0,01$) в плазме крови (рис. 1.б).

Профилактическое введение *мелатонина* способствовало стабилизации гемостазиологической картины. Смещение гемостатического потенциала в сторону гиперкоагуляции компенсировалось активацией антикоагулянтной и фибринолитической систем [5]. Можно полагать, что антиоксидант способствует уменьшению вероятности развития состояния тромботической готовности, о чем свидетельствовало уменьшение выраженности изменений растворимых фибрин-мономерных комплексов (рис. 1.а.). Степень АДФ-агрегации возрастала, количество тромбоцитов снижалось относительно интактного контроля, но изменения были менее выражены. Концентрация фибриногена достоверно не отличалась от показателей животных с хронической интоксикацией, но и от показателей интактных крыс не выявлялось различий.

При анализе экспериментальных данных установлены корреляционные связи положительной динамики показателей функции сердца, показателей системы гемостаза и восстановления активности процессов перекисного окисления липидов. Выявлялась статистически достоверная связь увеличения САД с восстановлением активности АТФ ($r_s = -0,55$; $p < 0,05$) и времени спонтанного эуглобулинового лизиса ($r_s = 0,68$; $p < 0,05$). Уменьшение уровня тромбинемии было тесно связано с восстановлением СИ ($r_s = -0,64$; $p < 0,05$) под влиянием *мелатонина*. При этом восстановление активности каталазы коррелировало с повышением активности антитромбина III ($r_s = 0,64$; $P < 0,05$), и временем спонтанного эуглобулинового лизиса ($r_s = 0,57$; $P < 0,05$). Тесно положительно были связаны динамика уменьшения концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов и сдвиги МДА ($r_s = 0,65$; $P < 0,05$) через два месяца под влиянием антиоксиданта мелатонина.

Выводы. Профилактическое применение *мелатонина* способствует уменьшению выраженности кардиотоксического действия молибдена, оказывает благоприятное влияние на сохранность основных показателей насосной функции сердца и артериального давления, уменьшает выраженность изменений показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, восстанавливает активность противосвёртывающей и фибринолитической систем крови, уменьшает степень тромбинемии и оксидативного стресса.

Результаты исследования позволяют рекомендовать применение *мелатонина* для разработки способов коррекции токсической кардиопатии при воздействии на организм соединений молибдена.

Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 2008. 292 с.
2. Брин В.Б., Митчиев К.Г., Кабисов О.Т., Митчиев А.К., Гаглоева Э.М. Экспериментальная терапия изменений кровообращения и содержания электролитов при кадмиевой интоксикации // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т.13, №4. С. 246.

3. Брин В.Б., Митциев К.Г., Митциев А.К., Кабисов О.Т. Сердечно-сосудистые эффекты молибдена в условиях измененного кальциевого гомеостаза // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т.23, №2. С. 153–156.
4. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Ральченко И.В. Влияние комбинации витаминов-антиоксидантов на гемостаз при экспериментальной гипероксидации // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т.68, №3. С. 34–36.
5. Гаглоева Э.М., Брин В.Б. Способ профилактики хронической молибденовой коагулопатии. Патент RU 2739690 C1. от 24.01.2020. Бюл. №1. 28.12.2020.
6. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. Современные методы распознавания тромботической готовности. Барнаул: изд-во Алтайского университета, 2011. 138 с.
7. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. 2006. СПб.: ФормаТ, 208 с.
8. Петрищев Н.Н. Папаян Л.П. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Санкт-Петербург, 1999. 120 с.
9. Реутова Н.В. Анализ заболеваемости населения в районе расположения вольфрамомолибденового комбината // Гигиена и санитария. 2007. №4. С. 13–15.
10. Синьков С.В., Заболотских И.Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. М.: Практическая медицина, 2017.
11. Anke M., Holzinger S., Seifert M., Müller R., Schäfer U. The biological and toxicological importance of molybdenum in the environment and in the nutrition of plants, animals and man // Acta Alimentaria, 2010. №39(1). P. 1–11.
12. Goodwin C.A., Wheeler-Jones C.P., Namiranian S. Increased expression of procoagulant activity on the surface of human platelets exposed to heavy-metal compounds // Biochem. J. 1995. №15(308). P. 15–21.
13. Mutch N.J., Waters E.K., Morrissey J.H. Immobilized transition metal ions stimulate contact activation and drive factor XII-mediated coagulation // J. Thromb. Haemost. 2012. №10(10). P. 2108–2115.
14. Pandey R., Kumar R., Singh S., Srivastava S. Molybdenum in rat tissue // Experimental Toxicology. 2002. № 21. P. 33–35.
15. Romero A., Ramos E., Los Ríos. A review of metal-catalyzed molecular damage: protection by melatonin // Journal of Pineal Research. 2014. № 56(4). P. 343–370.

References

1. Barkagan ZS, Momot AP. Diagnostika i kontroliruyemaya terapiya narusheniy gemostaza [Diagnostics and controlled therapy of hemostasis disorders] Moscow: N'yudiamed-AO; 2008. Russian.
2. Brin VB, Mittsiyev KG, Kabisov OT, Mittsiyev AK, Gagloyeva EM. Eksperimental'naya terapiya izmeneniy krovoobrashcheniya i sodержaniya elektrolitov pri kadmiyevoy intoksikatsii [Experimental therapy of changes in blood circulation and electrolyte content during cadmium intoxication]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2018;13(4):246. Russian.
3. Brin VB, Mittsiyev KG, Mittsiyev AK, Kabisov OT. Serdechno-sosudistyie efekty molibdena v usloviyakh izmenennogo kal'tsiyevogo gomeostazisa [Cardiovascular effects of molybdenum in conditions of altered calcium homeostasis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):153-6. Russian.
4. Byshevskiy ASH, Galyan SL, Ra'chenko IV. Vliyaniye vitaminov-antioksidantov na gemostaz pri eksperimental'noy giperoksidatsii [The effect of antioxidant vitamins on hemostasis in experimental hyperoxidation]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2005;68(3):34-6. Russian.
5. Gagloyeva EM, Brin VB. Sposob profilaktiki khronicheskoy molibdenovoy koagulopatii [Method for the prevention of chronic molybdenum coagulopathy]. Russian Federation Patent RU 2739690 C1. ot 24.01.2020. Byul. №1. 28.12.2020.
6. Momot AP, Tsyvkina LP, Taranenko IA. Sovremennyye metody raspoznavaniya tromboticheskoy gotovnosti [Modern methods of recognition of thrombotic readiness]. Barnaul: Izd-vo Alt. un; 2011. Russian.
7. Momot AP. Patologiya gemostaza. Printsipy i algoritmy kliniko-laboratornoy diagnostiki [Pathology of hemostasis. Principles and algorithms of clinical and laboratory diagnostics]. Sankt-Peterburg: FormaT; 2006. Russian.
8. Petrishchev NN, Papayan LP. Gemostaz. Fiziologicheskiye mekhanizmy, printsipy diagnostiki osnovnykh form gemorragicheskikh zabolovaniy. [Hemostasis. Physiological mechanisms, principles of diagnostics of the main forms of hemorrhagic diseases]. Sankt-Peterburg; 1999. Russian.
9. Reutova NV. Analiz zabolovayemosti naseleniya v rayone raspolozheniya vol'framomolibdenovogo kombinata [Analysis of the incidence of the population in the area of the location of the tungsten-molybdenum plant]. Gigiyena i sanitariya 2007;4:13-5. Russian.
10. Sin'kov SV, Zabolotskikh IB. Diagnostika i korrektsiya rasstroystv sistemy gemostaza [Diagnostics and correction of disorders of the hemostasis system]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2017. Russian.

11. Anke M, Holzinger S, Seifert M, Müller R, Schäfer U. The biological and toxicological importance of molybdenum in the environment and in the nutrition of plants, animals and man. *Acta Alimentaria*. 2010;39(1):1-11.

12. Goodwin CA, Wheeler-Jones CP, Namiranian S. Increased expression of procoagulant activity on the surface of human platelets exposed to heavy-metal compounds. *Biochem. J*. 1995;15(308):15-21

13. Mutch NJ, Waters EK, Morrissey JH. Immobilized transition metal ions stimulate contact activation and drive factor XII-mediated coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2012;10(10):2108-15.

14. Pandey R, Kumar R, Singh S, Srivastava S. Molybdenum in rat tissue. *Experimental Toxicology*. 2002;21:33-5.

15. Romero A, Ramos E, Los Ríos. A review of metal-catalyzed molecular damage: protection by melatonin. *Journal of Pineal Research*. 2014;56(4):343-70.

Библиографическая ссылка:

Гаглоева Э.М., Кабисов О.Т., Брин В.Б., Митциев А.К. Применение мелатонина для профилактики хронической токсической кардиопатии при длительном воздействии молибдена // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-2.pdf> (дата обращения: 25.05.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-2*

Bibliographic reference:

Gagloeva EM, Kabisov OT, Brin VB, Mittsiev AK. Primenenie melatonina dlja profilaktiki hronicheskoy toksicheskoy kardiopatii pri dlitel'nom vozdeystvii molibdena [The application of melatonin for prevention of chronic toxic cardiopathy in conditions of long-term exposure to molybdenum]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 May 25];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-2

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>