

Состояние обмена липидов при хронической интоксикации тяжелыми металлами на фоне экспериментального атеросклероза

Р.И. Ибрагимов

Научно-исследовательский центр Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Данные литературы последних лет показывают, что воздействие тяжелых металлов является важным и недооцененным фактором риска, связанным с развитием атеросклероза и его последствий.

Ц е л ь . Изучение влияния хронической интоксикации солями различных тяжелых металлов (сульфат кадмия, нитрат никеля и нитрат кобальта) на показатели липидного обмена при экспериментальном атеросклерозе.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Эксперименты проводились на 110 белых беспородных крысах-самцах. Атеросклероз моделировался по И.В. Савицкому. После моделирования атеросклероза животные подвергались хроническому воздействию солей тяжелых металлов (сульфат кадмия – 1 мг/кг, нитрат никеля – 2 мг/кг и нитрат кобальта – 2 мг/кг) через питьевую воду в течение 60 сут в четырех опытных сериях. Группой сравнения служили животные в исходном состоянии. Для оценки состояния липидного обмена изучали уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и значения коэффициента атерогенности (КА).

Р е з у л ь т а т ы . После интоксикации различными тяжелыми металлами экспериментальных крыс с моделированным атеросклерозом отмечается выраженное усугубление нарушений липидного обмена – значительное увеличение уровня ОХ, ТГ, ЛПНП и КА с одновременным снижением уровня ЛПВП в сыворотке крови. Максимальные изменения изученных показателей липидного обмена отмечаются к 60-м суткам после интоксикации на фоне экспериментального атеросклероза.

З а к л ю ч е н и е . Длительное воздействие тяжелых металлов (сульфата кадмия, нитрата никеля и нитрата кобальта) усугубляет нарушения липидного обмена, имеющие место при экспериментальном атеросклерозе. По степени выраженности патологических сдвигов в убывающем порядке следуют: сульфат кадмия → нитрат никеля → нитрат кобальта. Несмотря на то, что кобальт является одним из необходимых микроэлементов, его длительное поступление также приводит к усугублению нарушений липидного обмена при экспериментальном атеросклерозе.

Ключевые слова: экспериментальный атеросклероз, тяжелые металлы, обмен липидов.

Образец цитирования: Ибрагимов Р.И. Состояние обмена липидов при хронической интоксикации тяжелыми металлами на фоне экспериментального атеросклероза // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(1):100-112. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-1-100-112

Lipid metabolism during long-term exposure to heavy metals in experimental atherosclerosis

R.I. Ibragimov

Scientific Research Center, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Recent literature shows that exposure to heavy metals is an important and underestimated risk factor related to the development of atherosclerosis and its consequences.

Поступила в редакцию 14.01.2024
Прошла рецензирование 27.01.2024
Принята к публикации 10.02.2024

Автор, ответственный за переписку
Ибрагимов Рашад Ибрагим: Научно-исследовательский центр Азербайджанского медицинского университета. AZ 1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Анвера Гасымзаде, 14.
E-mail: iri-71@mail.ru

Received 14.01.2024
Revised 27.01.2024
Accepted 10.02.2024

Corresponding author
Rashad I. Ibragimov: Scientific Research Center, Azerbaijan Medical University, 14, Anver Gasymzade str., Baku, AZ 1022, Azerbaijan.
E-mail: iri-71@mail.ru

A i m . To study the effect of chronic intoxication with different heavy metal salts (cadmium sulfate, nickel nitrate, and cobalt nitrate) on lipid metabolism in experimental atherosclerosis.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The experiments were conducted on 110 outbred male albino rats. Atherosclerosis was modeled according to I.V. Savitsky. After modeling atherosclerosis, the animals were chronically exposed to heavy metal salts (cadmium sulfate – 1 mg/kg, nickel nitrate – 2 mg/kg and cobalt nitrate – 2 mg/kg) via drinking water for 60 days in four experimental series. The comparison group consisted of intact animals. To assess lipid metabolism, total cholesterol (TCH), triglycerides (TG), low-density lipoproteins (LDL), high-density lipoproteins (HDL) and the values of the atherogenic coefficient (AC) were determined.

R e s u l t s . After intoxication with various heavy metals of rats with modeled atherosclerosis, a marked aggravation of lipid metabolism disturbances – a significant increase in the level of TCH, TG, LDL and AC with a simultaneous decrease in the level of HDL in the blood serum is revealed. The maximal changes in the parameters of lipid metabolism are observed by the 60th day after intoxication in experimental atherosclerosis.

C o n c l u s i o n . Long-term exposure to heavy metals (cadmium sulfate, nickel nitrate and cobalt nitrate) exacerbates lipid metabolism disorders occurring in experimental atherosclerosis. According to the severity of pathological changes, the following are in descending order: cadmium sulfate → nickel nitrate → cobalt nitrate. Despite the fact that cobalt is one of the essential microelements, long-term exposure to it also leads to an aggravation of lipid metabolism disorders in experimental atherosclerosis.

Keywords: experimental atherosclerosis, heavy metals, lipid metabolism.

Citation example: Ibragimov R.I. Lipid metabolism during chronic exposure to heavy metals in experimental atherosclerosis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(1):100-112. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-1-100-112

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, атеросклероз является патологической основой множества сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, распространенность которых в мире неуклонно растет. Долгосрочные последствия атеросклероза остаются основной причиной смертности в развитых и развивающихся странах [1–5]. Согласно статистическим данным от сердечно-сосудистых заболеваний только в 2019 г. умерли 18.6 млн чел. и 34.4 млн стали инвалидами [3]. Считается, что атеросклероз медленно развивается на всех этапах жизни человека, и в его патогенезе участвует множество факторов, включая генетические факторы и факторы окружающей среды [6].

Анализ литературы последних лет показывает, что воздействие тяжелых металлов является важным и недооцененным фактором риска, связанным с развитием атеросклероза и его последствий [7–11].

Исследование 2023 г. показало, что воздействие низких доз кадмия является фактором риска атеросклероза сосудов из-за повышения уровня фактора Виллебранда в плазме [12]. В клинических исследованиях показано, что воздействие кадмия связано с развитием субклинического атеросклероза в сонных и бедренных артериях в популяционной выборке женщин среднего возраста ($n = 599$), у которых измерялся уровень кадмия в крови [13]. В. Fagerberg et al.

INTRODUCTION

As is known, atherosclerosis is the pathological basis of many cardiovascular and cerebrovascular diseases, the prevalence of which is growing worldwide. The long-term effects of atherosclerosis remain the main cause of death in developed and developing countries [1–5]. According to statistics, 18.6 mln people died from cardiovascular diseases in 2019 alone and 34.4 mln became disabled [3]. It is believed that atherosclerosis develops slowly at all stages of human life, and various factors are involved in its pathogenesis, including genetic and environmental factors [6].

An analysis of the literature in recent years shows that exposure to heavy metals is an important and underestimated risk factor associated with the development of atherosclerosis and its consequences [7–11].

A study of 2023 revealed that exposure to low doses of cadmium is a risk factor for vascular atherosclerosis due to von Willebrand factor increase in plasma [12]. Clinical studies have shown that cadmium exposure is associated with the development of subclinical atherosclerosis in the carotid and femoral arteries in a population sample of middle-aged women ($n = 599$), in whom blood cadmium was measured [13]. Fagerberg et al. has been shown that in a cohort of 64-year-old women who had never smoked, blood cadmium levels also correlate positively with plaque area, and the authors believe that cadmium is

показали, что в когорте 64-летних никогда не куривших женщин уровень кадмия в крови также положительно коррелирует с размерами атеросклеротических бляшек, и авторы считают, что кадмий является независимым фактором, связанным с развитием бляшек, и подчеркивают необходимость учета кадмия как проатерогенного поллютанта [14].

Вышеотмеченные факты диктуют необходимость дальнейших исследований влияния тяжелых металлов для улучшения понимания механизмов развития атеросклероза с целью разработки новых лечебно-диагностических стратегий лечения и профилактики при данной патологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния хронической интоксикации солями различных тяжелых металлов (сульфат кадмия, нитрат никеля и нитрат кобальта) на показатели липидного обмена при экспериментальном атеросклерозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводились на 110 белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г в пяти сериях по 10 животных на каждый срок исследования (табл. 1). Группой сравнения являлись животные в исходном состоянии. Животные содержались в стандартных условиях вивария

an independent factor associated with plaque formation, and emphasize the need to consider cadmium as a pro-atherogenic pollutant [14].

The abovementioned necessitates further study on the influence of heavy metals to improve understanding of the mechanisms of atherosclerosis development in order to work out new therapeutic and diagnostic strategies for the treatment and prevention of this pathology.

AIM OF THE RESEARCH

To study the effect of chronic intoxication with different heavy metal salts (cadmium sulfate, nickel nitrate, and cobalt nitrate) on lipid metabolism in experimental atherosclerosis.

MATERIALS AND METHODS

The experiments were carried out on 110 outbred male albino rats weighing 200–250 g in five series of 10 animals for each time period (Table 1). The comparison group was presented by animals in the baseline condition. The animals were kept in standard vivarium conditions with natural light and free access to water and food. The experiments were conducted in strict compliance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) [15] on the care of experimental animals, as well as their removal from the experiment and subsequent disposal. This

Таблица 1. Сводные данные по сериям экспериментов (количество животных)
Table 1. Summary of the series of experiments (number of animals)

№ п/п No.	Серия Series	Интактное состояние Baseline	После модели- рования атеросклероза After atherosclerosis modeling	После интоксикации на фоне атеросклероза, сутки After intoxication following atherosclerosis modeling, day		
				15-e 15th	30-e 30th	60-e 60th
1	Интактное состояние (контроль) Intact animals (control)	10	–	–	–	–
2	Моделирование атеросклероза Atherosclerosis modeling	–	10	–	–	–
3	Хроническая интоксикация сульфатом кадмия после моделирования атеросклероза Chronic intoxication with cadmium sulfate after atherosclerosis modeling	–	–	10	10	10
4	Хроническая интоксикация нитратом никеля после моделирования атеросклероза Chronic intoxication with nickel nitrate after atherosclerosis modeling	–	–	10	10	10
5	Хроническая интоксикация нитратом кобальта после моделирования атеросклероза Chronic intoxication with cobalt nitrates after atherosclerosis modeling	–	–	10	10	10

при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Эксперименты проводились со строгим соблюдением требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986) [15] по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. Данное исследование одобрено Этическим комитетом Азербайджанского медицинского университета.

Модель атеросклероза создавалась по И.В. Савицкому с соавт. (2016) [16], на основе полиэтиологической теории развития атеросклероза. Моделирование проводилось на крысах-самцах, которые получали антитиреоидный препарат мерказолил в дозировке 25 мг/кг массы тела, иммуносупрессивный препарат метилпреднизолон в дозировке 0.17 мг/кг массы тела животного и 15% водный раствор этилового спирта в свободном доступе вместо воды на фоне атерогенной диеты в течение 2 нед.

После моделирования атеросклероза животные подвергались хроническому воздействию солей тяжелых металлов через питьевую воду в течение 60 дней. Маточный раствор соли тяжелого металла рассчитывался по формуле

$$A = X \cdot B \cdot C,$$

где X – коэффициент, равный 6.77;

B – средняя масса тела крысы;

C – среднесуточное потребление воды животными.

Для интоксикации использованы следующие водорастворимые соли тяжелых металлов: сульфат кадмия (1 мг/кг), нитрат никеля (2 мг/кг) и нитрат кобальта (2 мг/кг). По окончании эксперимента животных выводили из опыта путем декапитации на фоне тиопенталового наркоза с последующим взятием цельной крови для биохимических анализов.

Состояние липидного обмена оценивалось в исходном состоянии, по истечении 2 нед для подтверждения атеросклеротических изменений и соответственно на 15, 30 и 60-е сут после интоксикации на фоне экспериментального атеросклероза. Для этого у крыс забиралась кровь для определения общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ). Показатели липидного обмена в сыворотке крови определяли энзиматическим методом с использованием стандартных наборов Human на биохимическом анализаторе BioScreen MS-2000 (США). Также рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле

study was approved by the Ethics Committee of the Azerbaijan Medical University.

The model of atherosclerosis was created according to I.V. Savitsky et al. (2016) [16], based on the polyethological theory of atherosclerosis development. The modeling was performed on male rats who received the antithyroid drug, mercazolil at a dose of 25 mg/kg body weight, the immunosuppressive drug, methylprednisolone at a dose of 0.17 mg/kg body weight, and a 15% aqueous ethanol solution in free access instead of water, in presence of atherogenic diet for 2 weeks.

After modeling atherosclerosis, the animals were chronically exposed to heavy metal salts through drinking water for 60 days. A stock solution of heavy metal salt was calculated using the formula

$$A = X \cdot B \cdot C,$$

where X – coefficient equal to 6.77;

B – mean body weight of a rat;

C – mean daily water consumption by animals.

The following water-soluble salts of heavy metals were used for intoxication: cadmium sulfate (1 mg/kg), nickel nitrate (2 mg/kg) and cobalt nitrate (2 mg/kg). At the end of the experiment, the animals were removed from the experiment by decapitation under anesthesia with thiopental, followed by taking whole blood for biochemistry.

Lipid metabolism was assessed at baseline, after 2 weeks to confirm atherosclerotic changes, and on the 15th, 30th and 60th days, respectively, after intoxication in experimental atherosclerosis. For these purposes, blood was taken from rats to determine total cholesterol (TCH), high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL) and triglycerides (TG). These parameters were determined by the enzymatic method using standard Human kits on a BioScreen MS-2000 chemistry analyzer (USA). Besides, the atherogenic coefficient (AC) was calculated using the formula

$$AC = TCH - LDL / HDL.$$

The statistical processing of the results was performed using Microsoft Excel spreadsheets and IBM SPSS Statistics software. As a parametric test was used the Student's *t*-test, and the Mann-Whitney and the Wilcoxon tests were used as nonparametric tests.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the study of lipid metabolism parameters after modeling and, accordingly, after intoxication with heavy metal salts in experimental atherosclerosis are presented in Tables 2–4 and Fig. 1–3.

$$KA = OX - ЛПНП / ЛПВП.$$

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере – в электронном табличном редакторе Microsoft Excel, а обработку результатов – с помощью программы IBM SPSS Statistics. Из параметрических критериев вычисляли критерий Стьюдента, а из непараметрических – критерий Манна – Уитни и критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показателей липидного обмена после моделирования и соответственно после интоксикации солями тяжелых металлов на фоне экспериментального атеросклероза представлены в табл. 2–4 и на рис. 1–3.

Как видно из табл. 2–4, после моделирования атеросклероза показатели липидного обмена в сыворотке крови подвергались изменениям. Содержание ОХ и ТГ в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем после моделирования атеросклероза повышалось в среднем на 29 и 10 % соответственно. Уровень ЛПНП возрастал в среднем на 60 %, с параллельным снижением содержания ЛПВП на 16 % ($p < 0.05$). Указанные изменения сопровождались ростом КА более чем в 2 раза.

После начала интоксикации солями различных тяжелых металлов на фоне экспериментального атеросклероза показатели липидного обмена претерпевали еще более выраженные изменения, находящиеся в прямо пропорциональной зависимости от длительности интоксикации. Так, через 15 сут интоксикации сульфатом кадмия уровень ОХ, ТГ и ЛПНП возрастал в среднем на 38 % ($p < 0.05$), 21 и 96 % ($p < 0.01$) соответственно по сравнению с исходными данными (см. табл. 2). Содержание ЛПВП было меньше, чем исходно, на 21 %, а КА был повышен более чем в 4.2 раза. Спустя 30 и 60 сут после интоксикации сульфатом кадмия содержание ОХ было больше, чем у животных в исходном состоянии, на 44 % ($p < 0.05$) и 54 % ($p < 0.01$) соответственно, а уровень ТГ повышался на 37 и 42 % соответственно. Уровень ЛПНП на 30-е и 60-е сутки интоксикации вырос в среднем в 2.2 и 2.8 раза соответственно по сравнению с исходными данными. Параллельно регистрировалось снижение уровня ЛПВП на 35 % ($p < 0.05$) и 37 % ($p < 0.01$), а КА был выше, чем исходно, в 5.3 раза и 6 раз на 30-е и 60-е сутки исследования соответственно.

Интоксикация нитратом кобальта приводила к следующим изменениям липидного обмена

As can be seen from Table 2–4, after modeling atherosclerosis, parameters of lipid metabolism have changed. After atherosclerosis modeling, the content of TCH and TG in the blood serum increased by an average of 29 and 10%, respectively, compared with the baseline level. The LDL level increased by an average of 60%, with a simultaneous decrease in HDL content by 16% ($p < 0.05$). These changes were accompanied by at least 2 times increase in AC.

After the beginning of intoxication phase with various heavy metal salts in experimental atherosclerosis, the parameters of lipid metabolism had undergone more pronounced changes, which are positively associated with the duration of intoxication. Thus, after 15 days of intoxication with cadmium sulfate, the level of TCH, TG and LDL increased by an average of 38% ($p < 0.05$), 21 and 96% ($p < 0.01$), respectively, compared with the baseline data (Table 2). The HDL content was 21% lower than at baseline, and AC was increased by more than 4.2 times. 30 and 60 days after intoxication with cadmium sulfate, the content of TCH was higher than in intact animals by 44% ($p < 0.05$) and 54% ($p < 0.01$), respectively, and the level of TG increased by 37 and 42%, respectively. The LDL level on the 30th and 60th days of intoxication increased by an average of 2.2 and 2.8 times, respectively, compared with the baseline data. Simultaneously, a decrease in the HDL level was recorded by 35% ($p < 0.05$) and 37% ($p < 0.01$), and AC was 5.3 and 6 times higher than at baseline on the 30th and 60th days of the intoxication study, respectively.

Intoxication with cobalt nitrate led to the following changes in lipid metabolism (Table 3). 15 days after intoxication start, the level of TCH and LDL increased by an average of 32% ($p < 0.05$) and 67% ($p < 0.01$), respectively, compared with the baseline data. The TG content did not change, but the HDL content was 26% lower than at baseline, and AC was increased by more than 3.7 times. 30 and 60 days after the beginning of intoxication, the content of TCH was higher than in the intact animals by 36% ($p < 0.05$) and 42% ($p < 0.01$), respectively, and the level of TG increased by 29 and 32%. The LDL level on the 30th and 60th days of intoxication increased by an average of 2 and 2.3 times, respectively, compared with the baseline values. The HDL content in these study periods decreased by 31% ($p < 0.05$) and 36% ($p < 0.01$), respectively, and AC was 4.3 and 5.2 times higher compared to the initial data.

Intoxication with nickel nitrate in experimental atherosclerosis led to the following changes in lipid metabolism (Table 4). On the 15th day of the intoxication study, the levels of TCH, TG and LDL increased

Таблица 2. Биохимические показатели липидного обмена в сыворотке крови крыс после интоксикации сульфатом кадмия на фоне экспериментального атеросклероза ($n = 10$), $M \pm m$ (min – max)
Table 2. Biochemical parameters of lipid metabolism in the blood serum of rats after intoxication with cadmium sulfate in experimental atherosclerosis ($n = 10$), $M \pm m$ (min–max)

Показатели Parameters	До моделирования Baseline, before modeling	После моделирования After modeling atherosclerosis	Сроки исследования после интоксикации, сут The time period after intoxication start, days		
			15-e / 15th	30-e / 30th	60-e / 60th
1	2	3	4	5	6
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	1.86 ± 0.16 (1.6–2.1)	2.39 ± 0.34 (1.95–2.88)	2.56 ± 0.26 (2.2–2.96)	2.68 ± 0.17 (2.4–2.9)	2.86 ± 0.18 (2.65–3.27)
критерий Стьюдента Student's <i>t</i> -test	–	$t = -4.314, p = 0.002$	$t = -6.255, p = 0.000$	$t = -9.717, p = 0.000$	$t = -14.125, p = 0.000$
критерий Манна – Уитни Mann-Whitney test	–	$T = 149.0, p = 0.000$	$T = 155.0, p = 0.000$	$T = 155.0, p = 0.000$	$T = 155.0, p = 0.000$
критерий Вилкоксона Wilcoxon test	–	$W = -55.0, p < 0.020$	$W = -55.0, p < 0.020$	$W = -55.0, p < 0.020$	$W = -55.0, p < 0.020$
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/l	0.17 ± 0.026 (0.12–0.21)	0.27 ± 0.031 (0.22–0.31)	0.33 ± 0.027 (0.29–0.38)	0.37 ± 0.034 (0.33–0.42)	0.46 ± 0.013 (0.44–0.48)
критерий Стьюдента Student's <i>t</i> -test	–	$t = -6.776, p = 0.000$	$t = -12.434, p = 0.000$	$t = -16.474, p = 0.000$	$t = -27.216, p = 0.000$
критерий Манна – Уитни Mann-Whitney test	–	$T = 155.0, p = 0.000$	$T = 155.0, p = 0.000$	$T = 155.0, p = 0.000$	$T = 155.0, p = 0.000$
критерий Вилкоксона Wilcoxon test	–	$W = -55.0, p < 0.020$	$W = -55.0, p < 0.020$	$W = -55.0, p < 0.020$	$W = -55.0, p < 0.020$
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л High-density lipoproteins, mmol/l	1.33 ± 0.129 (1.16–1.55)	1.12 ± 0.096* (0.93–1.21)	0.97 ± 0.11*** (0.81–1.1)	0.86 ± 0.055*** (0.78–0.94)	0.83 ± 0.049*** (0.77–0.92)
критерий Стьюдента Student's <i>t</i> -test	–	$t = 3.693, p = 0.005$	$t = 6.725, p = 0.000$	$t = 11.086, p = 0.000$	$t = 11.965, p = 0.000$
критерий Манна – Уитни Mann-Whitney test	–	$T = 60.0, p = 0.000$	$T = 55.0, p = 0.000$	$T = 55.0, p = 0.000$	$T = 55.0, p = 0.000$
критерий Вилкоксона Wilcoxon test	–	$W = 55.0, p < 0.020$	$W = 55.0, p < 0.020$	$W = 55.0, p < 0.020$	$W = 55.0, p < 0.020$
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	0.43 ± 0.056 (0.35–0.51)	0.47 ± 0.066* (0.39–0.58)	0.52 ± 0.068** (0.38–0.61)	0.59 ± 0.057*** (0.48–0.69)	0.61 ± 0.043*** (0.55–0.68)
критерий Стьюдента Student's <i>t</i> -test	–	$t = -2.169, p = 0.058$	$t = -3.559, p = 0.006$	$t = -6.647, p = 0.000$	$t = -7.860, p = 0.000$
критерий Манна – Уитни Mann-Whitney test	–	$T = 123.0, p = 0.183$	$T = 138.0, p = 0.014$	$T = 152.5, p = 0.000$	$T = 155.0, p = 0.000$
критерий Вилкоксона Wilcoxon test	–	$W = -25.0, p < 0.046$	$W = -52.0, p < 0.020$	$W = -55.0, p < 0.020$	$W = -55.0, p < 0.020$

Окончание табл. 2 / Ending of Table 2

1	2	3	4	5	6
Коэффициент атерогенности Atherogenic coefficient	0.40 ± 0.113 (0.17–0.61)	1.167 ± 0.29*** (0.72–1.63)	1.67 ± 0.36*** (1.21–2.395)	2.13 ± 0.31*** (1.64–2.52)	2.44 ± 0.17*** (2.09–2.64)
критерий Стьюдента Student's <i>t</i> -test		<i>t</i> = -7.346; <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = -11.017, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = -16.820, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = -26.872, <i>p</i> = 0.000
критерий Манна – Уитни Mann-Whitney test		<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000
критерий Вилкоксона Wilcoxon test		<i>W</i> = -55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = -55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = -55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = -55.0, <i>p</i> < 0.020

p* = 0.005; *p* = 0.002; ****p* = 0.000.

Таблица 3. Биохимические показатели липидного обмена в сыворотке крови крыс после интоксикации нитратом кобальта на фоне экспериментального атеросклероза (*n* = 10), *M* ± *m* (min – max)

Table 3. Biochemical parameters of lipid metabolism in the blood serum of rats after intoxication with cobalt nitrate in experimental atherosclerosis (*n* = 10), *M* ± *m* (min–max)

Показатели Parameters	До моделирования Baseline, before modeling	После моделирования After modeling atherosclerosis	Сроки исследования после интоксикации, сут The time period after intoxication start, days		
			15-e / 15th	30-e / 30th	60-e / 60th
1	2	3	4	5	6
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	1.86 ± 0.16 (1.6–2.1)	2.39 ± 0.34 (1.95–2.88)	2.443 ± 0.14 (2.2–2.6)	2.52 ± 0.14 (2.3–2.74)	2.63 ± 0.19 (2.5–3.1)
критерий Стьюдента Student's <i>t</i> -test	-	<i>t</i> = -4.314, <i>p</i> = 0.002	<i>t</i> = -7.932, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = -10.644, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = -11.461, <i>p</i> = 0.000
критерий Манна – Уитни Mann-Whitney test	-	<i>T</i> = 149.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000
критерий Вилкоксона Wilcoxon test	-	<i>W</i> = -55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = -55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = -55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = -55.0, <i>p</i> < 0.020
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/l	0.17 ± 0.026 (0.12–0.21)	0.267 ± 0.031 (0.22–0.31)	0.279 ± 0.03446 (0.21–0.31)	0.337 ± 0.027 (0.3–0.38)	0.388 ± 0.029* (0.39–0.45)
критерий Стьюдента Student's <i>t</i> -test	-	<i>t</i> = -6.776, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = -7.410, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = -14.601, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = -29.982, <i>p</i> = 0.000
критерий Манна – Уитни Mann-Whitney test	-	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 154.5, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000
критерий Вилкоксона Wilcoxon test	-	<i>W</i> = -55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = -55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = -55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = -55.0, <i>p</i> < 0.020
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л High-density lipoproteins, mmol/l	1.328 ± 0.128 (1.16–1.55)	1.109 ± 0.096 (0.93–1.21)	0.99 ± 0.073 (0.89–1.1)	0.92 ± 0.041 (0.85–0.97)	0.85 ± 0.036 (0.81–0.91)
критерий Стьюдента Student's <i>t</i> -test	-	<i>t</i> = 3.693, <i>p</i> = 0.005	<i>t</i> = 7.687, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = 9.730, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = 12.102, <i>p</i> = 0.000

Окончание табл. 3 / Ending of Table 3

1	2	3	4	5	6
критерий Манна – Уитни Mann-Whitney test	-	T = 60.0, $p = 0.000$	T = 55.0, $p = 0.000$	T = 55.0, $p = 0.000$	T = 55.0, $p = 0.000$
критерий Вилкоксона Wilcoxon test	-	W = 55.0, $p < 0.020$	W = 55.0, $p < 0.020$	W = 55.0, $p < 0.020$	W = 55.0, $p < 0.020$
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	0.426 ± 0.056 (0.35–0.51)	0.47 ± 0.066 (0.39–0.58)	0.464 ± 0.066 (0.35–0.55)	0.551 ± 0.055* (0.48–0.69)	0.562 ± 0.049* (0.51–0.65)
критерий Стьюдента Student's <i>t</i> -test	-	$t = -2.169$, $p = 0.058$	$t = -1.739$, $p = 0.116$	$t = -5.502$, $p = 0.000$	$t = -5.520$, $p = 0.000$
критерий Манна – Уитни Mann-Whitney test	-	T = 123.0, $p = 0.183$	T = 126.0, $p = 0.120$	T = 152.5, $p = 0.000$	T = 153.5, $p = 0.000$
критерий Вилкоксона Wilcoxon test	-	W = -25.0, $p < 0.046$	W = -32.0, $p > 0.048$	W = -55.0, $p < 0.020$	W = -55.0, $p < 0.020$
Коэффициент атерогенности Atherogenic coefficient	0.4 ± 0.11 (0.17–0.61)	1.17 ± 0.29 (0.72–1.63)	1.49 ± 0.19 (1.16–1.78)	1.75 ± 0.17 (1.48–1.98)	2.09 ± 0.19 (1.75–2.41)
критерий Стьюдента Student's <i>t</i> -test	-	$t = -7.348$, $p = 0.000$	$t = -16.307$, $p = 0.000$	$t = -20.561$, $p = 0.000$	$t = -27.942$, $p = 0.000$
критерий Манна – Уитни Mann-Whitney test	-	T = 155.0, $p = 0.000$	T = 155.0, $p = 0.000$	T = 155.0, $p = 0.000$	T = 155.0, $p = 0.000$
критерий Вилкоксона Wilcoxon test	-	W = -55.0, $p < 0.020$	W = -55.0, $p < 0.020$	W = -55.0, $p < 0.020$	W = -55.0, $p < 0.020$

* $p = 0.000$.**Таблица 4.** Биохимические показатели липидного обмена в сыворотке крови крыс после интоксикации нитратом никеля на фоне экспериментального атеросклероза ($n = 10$), $M \pm m$ (min – max)**Table 4.** Biochemical parameters of lipid metabolism in the blood serum of rats after intoxication with nickel nitrate in experimental atherosclerosis ($n = 10$), $M \pm m$ (min–max)

Показатели Parameters	До моделирования Baseline, before modeling	После моделирования After modeling atherosclerosis	Сроки исследования после интоксикации, сут The time period after intoxication start, days		
			15-e / 15th	30-e / 30th	60-e / 60th
1	2	3	4	5	6
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	1.86 ± 0.16 (1.6–2.1)	2.397 ± 0.35 ** (1.95–2.88)	2.42 ± 0.21*** (2.1–2.7)	2.58 ± 0.16*** (2.35–2.8)	2.74 ± 0.2 *** (2.54–3.2)
критерий Стьюдента Student's <i>t</i> -test	-	$t = -4.314$, $p = 0.002$	$t = -6.906$, $p = 0.000$	$t = -10.722$, $p = 0.000$	$t = -11.287$, $p = 0.000$
критерий Манна – Уитни Mann-Whitney test	-	T = 149.0, $p = 0.000$	T = 154.5, $p = 0.000$	T = 155.0, $p = 0.000$	T = 155.0, $p = 0.000$
критерий Вилкоксона Wilcoxon test	-	W = -55.0, $p < 0.020$	W = -55.0, $p < 0.020$	W = -55.0, $p < 0.020$	W = -55.0, $p < 0.020$

Окончание табл. 4/ Ending of Table 4

1	2	3	4	5	6
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/l	0.17 ± 0.026 (0.12–0.21)	0.27 ± 0.031*** (0.22–0.31)	0.3 ± 0.019*** (0.26–0.33)	0.35 ± 0.03*** (0.31–0.4)	0.42 ± 0.019*** (0.39–0.45)
критерий Стьюдента Student's <i>t</i> -test	–	<i>t</i> = –6.776, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = –11.478, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = –18.203, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = –23.955, <i>p</i> = 0.000
критерий Манна – Уитни Mann-Whitney test	–	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000
критерий Вилкоксона Wilcoxon test	–	<i>W</i> = –55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = –55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = –55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = –55.0, <i>p</i> < 0.020
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л High-density lipoproteins, mmol/l	1.33 ± 0.129 (1.16–1.55)	1.11 ± 0.096* (0.93–1.21)	0.95 ± 0.11*** (0.8–1.1)	0.88 ± 0.05*** (0.8–0.93)	0.84 ± 0.039*** (0.8–0.9)
критерий Стьюдента Student's <i>t</i> -test	–	<i>t</i> = 3.693, <i>p</i> = 0.005	<i>t</i> = 7.290, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = 10.226, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = 12.630, <i>p</i> = 0.000
критерий Манна – Уитни Mann-Whitney test	–	<i>T</i> = 60.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 55.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 55.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 55.0, <i>p</i> = 0.000
критерий Вилкоксона Wilcoxon test	–	<i>W</i> = 55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = 55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = 55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = 55.0, <i>p</i> < 0.020
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	0.43 ± 0.056 (0.35–0.51)	0.47 ± 0.066 (0.39–0.58)	0.49 ± 0.062 (0.38–0.6)	0.54 ± 0.061*** (0.47–0.69)	0.58 ± 0.039*** (0.51–0.65)
критерий Стьюдента Student's <i>t</i> -test	–	<i>t</i> = –2.169, <i>p</i> = 0.058	<i>t</i> = –2.690, <i>p</i> = 0.025	<i>t</i> = –5.084, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = –6.674, <i>p</i> = 0.000
критерий Манна – Уитни Mann-Whitney test	–	<i>T</i> = 123.0, <i>p</i> = 0.183	<i>T</i> = 129.5, <i>p</i> = 0.069	<i>T</i> = 149.5, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 154.5, <i>p</i> = 0.000
критерий Вилкоксона Wilcoxon test	–	<i>W</i> = –25.0, <i>p</i> < 0.046	<i>W</i> = –33.0, <i>p</i> < 0.024	<i>W</i> = –55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = –55.0, <i>p</i> < 0.020
Коэффициент атерогенности Atherogenic coefficient	0.4 ± 0.11 (0.17–0.61)	1.17 ± 0.29*** (0.72–1.63)	1.57 ± 0.27*** (1.16–2)	1.95 ± 0.27*** (1.61–2.41)	2.268 ± 0.23*** (1.82–2.56)
критерий Стьюдента Student's <i>t</i> -test	–	<i>t</i> = –7.348, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = –13.376, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = –18.240, <i>p</i> = 0.000	<i>t</i> = –23.913, <i>p</i> = 0.000
критерий Манна – Уитни Mann-Whitney test	–	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000	<i>T</i> = 155.0, <i>p</i> = 0.000
критерий Вилкоксона Wilcoxon test	–	<i>W</i> = –55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = –55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = –55.0, <i>p</i> < 0.020	<i>W</i> = –55.0, <i>p</i> < 0.020

p* = 0.005; *p* = 0.002; ****p* = 0.000.

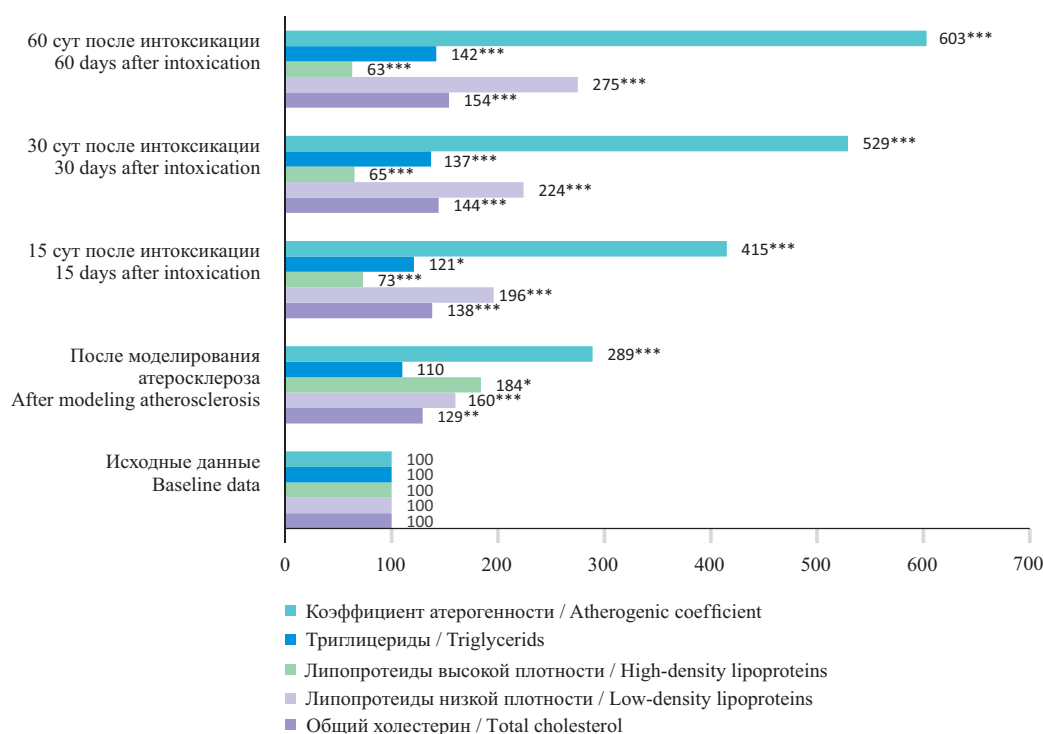


Рис. 1. Изменения показателей липидного обмена при интоксикации сульфатом кадмия на фоне экспериментального атеросклероза у крыс (* $p = 0.005$; ** $p = 0.002$; *** $p = 0.000$ в сравнении с исходными данными)

Fig. 1. Changes in the parameters of lipid metabolism during intoxication with cadmium sulfate in experimental atherosclerosis in rats (* $p = 0.005$; ** $p = 0.002$; *** $p = 0.000$ compared with the baseline data)

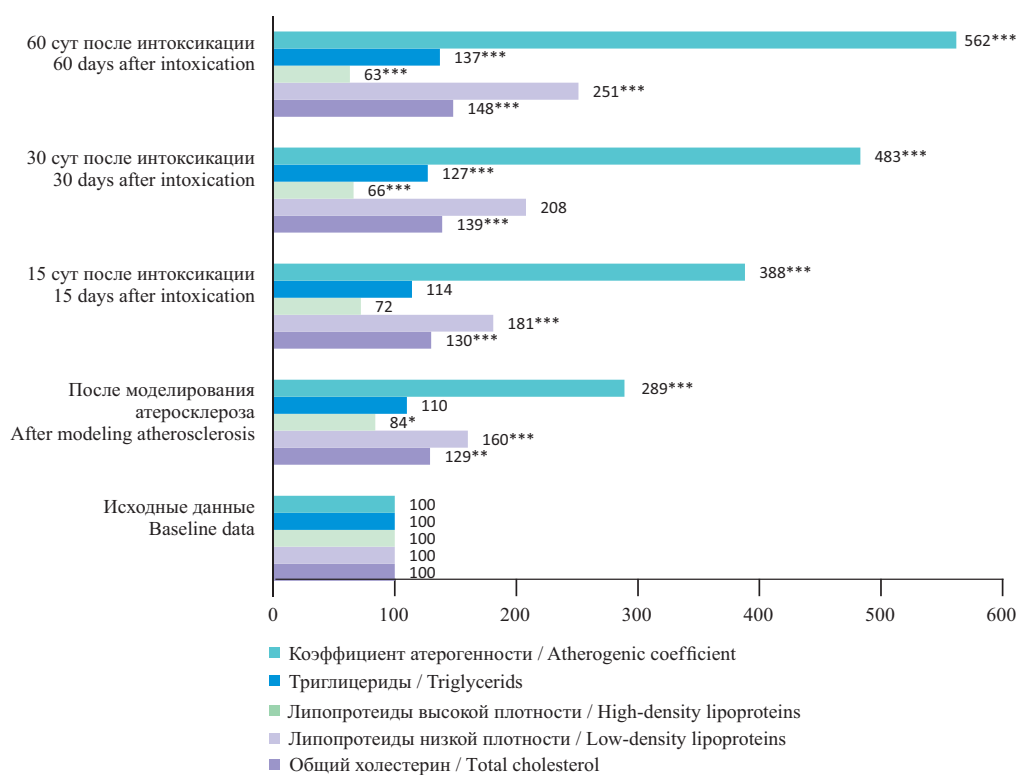


Рис. 2. Изменения показателей липидного обмена при интоксикации нитратом никеля на фоне экспериментального атеросклероза у крыс (* $p = 0.005$; ** $p = 0.002$; *** $p = 0.000$ в сравнении с исходными данными)

Fig. 2. Changes in the parameters of lipid metabolism during intoxication with nickel nitrate in experimental atherosclerosis in rats (* $p = 0.005$; ** $p = 0.002$; *** $p = 0.000$ compared with the baseline data)

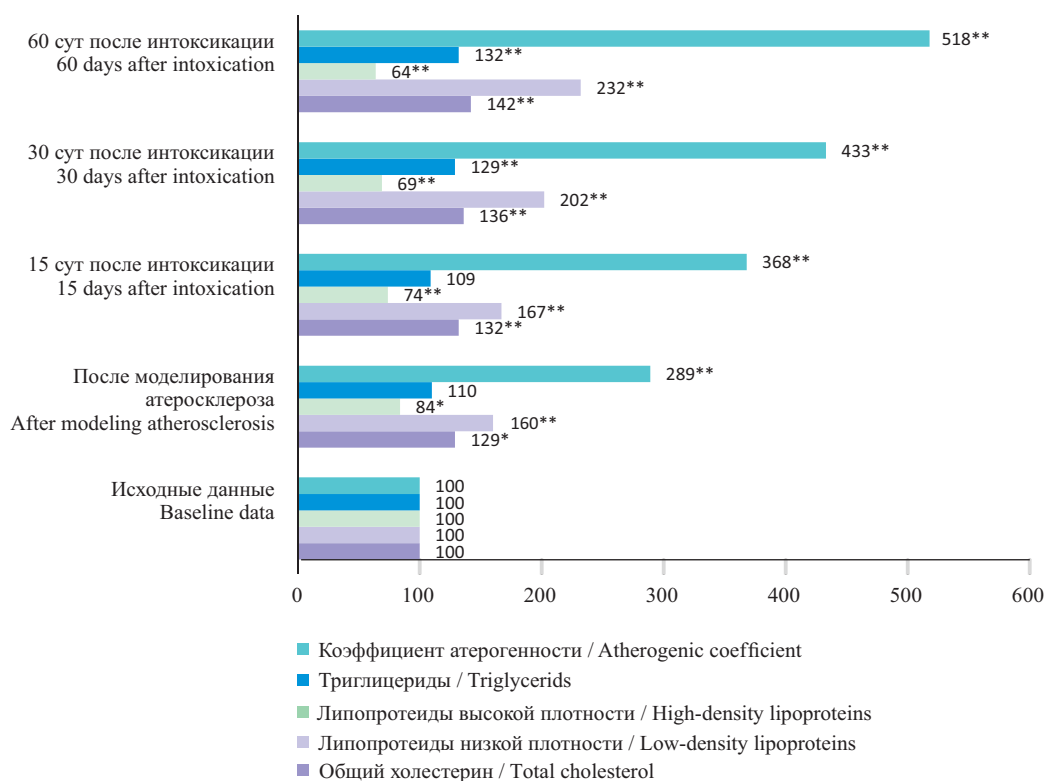


Рис. 3. Изменения показателей липидного обмена при интоксикации нитратом кобальта на фоне экспериментального атеросклероза у крыс (* $p = 0.005$; ** $p = 0.000$ в сравнении с исходными данными)

Fig. 3. Changes in the parameters of lipid metabolism during intoxication with cobalt nitrate in experimental atherosclerosis in rats (* $p = 0.005$; ** $p = 0.000$ compared with the baseline data)

(см. табл. 3). Спустя 15 сут после интоксикации уровень ОХ и ЛПНП вырос в среднем на 32 % ($p < 0.05$) и 67 % ($p < 0.01$) соответственно по сравнению с исходными данными. Содержание ТГ не изменялось, однако содержание ЛПВП было меньше, чем исходно, на 26 %, а КА был повышен более чем в 3.7 раза. Спустя 30 и 60 сут после интоксикации содержание ОХ было больше, чем у животных в исходном состоянии, на 36 % ($p < 0.05$) и 42 % ($p < 0.01$) соответственно, а уровень ТГ повысился на 29 и 32 %. Уровень ЛПНП на 30-е и 60-е сутки интоксикации вырос в среднем в 2 и 2.3 раза соответственно по сравнению с исходными величинами. Содержание ЛПВП в указанные периоды исследования снижалось на 31 % ($p < 0.05$) и 36 % ($p < 0.01$) соответственно, а КА был выше в 4.3 и 5.2 раза по сравнению с исходными данными.

Интоксикация нитратом никеля на фоне экспериментального атеросклероза приводила к следующим изменениям показателей липидного обмена (см. табл. 4). На 15-е сутки исследования уровень ОХ, ТГ и ЛПНП увеличивался в среднем на 30 % ($p < 0.05$), 14 и 81 % ($p < 0.01$) соответственно по сравнению с исходными данными.

by an average of 30% ($p < 0.05$), 14 and 81% ($p < 0.01$), respectively, compared with the baseline data. The HDL content decreased by 28% compared to the baseline data, and AC was increased by more than 3.9 times. 30 and 60 days after intoxication with nickel nitrate, the content of TCH was higher than in intact animals by 39% ($p < 0.05$) and 48% ($p < 0.01$), respectively, and the level of TG increased by 27 and 37%. The LDL content 30 and 60 days after intoxication was higher than in intact animals by an average of 2.1 and 2.5 times. The HDL level on the 30th and 60th days of the intoxication study were reduced by 34% ($p < 0.05$) and 37% ($p < 0.01$), and AC was 4.8 and 5.6 times higher, respectively, compared to the baseline data.

Thus, the data obtained show that lipid metabolism disturbances present in atherosclerotic changes are aggravated by long-term chronic exposure to heavy metal salts, namely cadmium sulfate, nickel nitrate and cobalt nitrate. A marked increase in the level of TCH, TG, LDL and AC with a simultaneous decrease in the level of HDL in the blood serum are observed. The maximal changes in the parameters of lipid metabolism were noted by the 60th day after the beginning of intoxication in experimental athero-

Содержание ЛПВП уменьшалось по сравнению с исходными данными на 28 %, а КА был повышен более чем в 3.9 раза. Спустя 30 и 60 сут после интоксикации нитратом никеля содержание ОХ было больше, чем у животных исходно, на 39 % ($p < 0.05$) и 48 % ($p < 0.01$) соответственно, а уровень ТГ повышался на 27 и 37 %. Содержание ЛПНП через 30 и 60 сут после интоксикации было больше по сравнению с соответствующими величинами в исходном состоянии в среднем в 2.1 и 2.5 раза. Уровень ЛПВП на 30-е и 60-е сутки исследования был снижен на 34 % ($p < 0.05$) и 37 % ($p < 0.01$), а КА был выше в 4.8 и 5.6 раза соответственно по сравнению с исходными данными.

Таким образом, полученные данные показывают, что нарушения липидного обмена, имеющиеся при атеросклеротических изменениях, усугубляются при хроническом воздействии солей тяжелых металлов, а именно сульфата кадмия, нитрата никеля и нитрата кобальта. Отмечается выраженное увеличение уровня ОХ, ТГ, ЛПНП и КА с параллельным снижением уровня ЛПВП в сыворотке крови. Максимальные изменения показателей липидного обмена отмечаются к 60-м суткам после интоксикации на фоне экспериментального атеросклероза. Полученные результаты подчеркивают важную роль хронического отравления солями тяжелых металлов в процессе усугубления атеросклеротических процессов, что диктует необходимость разработки путей коррекции хронической интоксикации тяжелыми металлами, в особенности для пациентов с атеросклеротическими повреждениями сосудов.

sclerosis. The results obtained suggest the important role of chronic intoxication with heavy metal salts in exacerbation of atherosclerotic processes, which necessitates development of ways for correcting chronic intoxication with heavy metals, especially for patients with atherosclerotic lesions of blood vessels.

CONCLUSION

Long-term exposure to heavy metals (cadmium sulfate, nickel nitrate, and cobalt nitrate) exacerbates lipid metabolism disturbances occurring in experimental atherosclerosis. According to the severity of pathological changes, the following are in descending order: cadmium sulfate → nickel nitrate → cobalt nitrate. Although cobalt is one of the essential microelements, its long-term exposure also leads to an aggravation of lipid metabolism disorders in experimental atherosclerosis.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное воздействие тяжелых металлов (сульфата кадмия, нитрата никеля и нитрата кобальта) усугубляет нарушения липидного обмена, имеющие место при экспериментальном атеросклерозе. По степени выраженности патологических сдвигов в убывающем порядке следуют: сульфат кадмия → нитрат никеля → нитрат кобальта. Несмотря на то, что кобальт является одним из необходимых микроэлементов, его длительное поступление также приводит к усугублению нарушений липидного обмена при экспериментальном атеросклерозе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kobiyama K., Ley K. Atherosclerosis // *Circ. Res.* 2018;123(10):1118-1120. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313816.
2. Buldak L. Cardiovascular diseases – a focus on atherosclerosis, its prophylaxis, complications and recent advancements in therapies // *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(9):4695. DOI: 10.3390/ijms23094695.
3. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study // *J. Am. Col. Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
4. Gao S., Wang X., Meng L.-B. et al. Recent progress of chronic stress in the development of atherosclerosis // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2022;2022:4121173. DOI: 10.1155/2022/4121173.
5. Сумин А.Н., Медведева Ю.Д., Щеглова А.В., Барбараш Л.С. Предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Кардиология*

REFERENCES

1. Kobiyama K., Ley K. Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2018;123(10):1118-1120. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313816.
2. Buldak L. Cardiovascular diseases – a focus on atherosclerosis, its prophylaxis, complications and recent advancements in therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(9):4695. DOI: 10.3390/ijms23094695.
3. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J. Am. Col. Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
4. Gao S., Wang X., Meng L.-B. et al. Recent progress of chronic stress in the development of atherosclerosis. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2022;2022:4121173. DOI: 10.1155/2022/4121173.
5. Sumin A.N., Medvedeva Yu.D., Shcheglova A.V., Barbarash L.S. Predictors of unfavorable outcomes in patients with peripheral atherosclerosis. *Kardiologia i Serdecno-Sosudistaya Khirurgia.* 2020;13(1):41-47. DOI: 10.17116/kardio20201301141. (In Russ.)

- и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;13(1):41-47. DOI: 10.17116/kardio20201301141.
6. Fan J., Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown // *Pathol. Int.* 2022;72(3):151-160. DOI: 10.1111/pin.13202.
 7. Tinkov A.A., Filippini T., Ajsuvakova O.P. et al. Cadmium and atherosclerosis: A review of toxicological mechanisms and a meta-analysis of epidemiologic studies // *Environ. Res.* 2018;162:240-260. DOI: 10.1016/j.envres.2018.01.008.
 8. Asgary S., Movahedian A., Keshvari M. et al. Serum levels of lead, mercury and cadmium in relation to coronary artery disease in the elderly: A cross-sectional study // *Chemosphere.* 2017;180:540-554. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.03.069.
 9. Fagerberg B., Barregard L., Sallsten G. et al. Cadmium exposure and atherosclerotic carotid plaques – results from the Malmo diet and Cancer study // *Environ. Res.* 2015;136: 67-74. DOI: 10.1016/j.envres.2014.11.004.
 10. Patwa J., Jeet S., Flora S. Heavy metal-induced cerebral small vessel disease: insights into molecular mechanisms and possible reversal strategies // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):3862. DOI: 10.3390/ijms21113862.
 11. Igharo O.G., Akinfenwa Y., Isara A.R. et al. Lipid profile and atherogenic indices in Nigerians occupationally exposed to e-waste: A cardiovascular risk assessment study // *Maedica (Bucur).* 2020;15(2):196-205. DOI: 10.26574/maedica.2020.15.2.196.
 12. Wang X., Starodubtseva M.N., Kapron C.M., Liu J. Cadmium, von Willebrand factor and vascular aging // *NPJ Aging.* 2023;9(1):11. DOI: 10.1038/s41514-023-00107-3.
 13. Bergström G., Fagerberg B., Sallsten G. et al. Is cadmium exposure associated with the burden, vulnerability and rupture of human atherosclerotic plaques? // *PLoS One.* 2015;10(3):e0121240. DOI: 10.1371/journal.pone.0121240.
 14. Fagerberg B., Bergström G., Borén J., Barregard L. Cadmium exposure is accompanied by increased prevalence and future growth of atherosclerotic plaques in 64-year-old women // *J. Intern. Med.* 2012;272(6):601-610. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02578.x.
 15. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg, 1986. URL: <https://rm.coe.int/168007a67b>. (дата обращения: 30.01.2024)
 16. Савицкий И.В., Слюсарь А.А., Мястковская И.В. Мультифакторное моделирование атеросклероза на крысах // *Журнал образования, здоровья и спорта.* 2016;6(3):233-240. DOI: 10.5281/zenodo.55402.
 6. Fan J., Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathol. Int.* 2022;72(3):151-160. DOI: 10.1111/pin.13202.
 7. Tinkov A.A., Filippini T., Ajsuvakova O.P. et al. Cadmium and atherosclerosis: A review of toxicological mechanisms and a meta-analysis of epidemiologic studies. *Environ. Res.* 2018;162:240-260. DOI: 10.1016/j.envres.2018.01.008.
 8. Asgary S., Movahedian A., Keshvari M. et al. Serum levels of lead, mercury and cadmium in relation to coronary artery disease in the elderly: A cross-sectional study. *Chemosphere.* 2017;180:540-554. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.03.069.
 9. Fagerberg B., Barregard L., Sallsten G. et al. Cadmium exposure and atherosclerotic carotid plaques – results from the Malmo diet and Cancer study. *Environ. Res.* 2015;136: 67-74. DOI: 10.1016/j.envres.2014.11.004.
 10. Patwa J., Jeet S., Flora S. Heavy metal-induced cerebral small vessel disease: insights into molecular mechanisms and possible reversal strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):3862. DOI: 10.3390/ijms21113862.
 11. Igharo O.G., Akinfenwa Y., Isara A.R. et al. Lipid profile and atherogenic indices in Nigerians occupationally exposed to e-waste: A cardiovascular risk assessment study. *Maedica (Bucur).* 2020;15(2):196-205. DOI: 10.26574/maedica.2020.15.2.196.
 12. Wang X., Starodubtseva M.N., Kapron C.M., Liu J. Cadmium, von Willebrand factor and vascular aging. *NPJ Aging.* 2023;9(1):11. DOI: 10.1038/s41514-023-00107-3.
 13. Bergström G., Fagerberg B., Sallsten G. et al. Is cadmium exposure associated with the burden, vulnerability and rupture of human atherosclerotic plaques? *PLoS One.* 2015;10(3):e0121240. DOI: 10.1371/journal.pone.0121240.
 14. Fagerberg B., Bergström G., Borén J., Barregard L. Cadmium exposure is accompanied by increased prevalence and future growth of atherosclerotic plaques in 64-year-old women. *J. Intern. Med.* 2012;272(6):601-610. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02578.x.
 15. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg, 1986. URL: <https://rm.coe.int/168007a67b>. (accessed 30.01.2024)
 16. Savitskiy I.V., Sliusar A.A., Miastkovskaja I.V. Multifactorial modeling of atherosclerosis in rats. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016;6(3):233-240. DOI: 10.5281/zenodo.55402. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Rashad I. Ibragimov – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Senior Researcher, Department of Pharmacology, Scientific Research Center, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Ибрагимов Рашад Ибрагим – канд. фармацевт. наук, старший научный сотрудник отдела фармакологии Научно-исследовательского центра Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан.