

Изменения гематологических показателей у крыс при хронической интоксикации тяжелыми металлами на фоне экспериментального атеросклероза

Р.И. Ибрагимов

Научно-исследовательский центр Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

АННОТАЦИЯ

Введение. Воздействие тяжелых металлов является важным и недооцененным фактором риска, имеющим отношение к развитию атеросклероза и его последствий. Однако данных о гематологических изменениях при атеросклерозе вследствие воздействия тяжелых металлов в литературе обнаружить не удалось, что явилось основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования. Изучение изменений гематологических показателей при хроническом воздействии различных тяжелых металлов на фоне экспериментального атеросклероза.

Материал и методы. Исследования проведены на 110 белых нелинейных крысах-самцах, которые после моделирования атеросклероза подвергались хроническому воздействию тяжелых металлов через питьевую воду в течение 60 дней. Атеросклероз моделировался по И.В. Савицкому с соавт. на основе мультифакториальной теории развития атеросклероза и его последствий. В качестве токсикантов использованы сульфат кадмия, нитрат никеля и нитрат кобальта. Изучение гематологических показателей проведено на автоматическом гематологическом анализаторе.

Результаты. После интоксикации различными тяжелыми металлами в условиях экспериментального атеросклероза отмечается усугубление изменений гематологических показателей, имевших место после моделирования атеросклероза. Повышенное количество лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов и эритроцитов при экспериментальном атеросклерозе после хронической интоксикации тяжелыми металлами начинало уменьшаться за исключением количества тромбоцитов, которое продолжало увеличиваться. Сниженный уровень гемоглобина и его среднее содержание в эритроцитах, имевшие место при экспериментальном атеросклерозе, после интоксикации продолжали снижаться. Максимальные нарушения отмечались к 60-м суткам интоксикации, а наиболее резкие изменения отмечались под действием сульфата кадмия, затем нитрата никеля и нитрата кобальта.

Заключение. Наличие гематологических нарушений при хронической интоксикации тяжелыми металлами на фоне экспериментального атеросклероза диктует необходимость учета данных нарушений в комплексном лечении отравлений тяжелыми металлами, особенно в старших возрастных группах пациентов с атеросклеротическим повреждением сосудов.

Ключевые слова: экспериментальный атеросклероз, тяжелые металлы, гематологические показатели.

Образец цитирования: Ибрагимов Р.И. Изменения гематологических показателей у крыс при хронической интоксикации тяжелыми металлами на фоне экспериментального атеросклероза // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(4):21-32. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-4-21-32

Changes in hematological parameters in rats with experimental atherosclerosis under chronic heavy metal intoxication

R.I. Ibragimov

Scientific Research Center, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

ABSTRACT

Introduction. Exposure to heavy metals is an important and underestimated risk factor related to the development of atherosclerosis and its consequences. However, data on hematological changes in atherosclerosis under exposure to heavy metals could not be found in the literature, which was the reason for carrying out this study.

Поступила в редакцию 17.07.2024
Прошла рецензирование 20.08.2024
Принята к публикации 10.09.2024

Автор, ответственный за переписку
Ибрагимов Рашад Ибрагим: Научно-исследовательский центр Азербайджанского медицинского университета. AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Анвера Гасымзаде, 14.
E-mail: iri-71@mail.ru

Received 17.07.2024
Revised 20.08.2024
Accepted 10.09.2024

Corresponding author
Rashad I. Ibragimov: Scientific Research Center, Azerbaijan Medical University, 14, Anver Gasymzade str., Baku, AZ1022, Azerbaijan.
E-mail: iri-71@mail.ru

A i m . Study of changes in hematological parameters under chronic exposure to various heavy metals in experimental atherosclerosis.

M a t e r i a l a n d m e t h o d s . The experiments were conducted on 110 outbred male albino rats which, after modeling atherosclerosis, were exposed to chronic heavy metals through drinking water for 60 days. The model of atherosclerosis was created according to I.V. Savitsky et al., based on the multifactorial theory of the development of atherosclerosis and its consequences. Cadmium sulfate, nickel nitrate and cobalt nitrate were used as toxicants. The measurement of hematological parameters was carried out using an automatic hematology analyzer.

R e s u l t s . After intoxication with various heavy metals under conditions of experimental atherosclerosis, an aggravation of changes in hematological parameters, that occurred after modeling atherosclerosis, took place. The increased count of leukocytes, lymphocytes, platelets and erythrocytes in experimental atherosclerosis after chronic intoxication with heavy metals began to decrease, with the exception of the platelet count which continued to increase. The increased level of hemoglobin and mean corpuscular hemoglobin, which occurred in experimental atherosclerosis, continued to decline after intoxication. Maximum disturbances were observed by the 60th day of intoxication, and the most pronounced changes were noted under exposure to cadmium sulfate, then nickel nitrate and cobalt nitrate.

C o n c l u s i o n . The presence of hematological disorders following the long-term exposure to heavy metals in experimental atherosclerosis necessitates to take these disorders into account in the comprehensive treatment of heavy metal poisoning, especially in older patients with atherosclerotic damage to the vessels.

Keywords: experimental atherosclerosis, heavy metals, hematological parameters.

Citation example: Ibragimov R.I. Changes in hematological parameters in rats with experimental atherosclerosis under chronic heavy metal intoxication. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(4):21-32. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-4-21-32

ВВЕДЕНИЕ

Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами оказывает пагубное воздействие на здоровье человека и привлекает все большее внимание во всем мире. Всемирная организация здравоохранения уже давно рассматривает тяжелые металлы как наиболее опасные для здоровья людей токсиканты [1], и в целом токсичность металлов, возникающая из разных источников, является проблемой возрастающей значимости [2]. Тяжелые металлы в результате биоаккумуляции и способности взаимодействовать с различными ферментами и биомолекулами изменяют множество физиологических процессов в организме человека. В настоящее время отмечается, что токсичность тяжелых металлов связана с развитием очень многих заболеваний [3–6].

В литературе последних лет имеются работы, в которых отмечается связь между содержанием тяжелых металлов и развитием гематологических нарушений как у людей, так и в экспериментальных исследованиях на животных [7–9]. Педиатры указывают на наличие отрицательной связи между концентрацией свинца и гемоглобином [10], а также между содержанием свинца и количеством эритроцитов, средним уровнем гемоглобина в эритроцитах и количеством тромбоцитов [11] у детей. Другие исследователи отмечают отрицательную корреляцию между уров-

INTRODUCTION

Environmental heavy metals pollution affects human health adversely and draws attention to it worldwide. The World Health Organization has already long considered heavy metals as the most dangerous toxicants [1], and in general, metal toxicity from different sources is a growing challenge [2]. Because of bioaccumulation and the ability to interact with different enzymes and biomolecules, the heavy metals interfere with a lot of physiologic processes in the human body. Currently, it is considered that heavy metal toxicity is associated with the development of a number of diseases [3–6].

In the literature of recent years, there are works showing the relationship between heavy metal content and hematological disorders both in humans and experimental animals [7–9]. Pediatricians point to the negative correlation between lead concentration and hemoglobin [10], as well as between lead concentration and erythrocyte count, mean corpuscular hemoglobin and platelet count [11] in children. Other authors note the negative correlation between the hair mercury level in adolescents and hemoglobin concentration [12].

Currently, it is known that atherosclerosis and its consequences are the pathological basis for a number of cardiovascular and cerebrovascular diseases, the prevalence of which is growing yearly [13, 14]. An analysis of the literature of recent years shows that

нем ртути в волосах у подростков и концентрацией гемоглобина [12].

Сегодня четко установлено, что атеросклероз и его последствия являются патологической основой множества сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, распространенность которых в мире увеличивается из года в год [13, 14]. Анализ литературы последних лет показывает, что воздействие тяжелых металлов является важным и недооцененным фактором риска, имеющим отношение к развитию атеросклероза и его последствий [15–17]. Однако данных о гематологических изменениях при атеросклерозе при воздействии тяжелых металлов в литературе обнаружить не удалось, что явилось основанием для проведения настоящей работы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния различных тяжелых металлов на гематологические показатели при экспериментальном атеросклерозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 110 нелинейных белых крысах-самцах, массой 200–230 г. При проведении опытов следовали «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (Страсбург 1986). Крысы в период исследований содержались при естественном освещении, получали стандартный пищевой рацион и имели свободный доступ к воде и пище. Данное исследование одобрено Этическим комитетом Азербайджанского медицинского университета.

Животных распределили в 11 групп по 10 крыс в каждой: 1-я группа – интактные животные; 2-я группа – животные с моделированным атеросклерозом; животные с экспериментальным атеросклерозом, подвергавшиеся интоксикации сульфатом кадмия, составили 3, 4 и 5-ю группы; нитратом никеля – 6, 7 и 8-ю группы и нитратом кобальта – 9, 10 и 11-ю группы соответственно. Интоксикация проводилась на 15, 30 и 60-е сутки для каждого металла в отдельности.

Модель атеросклероза создавалась по И.В. Савицкому с соавт. [18], которая основана на мультифакториальной теории развития атеросклероза и его последствий. Крысы получали мерказолил – 25 мг/кг, метилпреднизолон – 0.17 мг/кг и 15% водный раствор этилового спирта в свободном доступе вместо воды на фоне атерогенной диеты (1 % холестерина, 20 % ненасыщенных и 20 % насыщенных жиров) в течение 2 нед. Для подтверждения атеросклеротических

the heavy metal exposure is an important and underestimated risk factor related to the development of atherosclerosis and its consequences [15–17]. However, data on hematological changes in atherosclerosis under exposure to heavy metals could not be found in the literature, which was the reason for carrying out this study.

AIM OF THE RESEARCH

Study of changes in hematological parameters under the long-term exposure to various heavy metals in experimental atherosclerosis.

MATERIALS AND METHODS

The experiments were conducted on 110 outbred male albino rats weighing 200–230 g. The experiments were conducted in compliance with the requirements of the International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals (Strasbourg, 1986). The animals were kept in standard vivarium conditions with natural light and free access to water and food. This study was approved by the Ethics Committee of the Azerbaijan Medical University.

Animals were divided into 11 groups (10 rats in each group): group 1 – intact rats; group 2 – animals with modeled atherosclerosis; animals with modeled atherosclerosis, which were exposed to cadmium sulfate, made up groups 3, 4 and 5; nickel nitrate – groups 6, 7 and 8; cobalt nitrate – groups 9, 10 and 11, respectively. Heavy metal exposure was performed on the 15th, 30th and 60th days of the experiment. The model of atherosclerosis was created according to Savitsky et al. (2016) [18], based on the multifactorial theory of the development of atherosclerosis and its consequences. The rats received mercazolyl 25 mg/kg, methylprednisolone 0.17 mg/kg and 15% ethanol-water solution in free access instead of water amid atherogenic diet (cholesterol 1%, saturated fats 20% and unsaturated fats 20%) for 2 weeks. To confirm atherosclerotic changes, 2 weeks after, the serum levels of cholesterol, triglycerids, high and low density lipoproteins were measured.

After modeling atherosclerosis, the animals were intoxicated with water-soluble salts of heavy metal at the following doses: cadmium sulfate – 1 mg/kg, nickel nitrate – 2 mg/kg and cobalt nitrate – 2 mg/kg through drinking water. The 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.

изменений через 2 нед определяли уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови.

После моделирования атеросклероза животные подвергались интоксикации водорастворимыми солями тяжелых металлов в дозе: сульфат кадмия – 1 мг/кг, нитрат никеля – 2 мг/кг и нитрат кобальта – 2 мг/кг через питьевую воду. Маточный раствор 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.

По окончании эксперимента у животных забирали кровь для гематологического исследования и выводили их из эксперимента с использованием тиопенталового наркоза. Изучение гематологических показателей проведено на автоматическом гематологическом анализаторе RT-7600 (Germany). Определяли количество лейкоцитов (WBC), гранулоцитов (GRA), лимфоцитов (LYM), тромбоцитов (PLT), эритроцитов (RBC), концентрацию гемоглобина (HGB) и среднечелочный гемоглобин (MCH).

Обработку полученных цифровых результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010, BioStat 6.0, Statistica 10.0. Групповые показатели были расположены в вариационный ряд, и для каждой группы определяли среднее арифметическое значение (M), его стандартную ошибку (m), также указывалась ширина 95% доверительного интервала (P). По причине превалирования параметров, имевших распределение, отличное от нормального, статистический анализ результатов исследования осуществлялся с использованием непараметрических критериев анализа: две независимые группы сравнивались посредством U-критерия Манна – Уитни. Значение уровня статистической значимости принималось при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования гематологических показателей после интоксикации сульфатом кадмия на фоне экспериментального атеросклероза представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, после моделирования атеросклероза наиболее значительно и достоверно увеличилось количество лейкоцитов – на 76 %, лимфоцитов – на 28 % и тромбоцитов – на 33% по сравнению с интакт-

In the end of the experiment, blood samples were taken from animals followed removing from the experiment under anesthesia with thiopental. Hematological parameters (white blood cells (WBC), granulocytes (GRA), lymphocytes (LYM), platelets (PLT), red blood cells (RBC), hemoglobin and mean corpuscular hemoglobin) were measured using a RT-7600 analyzer (Germany).

The statistical processing of the obtained results was performed using Microsoft Excel 2010, BioStat 6.0, Statistica 10.0. Variable data were arranged in variation series, and the arithmetic mean (M), standard error (m), as well as confidence interval were calculated for each group. Since non-normal distribution prevailed, a statistical analysis was conducted using non-parametric tests: a comparison of two independent groups was carried out using the Mann-Whitney test. The value of statistical significance was assumed to be 0.05.

RESULTS

The resulting hematological parameters after intoxication with cadmium sulfate are presented in Table 1. As can be seen from Table 1, after modeling atherosclerosis, the count of leukocytes, lymphocytes and platelets increased significantly by 76, 28 and 33%, respectively, compared with the intact group. The count of granulocytes and erythrocytes increased insignificantly; however, the decrease in the mean corpuscular hemoglobin was of importance – by 15% compared with the intact group. Such imbalance between the erythrocyte count and hemoglobin concentration indicated relative erythrocytosis associated most likely with an increase in blood viscosity.

The subsequent intoxication with cadmium sulfate changed hematological parameters as follows (Table 1). On the 15th day of intoxication with cadmium sulfate in experimental atherosclerosis, the blood cell count began to increase compared with figures in the group after modeling atherosclerosis. Thus, the leukocyte count in comparison with the intact animals was already significantly lower – by 23%, however, 30% less, than in animals after modeling atherosclerosis. The lymphocyte and granulocyte counts decreased by 16 and 23%, respectively, compared with animals after modeling atherosclerosis. The erythrocyte count on the 15th day of intoxication changed insignificantly; but the concentration of hemoglobin and mean corpuscular hemoglobin content was less than in animals after modeling atherosclerosis by 9 and 11%, respectively, which indicates significant qualitative changes in erythrocytes. At the same time, the platelet count after the start of

Таблица 1. Гематологические показатели крыс при интоксикации сульфатом кадмия на фоне экспериментального атеросклероза ($M \pm m$)**Table 1.** Hematological parameters of rats after intoxication with cadmium sulfate in experimental atherosclerosis ($M \pm m$)

Показатель Parameter	Интактные Intact rats (n = 10)	После моделирования атеросклероза After modeling atherosclerosis (n = 10)	После интоксикации на фоне атеросклероза, сутки After intoxication amid atherosclerosis, days		
			15-е / 15th (n = 10)	30-е / 30th (n = 10)	60-е / 60th (n = 10)
WBC ($10^9/\text{л}$) WBC ($10^9/\text{l}$)	6.67 $\pm$ 0.94	11.74 $\pm$ 0.91 $p_1 \leq 0.001$	8.2 $\pm$ 0.67 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.05$	6.55 $\pm$ 0.73 $p_1 -$ $p_2 \leq 0.001$	5.69 $\pm$ 0.92 $p_1 \leq 0.02$ $p_2 \leq 0.001$
LYM ($10^9/\text{л}$) LYM ($10^9/\text{l}$)	4.33 $\pm$ 0.66	5.55 $\pm$ 0.22 $p_1 \leq 0.001$	4.65 $\pm$ 0.33 $p_1 -$ $p_2 \leq 0.05$	4.14 $\pm$ 0.53 $p_1 -$ $p_2 \leq 0.05$	4.18 $\pm$ 0.21 $p_1 -$ $p_2 \leq 0.01$
GRA ($10^9/\text{л}$) GRA ($10^9/\text{l}$)	6.16 $\pm$ 0.69	6.83 $\pm$ 0.69 $p_1 -$	5.25 $\pm$ 1.11 $p_1 \leq 0.05$ $p_2 -$	4.74 $\pm$ 0.62 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.05$	4.18 $\pm$ 0.27 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.01$
RBC ($10^{12}/\text{л}$) RBC ($10^{12}/\text{l}$)	5.63 $\pm$ 0.67	6.39 $\pm$ 0.48 $p_1 \leq 0.05$	6.25 $\pm$ 0.45 $p_1 -$ $p_2 -$	5.66 $\pm$ 0.49 $p_1 -$ $p_2 -$	5.26 $\pm$ 0.5 $p_1 -$ $p_2 \leq 0.05$
HGB (г/л) HGB (g/l)	135.5 $\pm$ 10.7	115.4 $\pm$ 7.92 $p_1 \leq 0.001$	104.9 $\pm$ 5.22 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 -$	98 $\pm$ 5.01 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 -$	95.4 $\pm$ 5.38 $p_1 \leq 0.05$ $p_2 \leq 0.05$
MCH (пг) MCH (pg)	29.18 $\pm$ 1.7	29.18 $\pm$ 2.37 $p_1 -$	26.01 $\pm$ 2.66 $p_1 \leq 0.01$ $p_2 -$	21.68 $\pm$ 2.08 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.05$	20.73 $\pm$ 1.13 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.01$
PLT ($10^9/\text{л}$) PLT ($10^9/\text{l}$)	336 $\pm$ 39.9	446.1 $\pm$ 42.4 $p_1 \leq 0.001$	533.4 $\pm$ 42.1 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.05$	573.1 $\pm$ 25.8 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.05$	595.9 $\pm$ 21.8 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.01$

Примечания: WBC – лейкоциты; LYM – лимфоциты; GRA – гранулоциты; RBC – эритроциты; HGB – гемоглобин; MCH – среднеклеточный гемоглобин; PLT – тромбоциты.

p_1 – при сравнении с данными по группе интактных животных; p_2 – при сравнении с данными по группе животных с экспериментальным атеросклерозом.

Notes: WBC – white blood cells; LYM – lymphocytes; GRA – granulocytes; RBC – red blood cells; HGB – hemoglobin; MCH – mean corpuscular hemoglobin; PLT – platelets.

p_1 – in comparison with values of the intact group; p_2 – in comparison with values of the group with experimental atherosclerosis.

ными животными. Количество гранулоцитов, эритроцитов увеличивалось незначительно, однако среднее содержание гемоглобина в эритроцитах было статистически значимо ниже, чем у интактных животных, на 15 %. Подобный дисбаланс между количеством эритроцитов и содержанием гемоглобина после моделирования атеросклероза свидетельствовал об относительном эритроцитозе, связанном, скорее всего, с повышением вязкости крови.

Последующая интоксикация сульфатом кадмия изменяла гематологические показатели следующим образом (см. табл. 1). Через 15 сут после интоксикации сульфатом кадмия на фоне атеросклероза повышенное количество форменных элементов крови по сравнению с данными группы после моделирования атеросклероза начинало уменьшаться. Так, количество лейкоцитов по сравнению с показателями интактных

intoxication continues to increase and was higher by 20% than in the group after modeling atherosclerosis.

The changes with similar trend kept on increasing in subsequent periods. On the 30th day of intoxication with cadmium sulfate, compared to the data of the intact animals with atherosclerosis, the count of leukocytes, lymphocytes and granulocytes increased significantly by 44, 25 and 30%, respectively. The erythrocyte count and hemoglobin concentration decreased by 11 and 15%, respectively, and the mean corpuscular hemoglobin concentration was significantly less already – by 26%. The platelet count in that period was significantly higher than prior to intoxication by 28%.

By the end of the second month of intoxication with cadmium sulfate, there were the most pronounced changes: compared to the data of the intact animals after modeling atherosclerosis, the count of

животных было уже достоверно меньше на 23 %, однако меньше, чем у животных после моделирования атеросклероза, на 30 %. Количество лимфоцитов и гранулоцитов по сравнению с данными в группе после моделирования атеросклероза снизилось на 16 и 23 % соответственно. Количество эритроцитов на 15-е сутки интоксикации изменялось незначительно, однако содержание гемоглобина и среднее содержание гемоглобина в эритроцитах было меньше, чем после моделирования атеросклероза, на 9 и 11 %, что свидетельствовало уже о качественных изменениях в эритроцитах. Однако количество тромбоцитов после начала интоксикации продолжало нарастать и было больше, чем в группе после моделирования атеросклероза, на 20 %.

Изменения подобной направленности продолжали нарастать в последующие сроки исследования. На 30-е сутки интоксикации сульфатом кадмия по сравнению с данными в группе после моделирования атеросклероза достоверно снижалось количество лейкоцитов – на 44 %, лимфоцитов – на 25 %, гранулоцитов – на 30 %. Количество эритроцитов и гемоглобина уменьшалось на 11 и 15 % соответственно, а среднее содержание гемоглобина в эритроцитах было статистически значимо меньше уже на 26 %. Содержание тромбоцитов в указанный срок исследования было достоверно больше, чем до начала интоксикации, на 28 %.

К концу 2-го месяца интоксикации сульфатом кадмия отмечались максимально выраженные изменения: по сравнению с данными группы после моделирования атеросклероза количество лейкоцитов снизилось на 53 %, лимфоцитов – на 25 %, гранулоцитов – на 39 %, эритроцитов – на 17 % соответственно. Содержание гемоглобина и среднего уровня гемоглобина в эритроцитах было снижено уже на 17 и 29 %. Количество тромбоцитов было больше на 33 %.

Результаты исследования гематологических показателей после интоксикации нитратом никеля на фоне экспериментального атеросклероза представлены в табл. 2. Через 15 сут после интоксикации количество лейкоцитов было достоверно меньше на 35 % по сравнению с показателями группы после моделирования атеросклероза, т.е. до начала интоксикации. Количество лимфоцитов и гранулоцитов уменьшилось на 15 и 20 %. Количество эритроцитов и гемоглобина через 15 сут после интоксикации изменялось незначительно, однако среднее содержание гемоглобина в эритроцитах было меньше, чем после моделирования атеросклероза, на 15 %.

leukocytes, lymphocytes, granulocytes and erythrocytes decreased by 53, 25, 39 and 17%, respectively. The concentration of hemoglobin and mean corpuscular hemoglobin was already less by 17 and 29%. The platelet count was higher by 33%.

The obtained results of hematological tests after intoxication with nickel nitrate in animals with induced atherosclerosis are presented in Table 2. On the 15th day of intoxication, the leukocyte count was significantly less – by 35%, compared with the parameters of the group after modeling atherosclerosis, i.e. prior to the intoxication. The count of lymphocytes and granulocytes was less by 15 and 20%, respectively. The erythrocyte count and hemoglobin concentration on the 15th day of intoxication changed insignificantly, however, the mean corpuscular hemoglobin concentration was 15% less in comparison with animals after modeling atherosclerosis. The platelet count on the 15th day of intoxication was higher by 19% than before the exposure.

During the later time points of the experiment after intoxication with nickel nitrate in experimental atherosclerosis, in the same manner as in intoxication with cadmium sulfate, hematological changes kept on increasing. For example, on the 30th and 60th days of intoxication, in comparison with the parameters of the intact group with atherosclerosis, the count of leukocytes, lymphocytes and granulocytes decreased significantly by 48 and 50%, 21 and 24%, and 28 and 35%, respectively. The erythrocyte count, as well as the hemoglobin concentration, decreased on average by 10%, and on the 60th day – by 24 and 26%, respectively. The mean corpuscular hemoglobin concentration in the abovementioned time points was already significantly less by 24 and 26%, respectively. The platelet count on the 30th and 60th days of intoxication was significantly higher by 28 and 31% compared with the data of the group after modeling atherosclerosis.

Intoxication with cobalt nitrate amid experimental atherosclerosis has shown the following changes in hematological parameters (Table 3). On the 15th day of intoxication in atherosclerosis the 17% decrease in the leukocyte count was recorded, however, the lymphocyte and erythrocyte count, as well as the concentration of hemoglobin and mean corpuscular hemoglobin increased insignificantly compared to the data of the intact group with atherosclerosis. On the 15th day of intoxication, the platelet count was 20% higher than prior to intoxication. In the subsequent periods of the study, hematological parameters began to decrease, and on the 60th day,

Таблица 2. Гематологические показатели крыс после интоксикации нитратом никеля на фоне экспериментального атеросклероза ($M \pm m$)**Table 2.** Hematological parameters of rats after intoxication with nickel nitrate in experimental atherosclerosis ($M \pm m$)

Показатель Parameter	Интakтные Intact rats ($n = 10$)	После моделирования атеросклероза After modeling atherosclerosis ($n = 10$)	После интоксикации на фоне атеросклероза, сутки After intoxication amid atherosclerosis, days		
			15-е / 15th ($n = 10$)	30-е / 30th ($n = 10$)	60-е / 60th ($n = 10$)
WBC ($10^9/\text{л}$) WBC ($10^9/\text{l}$)	6.67 ± 0.94	11.74 ± 0.91 $p_1 \leq 0.001$	7.55 ± 0.64 $p_1 \leq 0.05$ $p_2 \leq 0.001$	6.15 ± 0.59 $p_1 -$ $p_2 \leq 0.001$	5.87 ± 0.63 $p_1 \leq 0.05$ $p_2 \leq 0.001$
LYM ($10^9/\text{л}$) LYM ($10^9/\text{l}$)	4.33 ± 0.66	5.55 ± 0.22 $p_1 \leq 0.001$	4.69 ± 0.34 $p_1 \leq 0.05$ $p_2 -$	4.36 ± 0.48 $p_1 -$ $p_2 \leq 0.05$	4.22 ± 0.18 $p_1 -$ $p_2 \leq 0.05$
GRA ($10^9/\text{л}$) GRA ($10^9/\text{l}$)	6.16 ± 0.69	6.83 ± 0.69 $p_1 -$	5.46 ± 0.95 $p_1 \leq 0.05$ $p_2 \leq 0.05$	4.87 ± 0.52 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.001$	4.45 ± 0.23 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.001$
RBC ($10^{12}/\text{л}$) RBC ($10^{12}/\text{l}$)	5.63 ± 0.67	6.38 ± 0.48 $p_1 \leq 0.05$	6.1 ± 0.59 $p_1 -$ $p_2 -$	5.77 ± 0.41 $p_1 -$ $p_2 -$	5.18 ± 0.32 $p_1 -$ $p_2 -$
HGB (г/л) HGB (g/l)	135.5 ± 10.7	115.4 ± 7.9 $p_1 \leq 0.001$	110.4 ± 5.2 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 -$	104.3 ± 6.6 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 -$	98.4 ± 2.8 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.05$
MCH (пг) MCH (pg)	29.18 ± 1.7	29.18 ± 2.37 $p_1 -$	24.8 ± 2.17 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.05$	22.29 ± 2.05 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.001$	21.42 ± 1.65 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.001$
PLT ($10^9/\text{л}$) PLT ($10^9/\text{l}$)	336 ± 39.9	446.1 ± 42.4 $p_1 \leq 0.001$	531 ± 50.7 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.05$	569.8 ± 27.6 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.001$	588.2 ± 21.7 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.001$

Примечания: WBC – лейкоциты; LYM – лимфоциты; GRA – гранулоциты; RBC – эритроциты; HGB – гемоглобин; MCH – среднеклеточный гемоглобин; PLT – тромбоциты.

p_1 – при сравнении с данными по группе интактных животных; p_2 – при сравнении с данными по группе животных с экспериментальным атеросклерозом.

Notes: WBC – white blood cells; LYM – lymphocytes; GRA – granulocytes; RBC – red blood cells; HGB – hemoglobin; MCH – mean corpuscular hemoglobin; PLT – platelets.

p_1 – in comparison with values of the intact group; p_2 – in comparison with values of the group with experimental atherosclerosis.

Число тромбоцитов на 15-е сутки после интоксикации превышало данные до начала интоксикации на 19 %.

В последующие сроки исследования после интоксикации нитратом никеля на фоне экспериментального атеросклероза так же, как и при интоксикации сульфатом кадмия, гематологические нарушения продолжали нарастать. Так, на 30 и 60-е сутки исследования по сравнению с данными группы после моделирования атеросклероза количество лейкоцитов достоверно уменьшалось на 48 и 50 %, лимфоцитов – на 21 и 24 %, гранулоцитов – на 28 и 35 % соответственно. Количество эритроцитов, как и содержание гемоглобина, на 30-е сутки интоксикации снижалось в среднем на 10 %, а спустя 60 сут – на 19 и 15 % соответственно. Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах в отмеченные сроки исследования после интоксикации было статистически значимо меньше уже на 24 и 26 % соответственно.

the most pronounced changes were recorded. Thus, the counts of leukocytes, lymphocytes, granulocytes and erythrocytes showed a statistically significant decrease by 40, 26, 21 and 16%, respectively, compared with the intact group after modeling atherosclerosis. The concentration of hemoglobin and mean corpuscular hemoglobin decreased already by 11 and 25%, respectively. The platelet count was significantly higher – by 33%, compared to the data before the exposure started.

DISCUSSION

The results of our experiments showing the changes in hematological parameters after intoxication with cadmium sulfate, nickel nitrate and cobalt nitrate meet the literature data on toxic effect of heavy metals on hematological parameters as much as in healthy people and experimental animals. Thus, in the experiments on rats, it was shown that intoxi-

Таблица 3. Гематологические показатели крыс при интоксикации нитратом кобальта на фоне экспериментального атеросклероза ($M \pm m$)**Table 3.** Hematological parameters of rats after intoxication with cobalt nitrate amid experimental atherosclerosis ($M \pm m$)

Показатель Parameter	Интakтные Intact rats (n = 10)	После моделирования атеросклероза After modeling atherosclerosis (n = 10)	После интоксикации на фоне атеросклероза, сутки After intoxication amid atherosclerosis, days		
			15-е / 15th (n = 10)	30-е / 30th (n = 10)	60-е / 60th (n = 10)
WBC ($10^9/\text{л}$) WBC ($10^9/\text{l}$)	6.67 ± 0.94	11.74 ± 0.91 $p_1 \leq 0.001$	9.73 ± 0.7 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 -$	7.89 ± 0.59 $p_1 \leq 0.05$ $p_2 \leq 0.05$	6.69 ± 0.67 $p_1 -$ $p_2 \leq 0.001$
LYM ($10^9/\text{л}$) LYM ($10^9/\text{l}$)	4.33 ± 0.66	5.55 ± 0.22 $p_1 \leq 0.001$	5.24 ± 0.64 $p_1 \leq 0.01$ $p_2 -$	4.71 ± 0.45 $p_1 -$ $p_2 -$	4.11 ± 0.33 $p_1 -$ $p_2 \leq 0.05$
GRA ($10^9/\text{л}$) GRA ($10^9/\text{l}$)	6.16 ± 0.69	6.83 ± 0.69 $p_1 \leq 0.05$	7.2 ± 1.53 $p_1 -$ $p_2 -$	6.28 ± 1.19 $p_1 -$ $p_2 -$	5.41 ± 0.59 $p_1 \leq 0.05$ $p_2 \leq 0.05$
RBC ($10^{12}/\text{л}$) RBC ($10^{12}/\text{l}$)	5.63 ± 0.67	6.38 ± 0.48 $p_1 \leq 0.05$	6.09 ± 0.65 $p_1 -$ $p_2 -$	5.55 ± 0.46 $p_1 -$ $p_2 -$	5.34 ± 0.44 $p_1 -$ $p_2 -$
HGB (г/л) HGB (g/l)	135.5 ± 10.74	115.4 ± 7.92 $p_1 \leq 0.001$	111.8 ± 6.73 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 -$	106.9 ± 8.59 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 -$	102.6 ± 5.9 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 -$
MCH (пг) MCH (pg)	29.18 ± 1.69	29.18 ± 2.37 $p_1 -$	27.06 ± 2.46 $p_1 \leq 0.05$ $p_2 -$	23.44 ± 2.02 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.05$	21.95 ± 1.74 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.001$
PLT ($10^9/\text{л}$) PLT ($10^9/\text{l}$)	335.2 ± 40.8	432.1 ± 44.3 $p_1 \leq 0.001$	523.6 ± 20.3 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.05$	523.5 ± 18.9 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.05$	576.1 ± 23.1 $p_1 \leq 0.001$ $p_2 \leq 0.001$

Примечания: WBC – лейкоциты; LYM – лимфоциты; GRA – гранулоциты; RBC – эритроциты; HGB – гемоглобин; MCH – среднечелочный гемоглобин; PLT – тромбоциты.

p_1 – при сравнении с данными по группе интактных животных; p_2 – при сравнении с данными по группе животных с экспериментальным атеросклерозом.

Notes: WBC – white blood cells; LYM – lymphocytes; GRA – granulocytes; RBC – red blood cells; HGB – hemoglobin; MCH – mean corpuscular hemoglobin; PLT – platelets.

p_1 – in comparison with values of the intact group; p_2 – in comparison with values of the group with experimental atherosclerosis.

Количество тромбоцитов спустя 30 и 60 сут после интоксикации было достоверно больше на 28 и 31 % соответственно в сравнении с данными группы после моделирования атеросклероза.

Интоксикация нитратом кобальта после моделирования атеросклероза показала следующие изменения гематологических показателей (табл. 3). Через 15 сут после интоксикации на фоне атеросклероза отмечалось достоверное снижение количества лейкоцитов на 17 %, однако количество лимфоцитов, эритроцитов, а также гемоглобина и среднего содержания гемоглобина в эритроцитах уменьшилось незначительно по сравнению с данными группы после моделирования атеросклероза. Количество тромбоцитов при этом сроке исследования было на 20 % больше, чем до начала интоксикации. В последующие сроки исследования количество форменных элементов крови начинало снижаться, и на 60-е сутки отмечались более выраженные изме-

changes in hematological parameters, namely a decrease in the count of various blood cells, as well as hemoglobin concentration.

It is known that bioaccumulation of heavy metals (prone to covalent binding, which allows them to exhibit their toxic properties) have a systemic effect on human body [21] and lead to toxic effect on different tissues and organs. Meanwhile, the common mechanism in toxic effect of heavy metals is the formation of reactive oxygen species, weakening of antioxidant defense, inactivation of enzymes and oxidative stress [22, 23]. On exposure to toxic metals, organ dysfunction, metabolic disorders, hormonal imbalance, immune system dysfunction occur, up to the development of malignancies [24].

It is known that heavy metals have a tendency to accumulate in various tissues, including blood and bones (for example, in chronic cadmium [25] and lead [26] poisoning). At the same time, accumulation

нения. Так, статистически значимо снизилось количество лейкоцитов – на 40 %, лимфоцитов – на 26 %, гранулоцитов – на 21%, эритроцитов – на 16 % соответственно в сравнении с данными в группе после моделирования атеросклероза. Содержание гемоглобина и среднее содержание гемоглобина в эритроцитах было снижено уже на 11 и 25 % соответственно. Количество тромбоцитов было достоверно больше на 33 % в сравнении с данными до начала интоксикации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные по изменению гематологического статуса после интоксикации кадмием, никелем и кобальтом на фоне экспериментального атеросклероза согласуются с литературными данными последних лет о токсическом действии тяжелых металлов на гематологические показатели даже у здоровых людей и экспериментальных животных. Так, в экспериментальных работах на крысах отмечается, что при интоксикации свинцом, кадмием и медью [19, 20] происходят гематологические изменения, выражающиеся в основном в снижении количества тех или иных форменных элементов крови, а также гемоглобина.

Известно, что бионакопление тяжелых металлов (склонных образовывать ковалентные связи, что позволяет им проявлять токсические свойства) оказывает системное воздействие на организм человека [21] и приводит к различному токсическому воздействию на различные ткани и органы организма. При этом общим механизмом токсического действия тяжелых металлов является генерация активных форм кислорода, ослабление антиоксидантной защиты, инактивация ферментов и окислительный стресс [22, 23]. При воздействии токсичных металлов возникают дисфункция органов, нарушения обмена веществ, гормональный дисбаланс, нарушение функции иммунной системы, вплоть до развития злокачественных новообразований [24].

Известно, что тяжелые металлы имеют тенденцию накапливаться в различных тканях, включая кровь и кости – например, при хроническом отравлении кадмием [25], свинцом [26]. При этом происходит накопление тяжелых металлов в почках и костном мозге, что также является патогенетическим звеном нарушения процесса кроветворения и отражается на гематологическом статусе.

Учитывая вышеуказанные патологические сдвиги, происходящие под воздействием тяжелых металлов, можно объяснить токсическое

of heavy metals in kidneys and bone marrow takes place, which is also a component of pathogenic mechanism in the impairment of hematopoiesis and affects hematologic profile.

Taking into account the abovementioned pathological changes in hematological parameters caused by an exposure to heavy metals, we can explain the toxic effect of the studied heavy metals on hematological parameters in experimental atherosclerosis.

Besides, it was shown that an excess of essential metals, such as copper, leads to destruction of erythrocytes [27] and kidney tissue fibrosis, while iron [29] and cobalt [30] excess is associated with increased susceptibility to cardiovascular diseases. The obtained data on toxic effect of essential element cobalt on hematological parameters in experimental atherosclerosis are consistent with the above findings.

Thus, changes in hematological parameters after intoxication with one or another heavy metal occur also in experimental atherosclerosis and necessitate the development of preventive and effective treatment of hematological disorders in chronic heavy metal poisoning, especially in older patients with atherosclerotic damage of vessels.

CONCLUSION

The study results showed that after modeling atherosclerosis, there were changes in hematological parameters expressed mainly in an increase in the counts of leukocytes, lymphocytes, granulocytes and platelets. The subsequent chronic intoxication with salts of various heavy metal was accompanied with a gradual decrease in almost all blood cells, except for platelets.

The maximal changes were observed by the end of the second month of intoxication, certain quantitative changes in particular hematological parameters were recorded. A directly proportional dependence between the level of hematological disturbances and duration of heavy metal exposure was noted. The most pronounced hematological changes were found by the end of 60th day of intoxication.

According to the degree of severity of changes in hematologic parameters, the studied metals can be arranged in descending order: cadmium sulfate → nickel nitrate → cobalt nitrate. The presence of hematological disorders during long-term exposure to heavy metals necessitates to take these disorders into account in the comprehensive treatment of heavy metal poisoning, especially in older patients with atherosclerotic vascular damage.

влияние изученных нами тяжелых металлов на гематологические параметры при экспериментальном атеросклерозе.

Кроме того, имеются литературные данные о том, что избыток необходимых металлов, таких как медь, приводит к разрушению эритроцитов [27] и фиброзу почечной ткани [28], а избыток железа [29] и кобальта [30] связаны с повышенной восприимчивостью к сердечно-сосудистым заболеваниям. Полученные нами данные о токсическом действии эссенциального элемента кобальта при экспериментальном атеросклерозе на гематологические показатели согласуются с приведенными выше сведениями.

Таким образом, изменения гематологических показателей при хронической интоксикации тем или иным тяжелым металлом вследствие их токсического воздействия возникают также и при экспериментальном атеросклерозе и диктуют необходимость разработки профилактического и эффективного лечения гематологических нарушений в клинике хронических отравлений тяжелыми металлами, в особенности у пациентов с атеросклеротическими повреждениями сосудов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что после моделирования атеросклероза

отмечались изменения гематологических показателей, выразившиеся в основном в повышении количества лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов и тромбоцитов. Последующая хроническая интоксикация солями различных тяжелых металлов сопровождалась постепенным снижением количества почти всех форменных элементов крови, за исключением тромбоцитов.

Максимальные сдвиги наблюдались к концу 2-го месяца интоксикации, имелись лишь определенные количественные отличия тех или иных гематологических показателей. Отмечалась прямо пропорциональная зависимость между уровнем гематологических нарушений и продолжительностью воздействия тяжелых металлов. Максимальные нарушения наблюдались к концу 60-х суток интоксикации.

По степени выраженности изменений гематологических показателей в убывающем порядке изученные металлы можно расположить в ряд: сульфат кадмия → нитрат никеля → нитрат кобальта. Наличие гематологических нарушений при хронической интоксикации тяжелыми металлами на фоне экспериментального атеросклероза диктует необходимость учета данных нарушений в комплексном лечении отравлений тяжелыми металлами, особенно в старших возрастных группах пациентов, имеющих атеросклеротические повреждения сосудов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Риски для здоровья от воздействия тяжелых металлов в результате трансграничного загрязнения воздуха на большие расстояния (2007). ВОЗ. URL: <https://who-sandbox.squid.cloud/ru/publications/abstracts/health-risks-of-heavy-metals-from-long-range-transboundary-air-pollution-2007> (дата обращения: 19.09.2024).
2. Jaishankar M., Mathew B.B., Shah M.S. et al. Biosorption of few heavy metal ions using agricultural wastes // *J. Environ. Pollut. Hum. Health*. 2014;2(1):1-6. DOI: 10.12691/jephh-2-1-1.
3. Vennam S., Georgoulas S., Khawaja A. et al. Heavy metal toxicity and the aetiology of glaucoma // *Eye (Lond)*. 2020;34(1):129-137. DOI: 10.1038/s41433-019-0672-z.
4. Sadighara P., Abedini A.H., Irshad N. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and heavy metal exposure: a systematic review // *Biol. Trace Elem. Res.* 2023;201(12):5607-5615. DOI: 10.1007/s12011-023-03629-9.
5. Renu K., Chakraborty R., Myakala H. et al. Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium)-induced hepatotoxicity – A review // *Chemosphere*. 2021;271:129735. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.129735.

REFERENCES

1. Health risks of heavy metals from long-range transboundary air pollution (2007). WHO. URL: <https://who-sandbox.squid.cloud/ru/publications/abstracts/health-risks-of-heavy-metals-from-long-range-transboundary-air-pollution-2007> (accessed 19.09.2024)
2. Jaishankar M., Mathew B.B., Shah M.S. et al. Biosorption of few heavy metal ions using agricultural wastes. *J. Environ. Pollut. Hum. Health*. 2014;2(1):1-6. DOI: 10.12691/jephh-2-1-1.
3. Vennam S., Georgoulas S., Khawaja A. et al. Heavy metal toxicity and the aetiology of glaucoma. *Eye (Lond)*. 2020;34(1):129-137. DOI: 10.1038/s41433-019-0672-z.
4. Sadighara P., Abedini A.H., Irshad N. et al. Association between non-alcoholic fatty Liver disease and heavy metal exposure: a systematic review. *Biol. Trace Elem. Res.* 2023;201(12):5607-5615. DOI: 10.1007/s12011-023-03629-9.
5. Renu K., Chakraborty R., Myakala H. et al. Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium)-induced hepatotoxicity – A review. *Chemosphere*. 2021;271:129735. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.129735.
6. Wen W.L., Wang C.W., Wu D.W. et al. Associations of heavy metals with metabolic syndrome and anthro-

6. Wen W.L., Wang C.W., Wu D.W. et al. Associations of heavy metals with metabolic syndrome and anthropometric indices // *Nutrients*. 2020;12(9):2666. DOI: 10.3390/nu12092666.
7. Bot Y.S., Sugun W.Y., Bot D.Y., Bala N.Y. Chronic heavy metal exposure causes alterations in hemopoieses, hematological indices and liver biomarkers among artisans and petrol attendants in Jos, Nigeria // *Acta Scientific Gastrointestinal Disorders*. 2022;5(5):74-80.
8. Soltani N., Sadeghi T., Mahmoodi M.R. et al. The biotoxic effects of heavy metals exposure in miners and non-miners // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 24:84:127423. DOI: 10.1016/j.jtemb.2024.127423.
9. Raeeszadeh M., Karimi P., Khademi N., Mortazavi P. The effect of broccoli extract in arsenic-induced experimental poisoning on the hematological, biochemical, and electrophoretic parameters of the liver and kidney of rats // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2022;2022:3509706. DOI: 10.1155/2022/3509706.
10. Capitão C., Martins R., Santos O. et al. Exposure to heavy metals and red blood cell parameters in children: A systematic review of observational studies // *Front. Pediatr.* 2022;10:921239. DOI: 10.3389/fped.2022.921239.
11. Li C., Ni Z.M., Ye L.X. et al. Dose-response relationship between blood lead levels and hematological parameters in children from central China // *Environ. Res.* 2018;164:501-506. DOI: 10.1016/j.envres.2018.03.018.
12. Manjarres-Suarez A., Olivero-Verbel J. Hematological parameters and hair mercury levels in adolescents from the Colombian Caribbean // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2020;27(12):14216-14227. DOI: 10.1007/s11356-020-07738-z.
13. Kobiyama K., Ley K. Atherosclerosis // *Circ. Res.* 2018;123(10):1118-1120. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313816.
14. Buldak Ł. 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.
15. Tinkov A., Filippini T., Ajsuvakova O. 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.
16. Pan Z., Gong T., Liang P. Heavy metal exposure and cardiovascular disease // *Circ. Res.* 2024;134(9):1160-1178. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323617.
17. Patwa J., Flora S.J.S. Heavy metal-induced cerebral small vessel disease: insights into molecular mechanisms and possible reversal strategies // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):3862-3872. DOI: 10.3390/ijms21113862.
18. Савицкий И.В., Слюсарь А.А., Мясковская И.В. Мультифакторное моделирование атеросклероза на крысах // *Журнал образования, здоровья и спорта*. 2016;6(3):233-240. DOI: 10.5281/zenodo.55402.
19. Nikolić R., Krstić N., Radosavljević-Stevanović N. Monitoring the toxic effects of Pb, Cd and Cu on hematological parameters of Wistar rats and potential protective role of lipoic acid and glutathione // *Toxicol. Ind. Health.* 2015;31(3):239-246. DOI: 10.1177/0748233712469652.
20. Nakhaee S., Amirabadizadeh A., Brent J., Mehrpour O. Impact of chronic lead exposure on liver and kidney function and haematologic parameters. *Basic* pometric indices. *Nutrients*. 2020;12(9):2666. DOI: 10.3390/nu12092666.
7. Bot Y.S., Sugun W.Y., Bot D.Y., Bala N.Y. Chronic heavy metal exposure causes alterations in hemopoieses, hematological indices and liver biomarkers among artisans and petrol attendants in Jos, Nigeria. *Acta Scientific Gastrointestinal Disorders*. 2022;5(5):74-80.
8. Soltani N., Sadeghi T., Mahmoodi M.R. et al. The biotoxic effects of heavy metals exposure in miners and non-miners. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 24:84:127423. DOI: 10.1016/j.jtemb.2024.127423.
9. Raeeszadeh M., Karimi P., Khademi N., Mortazavi P. The effect of broccoli extract in arsenic-induced experimental poisoning on the hematological, biochemical, and electrophoretic parameters of the liver and kidney of rats. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2022;2022:3509706. DOI: 10.1155/2022/3509706.
10. Capitão C., Martins R., Santos O. et al. Exposure to heavy metals and red blood cell parameters in children: A systematic review of observational studies. *Front. Pediatr.* 2022;10:921239. DOI: 10.3389/fped.2022.921239.
11. Li C., Ni Z.M., Ye L.X. et al. Dose-response relationship between blood lead levels and hematological parameters in children from central China. *Environ. Res.* 2018;164:501-506. DOI: 10.1016/j.envres.2018.03.018.
12. Manjarres-Suarez A., Olivero-Verbel J. Hematological parameters and hair mercury levels in adolescents from the Colombian Caribbean. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2020;27(12):14216-14227. DOI: 10.1007/s11356-020-07738-z.
13. Kobiyama K., Ley K. Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2018;123(10):1118-1120. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313816.
14. Buldak Ł. 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.
15. Tinkov A., Filippini T., Ajsuvakova O. 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.
16. Pan Z., Gong T., Liang P. Heavy metal exposure and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2024;134(9):1160-1178. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323617.
17. Patwa J., Flora S.J.S. Heavy metal-induced cerebral small vessel disease: insights into molecular mechanisms and possible reversal strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):3862-3872. DOI: 10.3390/ijms21113862.
18. 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.
19. Nikolić R., Krstić N., Radosavljević-Stevanović N. Monitoring the toxic effects of Pb, Cd and Cu on hematological parameters of Wistar rats and potential protective role of lipoic acid and glutathione. *Toxicol. Ind. Health.* 2015;31(3):239-246. DOI: 10.1177/0748233712469652.
20. Nakhaee S., Amirabadizadeh A., Brent J., Mehrpour O. Impact of chronic lead exposure on liver and kidney function and haematologic parameters. *Basic*

20. Nakhaee S., Amirabadizadeh A., Brent J., Mehrpour O. Impact of chronic lead exposure on liver and kidney function and haematologic parameters // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018;124(5):621-628. DOI: 10.1111/bcpt.13179.
21. Parida L., Patel T.N. Systemic impact of heavy metals and their role in cancer development: a review // *Environ. Monit. Assess.* 2023;195(6):766. DOI: 10.1007/s10661-023-11399-z.
22. Ercal N., Gurer-Orhan H., Aykin-Burns N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage // *Curr. Top. Med. Chem.* 2001;1(6):529-539. DOI: 10.2174/1568026013394831.
23. Balali-Mood M., Naseri K., Tahergorabi Z. et al. Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic // *Front. Pharmacol.* 2021;12:643972. DOI: 10.3389/fphar.2021.643972.
24. Deng Y., Wang M., Tian T. et al. The effect of hexavalent chromium on the incidence and mortality of human cancers: A meta-analysis based on published epidemiological cohort studies // *Front. Oncol.* 2019;9:24. DOI: 10.3389/fonc.2019.00024.
25. Yan L.J., Allen D.C. Cadmium-induced kidney injury: oxidative damage as a unifying mechanism // *Biomolecules.* 2021;11(11):1575. DOI: 10.3390/biom11111575.
26. Charkiewicz A.E., Backstrand J.R. Lead toxicity and pollution in Poland // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(12):4385. DOI: 10.3390/ijerph17124385.
27. Pourahmad J., Salami M., Zarei M.H. Comparative toxic effect of bulk copper oxide (CuO) and CuO nanoparticles on human red blood cells // *Biol. Trace Elem. Res.* 2023;201(1):149-155. DOI: 10.1007/s12011-022-03149-y.
28. Niu Y., Zhang Y.Y., Zhu Z. et al. Elevated intracellular copper contributes a unique role to kidney fibrosis by lysyl oxidase mediated matrix crosslinking // *Cell Death Dis.* 2020;11(3):211. DOI: 10.1038/s41419-020-2404-5.
29. Quezada-Pinedo H.G., Cassel F., Duijts L. et al. Maternal iron status in pregnancy and child health outcomes after birth: A systematic review and meta-analysis // *Nutrients.* 2021;13(7):2221. DOI: 10.3390/nu13072221.
30. Linna A., Uitti J., Oksa P. et al. Effects of occupational cobalt exposure on the heart in the production of cobalt and cobalt compounds: A 6-year follow-up // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2020;93(3):365-374. DOI: 10.1007/s00420-019-01488-3.
- Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018;124(5):621-628. DOI: 10.1111/bcpt.13179.
21. Parida L., Patel T.N.. Systemic impact of heavy metals and their role in cancer development: a review. *Environ. Monit. Assess.* 2023;195(6):766. DOI: 10.1007/s10661-023-11399-z.
22. Ercal N., Gurer-Orhan H., Aykin-Burns N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr. Top. Med. Chem.* 2001;1(6):529-539. DOI: 10.2174/1568026013394831.
23. Balali-Mood M., Naseri K., Tahergorabi Z. et al. Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic. *Front. Pharmacol.* 2021;12:643972. DOI: 10.3389/fphar.2021.643972.
24. Deng Y., Wang M., Tian T. et al. The effect of hexavalent chromium on the incidence and mortality of human cancers: A meta-analysis based on published epidemiological cohort studies. *Front. Oncol.* 2019;9:24. DOI: 10.3389/fonc.2019.00024.
25. Yan L.J., Allen D.C. Cadmium-induced kidney injury: oxidative damage as a unifying mechanism. *Biomolecules.* 2021;11(11):1575. DOI: 10.3390/biom11111575.
26. Charkiewicz A.E., Backstrand J.R. Lead toxicity and pollution in Poland. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(12):4385. DOI: 10.3390/ijerph17124385.
27. Pourahmad J., Salami M., Zarei M.H. Comparative toxic effect of bulk copper oxide (CuO) and CuO nanoparticles on human red blood cells. *Biol. Trace Elem. Res.* 2023;201(1):149-155. DOI: 10.1007/s12011-022-03149-y.
28. Niu Y., Zhang Y.Y., Zhu Z. et al. Elevated intracellular copper contributes a unique role to kidney fibrosis by lysyl oxidase mediated matrix crosslinking. *Cell Death Dis.* 2020;11(3):211. DOI: 10.1038/s41419-020-2404-5.
29. Quezada-Pinedo H.G., Cassel F., Duijts L. et al. Maternal iron status in pregnancy and child health outcomes after birth: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2021;13(7):2221. DOI: 10.3390/nu13072221.
30. Linna A., Uitti J., Oksa P. et al. Effects of occupational cobalt exposure on the heart in the production of cobalt and cobalt compounds: A 6-year follow-Up. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2020;93(3):365-374. DOI: 10.1007/s00420-019-01488-3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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

ABOUT THE AUTHOR

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