

ВЛИЯНИЕ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАНОЙ РУДЫ НА ОБЪЕМНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕЙКОЦИТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Аюпова А.Р.¹, Зиякаева К.Р.¹, Каюмова А.Ф.¹, Шамратова В.Г.¹, Самоходова О.В.¹, Фазлыяхметова М.Я.¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: klazia@yandex.ru

Наличие в Республике Башкортостан предприятий горнодобывающей промышленности, деятельность которых приводит к накоплению в окружающей среде тяжелых металлов, требует детального изучения влияния экотоксикантов на организм человека. Целью работы было изучить изменения объемных характеристик клеток белой крови крыс под воздействием медно-цинковой колчеданной руды. Работа выполнена на 36 беспородных крысах 3–4-месячного возраста. Крысам опытной группы перорально в течение 30 дней вводили водную суспензию порошка медно-цинковой колчеданной руды. Забор периферической крови для исследования проводили на 30-е сутки исследования. Определение показателей лейкоцитов проводили с помощью гематологического анализатора Vet Exigo 19 (Швеция). В опытной группе животных после месячной интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой в белой крови произошло увеличение среднего объема клеток и доли крупных клеток в популяции гранулоцитов по сравнению с контрольной группой. Увеличение количества гранулоцитов и их объема, вероятно, связано с увеличением их фагоцитарной функции и повышением активности кроветворной системы при интоксикации организма тяжелыми металлами в составе руды. Результаты проведенного исследования в дальнейшем могут быть полезными в определении и объяснении механизмов развития ответной реакции у работников горнодобывающей промышленности на воздействие медно-цинковой колчеданной руды.

Ключевые слова: гранулоциты, лейкоциты, медно-цинковая колчеданная руда, тяжелые металлы, крысы, объем клеток.

INFLUENCE OF COPPER-ZINC PYRITE ORE ON THE VOLUMETRIC CHARACTERISTICS OF LEUKOCYTES IN THE EXPERIMENT

Ayupova A.R.¹, Ziyakaeva K.R.¹, Kayumova A.F.¹, Shamratova V.G.¹, Samohodova O.V.¹, Fazluakhmetova M.Ya.¹

¹Bashkir State Medical University Ministry of Health of Russia, Ufa, e-mail: klazia@yandex.ru

The presence of mining enterprises in the Republic of Bashkortostan, whose activities lead to the accumulation of heavy metals in the environment, requires a detailed study of the effect of ecotoxicants on the human body. The aim of the research was to study changes in the volumetric characteristics of rats' white blood cells under the influence of copper-zinc pyrite ore. The work was performed on 36 outbred rats 3–4 months of age. The rats of the experimental group were administered per os an aqueous suspension of copper-zinc pyrite ore powder during 30 days. Peripheral blood sampling was performed on the 30th day of the study. The determination of leukocytes parameters was carried out in a hematological analyzer Vet Exigo 19 (Sweden). Statistical data processing was performed using the Statistica 12 program. There was increasing of the proportion of large cells of the granulocytes and the average volume of cells in the peripheral blood of the experimental group after a month of intoxication with copper pyrite ore compared to the rats' control group. The increasing of the number of granulocytes and their volume may be associated with the increasing of their phagocytic function and the activity of the hematopoietic system during intoxication of the body with heavy metals contained in copper-zinc pyrite ore.

Keywords: granulocytes, leukocytes, copper-zinc pyrite ore, heavy metals, rats, cell volume.

В связи с высокими темпами антропогенной деятельности, сопровождающимися накоплением в окружающей среде тяжелых металлов, происходит хроническое поражение различных органов человека и животных. Избыточное количество в организме таких металлов, как железо, медь, цинк и марганец, нарушает гомеостаз металлов на клеточном и организменном уровнях [1]. Изучение патологии, обусловленной влиянием на организм

тяжелых металлов, и возможных путей ее коррекции является чрезвычайно важным для Республики Башкортостан в связи с активным развитием в Республике горнодобывающей промышленности. В частности, здесь находится одно из крупнейших предприятий в Поволжском регионе – ОАО «Учалинский горно-обогатительный комбинат» (УГОК), которое занимается добычей медно-цинковой колчеданной руды и производит более 65% медного и цинкового концентратов. Наряду с медью, цинком и серой эта руда содержит такие вещества, как свинец, кадмий, никель, кобальт, мышьяк, сурьма и таллий [2].

Важнейшим звеном организма, чутко реагирующим на действие повреждающих факторов, является кровь. Циркулирующие в крови тяжелые металлы связываются с мембранными структурами клеток крови, инициируя их морфологическую и метаболическую модификацию и последующий лизис. В литературных источниках приводятся данные о влиянии тяжелых металлов на процессы пролиферации и дифференцировки в кроветворных органах [3]. Они влияют на процессы пролиферации и дифференциации клеток в органах кроветворения за счет повреждения нуклеиновых кислот, ферментов и др. [3]. Чужеродные химические вещества и многие металлы способны модифицировать скорость иммунных реакций [4].

Основные токсические эффекты металлов определяются их способностью вызывать окислительный стресс с последующим повреждением мембранных структур [5]. Интоксикация рудой снижает в организме содержание природных антиоксидантов, а также способствует усилению перекисного окисления липидов [6].

Проведенные экспериментальные исследования действия медно-цинковой колчеданной руды на периферическую кровь белых крыс показали, что избыточное поступление в организм химических компонентов в составе медно-цинковой колчеданной руды, сопровождалось их накоплением в организме [7]. В результате месячного воздействия медно-цинковой колчеданной руды в крови крыс увеличилось содержание нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов [8]. Снизилась фагоцитарная селективность функционально-метаболических резервов нейтрофилов, ослабилась устойчивость их мембран [9].

В ряде исследований, посвященных изучению степени токсического влияния медно-цинковой колчеданной руды на кровь озерных лягушек, определялось увеличение общего количества эритроцитов и лимфоцитов на фоне выраженной нейтропении и эозинофилии [10]. Под воздействием тяжелых металлов в организме китообразных отмечалось повышение апоптоза клеток, значительно снижался лимфопролиферативный ответ и уменьшался фагоцитоз [11].

В естественных условиях изучалось влияние тяжелых металлов на примере сельскохозяйственных животных. Считается, что прогрессирующее накопление металлов в

организме сельскохозяйственных животных в ходе контакта с факторами окружающей среды, а также способность тяжелых металлов влиять на различные системы коррелируют с возрастом животных. В частности, показано, что приспособление коров к условиям техногенно модифицированной среды обитания заключалось в возрастании общего количества лейкоцитов на 42,23% в периферической крови; процентной доли эозинофилов (на 29,13%) и нейтрофилов (5,71%) и снижении количества лимфоцитов [6]. Токсическое влияние тяжелых металлов на органы кроветворения и иммунной защиты подтверждались и другими исследованиями. Так, в исследовании А.Р. Таировой показано, что в крови коров в ответ на поступление токсических химических элементов наблюдалось повышение количества нейтрофилов, способных к активному фагоцитозу. С возрастом у коров проявлялась лимфоцитопения [12]. Таким образом, адаптивный ответ организма зрелых коров на хроническое поступление тяжелых металлов реализовался путем увеличения в периферическом русле количества нейтрофилов – клеток с ярко выраженными бактерицидными, антиоксидантными и цитотоксическими свойствами, свидетельствуя о развитии защитных реакций и адаптационных процессов [13]. При этом с возрастом также снижалось количество лимфоцитов, играющих ведущую роль в формировании иммунного ответа, что отражало степень дестабилизации иммунной системы. Следовательно, в организме сельскохозяйственных животных особенно чувствительна к действию тяжелых металлов была иммунная система [14]. В основе иммунологических сдвигов, вызываемых токсическими веществами, лежат различные механизмы – от ненаследственного повреждения стволовых клеток костного мозга (нарушение пролиферации и дифференцировки) до изменения продукции цитокинов, а также количественных и качественных нарушений клеток иммунной системы [14].

Изучение распределения лейкоцитов по объему представляет как теоретический, так и практический интерес, поскольку объемные характеристики белой крови, в отличие от тромбоцитов и эритроцитов, практически не изучены. При изучении действия токсических веществ и других факторов на кровь эти параметры позволяют более полно и адекватно оценить состояние клеточных популяций. В литературных источниках мало изучены гистограммы лейкоцитов. Современные гематологические анализаторы не дают числовых значений дифференцировки клеток крови, поэтому изучение гистограмм, несущих информацию о среднем объеме лейкоцитов и параметрах их распределения, позволяет выявить патологические изменения клеток.

Цель работы – изучение динамики количественных и корпускулярных показателей клеток белой крови под воздействием медно-цинковой колчеданной руды на организм экспериментальных животных.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на 36 белых беспородных крысах-самцах возраста 3–4 месяца массой $200,8 \pm 10,5$ г. Животные содержались в стандартных клетках в условиях свободного доступа к питью и еде при температуре воздуха в виварии $24 \pm 2^\circ\text{C}$ в соответствии с правилами СП 2.2.1.3218 и с Директивой 2010/63/EU по охране животных, используемых в научных целях. Все болезненные манипуляции с животными при взятии периферической крови и эвтаназии животных путем декапитации проводили под эфирным наркозом в отдельном от вивария помещении. Образец исследуемой руды был предоставлен УГОК (г. Учалы). Для создания экспериментальной модели хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой опытной группе животных ($n=22$) ежедневно за 1 час до стандартного кормления перорально в течение месяца вводили водную суспензию порошка медно-колчеданной руды в дозе 600 мг/кг массы тела животного [15]. В исследуемом образце руды доля свинца и кадмия составила 0,060% и 0,009% соответственно. Вводимую дозу руды для опытной группы крыс рассчитывали по минимальной предельно допустимой концентрации свинца и кадмия в хлебе – 0,2–0,5 мг/кг и 0,02–0,1 мг/кг соответственно [16]. В контрольную группу вошли 14 крыс, которые не подвергались воздействию руды. В качестве материала исследования брали периферическую кровь. Забор крови осуществляли на 30-е сутки эксперимента. Кровь из хвостовой вены собирали в микропробирки с ЭДТА, далее на ветеринарном полуавтоматическом гематологическом анализаторе Vet Exigo 19 (Швеция) определяли лейкоцитарные показатели, указанные в таблице 1 (общее количество лейкоцитов, абсолютное количество лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов).

Дополнительную информацию об особенностях популяции лейкоцитов получили, рассчитывая коэффициенты: асимметрии (As), эксцесса (Ex) и стандартного отклонения – параметры, характеризующие гистограмму распределения клеток по объему. As характеризует соотношение в общей популяции клеток с разными объемами, при этом сдвиг вершины влево (положительная As) свидетельствует о преобладании мелких клеток, тогда как вправо – крупных. Отсутствие As (симметричность распределения) может говорить о равномерном распределении клеток разного объема. Ex – показатель островершинности кривой, описывает степень однородности популяции исследованных клеток: при положительном эксцессе (островершинная кривая) преобладают клетки, однотипные по размеру, при отрицательном (плосковершинная кривая) – клетки равномерно распределены по объему. Стандартное отклонение – ширина распределения – используется для оценки границ варьирования признака. На основе кривых гистограмм лейкоцитов рассчитывали средние значения объемов и параметры распределения клеток.

Статистическую обработку полученных данных проводили в русифицированной лицензионной программе Statistica 12 (StatSoft, США). Использовали методы описательной статистики, где рассчитывались следующие показатели: медиана распределения клеток по объему, стандартное отклонение, коэффициент эксцесса, коэффициент асимметрии распределения клеток. Взаимосвязи между параметрами изучали с помощью факторного анализа, для сравнения средних значений между контрольной и опытной группами использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

Состояние лейкоцитов у контрольных и опытных животных оценивали по количеству циркулирующих клеток, средним величинам объема и параметрам их распределения (коэффициентам асимметрии, эксцесс и стандартному отклонению). Результаты, отражающие количество и корпускулярные характеристики лейкоцитов, представлены в таблице 1. Полученные данные по лейкоцитам контрольной группы крыс ($14,3 \pm 0,77 \times 10^9/\text{л}$) соответствовали норме, указанной в литературных источниках. У крыс опытной группы под воздействием медно-цинковой колчеданной руды повысилось общее содержание лейкоцитов и среднее количество моноцитов и гранулоцитов. Оценку объемов лейкоцитов осуществляли путем сравнения медианы распределения. В ходе исследования было установлено, что значение объема клеток, рассчитанное по медиане, значительно выросло у всех типов клеток белой крови крыс.

Таблица 1

Показатели лейкоцитов крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 30 суток

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа
Лейкоциты ($\times 10^9$ клеток/л)	$14,11 \pm 0,64$	$17,74 \pm 0,95^*$
Лимфоциты ($\times 10^9$ клеток/л)	$10,8 \pm 0,51$	$12,43 \pm 0,59$
Медиана распределения лимфоцитов по объему (фл)	$66,78 \pm 0,85$	$71,14 \pm 0,8^*$
Гранулоциты ($\times 10^9$ клеток/л)	$2,79 \pm 0,15$	$4,17 \pm 0,3^*$
Медиана распределения гранулоцитов по объему (фл)	$215,71 \pm 2,86$	$235,00 \pm 2,63^*$
Моноциты ($\times 10^9$ клеток/л)	$0,53 \pm 0,07$	$1,14 \pm 0,09^*$
Медиана распределения моноцитов по объему (фл)	$122,21 \pm 3,20$	$134,6 \pm 1,58^*$

Примечание: * – статистически значимое отличие показателя опытной группы по отношению к значению контрольной группы крыс ($p < 0,05$).

В таблице 2 представлены параметры распределения показателей лейкоцитов крыс контрольной и опытной групп.

Таблица 2

Параметры распределения объема лейкоцитов крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 30 суток

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа
Асимметрия распределения лимфоцитов по объему (у.е.)	$1,69 \pm 0,59$	$-0,41 \pm 0,49^*$
Экссесс распределения лимфоцитов (у.е.)	$2,21 \pm 1,15$	$-1,03 \pm 0,95^*$
Асимметрия распределения гранулоцитов (у.е.)	$1,04 \pm 0,47$	$-0,16 \pm 0,34^*$
Экссесс распределения гранулоцитов (у.е.)	$0,33 \pm 0,25$	$-0,60 \pm 0,32^*$
Асимметрия распределения моноцитов (у.е.)	$1,25 \pm 0,61$	$-1,52 \pm 0,73^*$
Экссесс распределения моноцитов (у.е.)	$-0,19 \pm 0,15$	$2,49 \pm 0,85^*$

Примечание: * – статистически значимое отличие показателя опытной группы по отношению к значению контрольной группы крыс ($p < 0,05$).

При анализе параметров гистограмм распределения установлено, что в контроле у лимфоцитов As наблюдался сдвиг вершины кривой влево от центра, свидетельствуя о преобладании в популяции более мелких клеток. После воздействия руды в опытной группе гистограмма приобрела более симметричный вид, то есть соотношение клеток разного объема стремилось к уравновешенности. При этом увеличилась ширина распределения и уменьшился коэффициент E_h , указывая на повышение гетерогенности популяции лимфоцитов. Такое перераспределения клеток явилось, очевидно, причиной увеличения среднего объема лимфоцитов.

В популяции гранулоцитов в контрольной группе вершина гистограммы также была сдвинута влево от центра распределения. После воздействия медно-цинковой колчеданной руды, как и в случае с лимфоцитами, кривая становилась более симметричной и плосковершинной, при этом увеличилась ширина распределения объемов клеток.

Таким образом, под воздействием руды изменения в популяции были однотипными: изменилось соотношение клеток разного объема в сторону уменьшения доли мелких клеток и увеличения гетерогенной популяции.

В популяции моноцитов в контрольной группе отмечался сдвиг вершины распределения вправо, в сторону более крупных клеток при плосковершинном виде кривой. Под воздействием руды произошло перераспределение в сторону более крупных клеток при

положительных значениях коэффициентов A_s и E_x . Эти изменения сопровождались увеличением среднего объема моноцитов.

Для оценки взаимосвязей количества клеток с их размерами отдельно в контрольной и опытной группах был проведен факторный анализ. В факторную матрицу были внесены следующие параметры: количество всех клеток, медианы распределения объема клеток и A_s гистограмм.

В контрольной группе в фактор F1, на долю которого приходилось 55% от общей дисперсии, вошли с отрицательным знаком: количество лимфоцитов; а с положительным знаком: количество моноцитов и гранулоцитов, медиана объема гранулоцитов и моноцитов, а также A_s распределения лимфоцитов (табл. 3).

Таблица 3

Факторная матрица показателей контрольной группы крыс

Показатель	F1	F2	F3
Лейкоциты ($\times 10^9$ клеток/л)			
Лимфоциты ($\times 10^9$ клеток/л)	-0,84		
Гранулоциты ($\times 10^9$ клеток/л)	0,89		
Моноциты ($\times 10^9$ клеток/л)	0,99		
Медиана распределения лимфоцитов по объему (фл)		0,91	
Медиана распределения гранулоцитов по объему (фл)	0,77		
Медиана распределения моноцитов по объему (фл)	0,79		
Асимметрия распределения гранулоцитов (у.е.)		-0,74	
Асимметрия распределения лимфоцитов по объему (у.е.)	0,93		
Асимметрия распределения моноцитов (у.е.)		0,84	
Дисперсия, %	0,55	0,34	0,1

Понижение численности лимфоцитов в сосудистом русле произошло одновременно с повышением количества моноцитов и гранулоцитов (табл. 3). Исходя из структуры фактора, можно заключить также, что средний объем моноцитов и гранулоцитов варьировал однонаправленно с их количеством: чем больше численность этих клеток в сосудистом русле, тем выше объем клеток. Количество лимфоцитов взаимосвязано с A_s кривой их распределения: возрастание количества лимфоцитов сочеталось с повышением доли крупных клеток.

Фактор F2 контрольной группы крыс состоял из следующих показателей: с положительным знаком – медиана лимфоцитов и A_s распределения моноцитов, с

отрицательным знаком – A_s распределения гранулоцитов. Таким образом, повышение среднего объема лимфоцитов сочеталось с увеличением доли более крупных гранулоцитов и более мелких моноцитов. Следовательно, F2 описывал взаимосвязи объемов одних клеток с их соотношением в популяции других.

Фактор F3 не выявил достоверных корреляций между показателями.

В опытной группе животных после месячного введения руды факторная структура имела некоторые особенности. Фактор F1 (49% от общей дисперсии) включал показатели с одноименными знаками – общее количество лейкоцитов и содержание всех типов клеток (табл. 4). Среди объемных характеристик в составе фактора F1 с одноименным знаком определялась только медиана гранулоцитов. Следовательно, после воздействия руды, в отличие от контроля, численность всех клеток варьировала однонаправленно, то есть увеличение содержания одних клеток происходило одновременно с увеличением доли других клеток. С повышением числа всех клеток коррелировало возрастание медианы гранулоцитов.

Таблица 4

Факторная матрица показателей опытной группы крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды в течение 30 суток

Показатель	F1	F2	F3
Лейкоциты ($\times 10^9$ клеток/л)	0,94		
Лимфоциты ($\times 10^9$ клеток/л)	0,90		
Гранулоциты ($\times 10^9$ клеток/л)	0,95		
Моноциты ($\times 10^9$ клеток/л)	0,95		
Медиана распределения лимфоцитов по объему (фл)		-0,89	
Медиана распределения гранулоцитов по объему (фл)	0,84		
Медиана распределения моноцитов по объему (фл)			
Асимметрия распределения гранулоцитов (у.е.)			-0,93
Асимметрия распределения лимфоцитов по объему (у.е.)		0,84	
Асимметрия распределения моноцитов (у.е.)		-0,75	
Дисперсия, %	0,49	0,23	0,14

Фактор F2 в опытной группе крыс объединил следующие показатели: с отрицательным знаком – медиана лимфоцитов и A_s моноцитов; с положительным знаком – A_s лимфоцитов. Характерной чертой опытной группы крыс явилось наличие связи между медианой и A_s распределения лимфоцитов, объем лимфоцитов снижался благодаря увеличению доли более мелких клеток.

Фактор F3 включил независимое варьирование асимметрии распределения гранулоцитов.

Известно, что в биологических системах повышение разнообразия клеток является показателем приспособленности, так как ведет к увеличению степени адаптации организма. На фоне воздействия медно-цинковой колчеданной руды наблюдалось увеличение количества лейкоцитов. Возрастание количества лейкоцитов при воздействии соединений тяжелых металлов (мышьяка, меди и свинца) обнаружено в исследовании населения юга Тайваня, где наблюдались эффекты отравления тяжелыми металлами [17].

Проведенное нами исследование показало, что под воздействием руды усиливаются взаимосвязи между количественным содержанием всех типов клеток белой крови. Причем в отличие от контроля, где наблюдаются реципрокные взаимоотношения, в опытной группе животных количество лимфоцитов изменяется однонаправленно с вариациями других клеток. В то же время связи между количеством клеток и их объемом сохраняются только у гранулоцитов. При этом объем клеток может свидетельствовать о степени их зрелости. Это подтверждается результатами ряда исследований сельскохозяйственных животных. Так, при воздействии тяжелых металлов на организм коров возрастала фагоцитарная активность нейтрофилов [13, 14]. Считается что более юные клетки крупнее, чем клетки, которые находятся более длительное время в циркуляции. Так, взаимосвязи между количеством клеток белой крови и их корпускулярным объемом были продемонстрированы в крови человека [18]. Вместе с тем влияние медно-цинковой колчеданной руды на корпускулярные характеристики циркулируемых клеток связано с возрастанием среднего объема и изменением As распределения в сторону увеличения доли крупных клеток, что также может свидетельствовать об усилении фагоцитарной активности гранулоцитов [19].

Выводы

1. Изменение размеров лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов обусловлено влиянием медно-цинковой колчеданной руды на активность костномозгового кроветворения.

2. Результатом воздействия руды на состояние костномозгового кроветворения явилось увеличение средних по популяции объемов всех типов лейкоцитов, вследствие изменения соотношения количества клеток разных размеров и связей между количеством и объемом клеток.

Список литературы

1. Huat T.J., Camats-Perna J., Newcombe E.A. et al. Metal Toxicity Links to Alzheimer's Disease and Neuroinflammation. *J. Mol. Biol.* 2019. V. 19.431. № 9. P. 1843-1868.
2. Саптарова Л.М. Камиров Ф.Х., Князева О.А., Когина Э.Н. Накопление тяжелых металлов в печени крыс в процессе хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой // *Вестник Башкирского универ.* 2017. Т. 22. № 1. С. 90-92.
3. Забродский П.Ф., Лим В.Г. Иммунопатология при острых отравлениях спиртами и хлорированными углеводородами: монография. Саратов, 2012. 341с.
4. Арушанян Э.Б., Эльбекян К.С. Иммунотоксичность солей металлов и защитная роль эпифизарных факторов // *Биомедицинская химия.* 2006. Т. 52. Вып. 6. С. 547-555.
5. Рыбьянов Ж.С., Дерхо М.А. Сопряженность уровня тяжелых металлов с количеством лейкоцитов в организме коров // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана.* 2019. № 6. С. 198-204.
6. Киселева О.С., Зиякаева К.Р., Каюмова А.Ф. Изменение хемилюминесценции под влиянием медно-цинковой колчеданной руды в почках крыс // *Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды: материалы VII Международной научно-практической конференции / Под ред. Д.З. Шибковой, П.А. Байгужина.* 2018. С. 129-132.
7. Ильясова Р.Р., Саптаров Ю.Н., Князева О.А. Определение ионов тяжёлых металлов методом атомно-абсорбционной спектроскопии в плазме крови при интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой // *Вестник Башкирского ун-та.* 2018. Т. 2. № 23. С. 316-322.
8. Саптарова Л.М., Князева О.А., Галимов Ш.Н. Влияние хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой на показатели системы крови и содержание в ней тяжелых металлов в эксперименте // *Токсикологический вестник.* 2017. № 6. С. 31-33.
9. Балабекова М.К. Органотоксические эффекты тяжелых металлов // *Наука и новые технологии.* 2012. № 1. С. 135-138.
10. Тупиневич Г.С., Каюмова А.Ф., Муслимова В.К. Влияние токсических факторов на лейкоциты крови лягушек в остром опыте // *Морфология.* 2019. Т. 1. С. 284.
11. Cámara P.S., Muñoz M.J., Carballo M., Sánchez-Vizcaíno J.M. Determination of the immunotoxic potential of heavy metals on the functional activity of bottlenose dolphin leukocytes in vitro. *Vet Immunol Immunopathol.* 2008. V. 121 (3-4). P. 189-198.
12. Таирова А.Р., Шарифьянова В.Р., Мухамедьярова Л.Г. Динамика некоторых показателей неспецифической защиты организма телочек в ранний постнатальный период развития // *Международный журнал экспериментального образования.* 2015. № 12-4. С. 483-486.

13. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Рыжкова А.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. XVI. № 2. С. 14-16.
14. Першин О.И. Характеристика популяционного состава лейкоцитов периферической крови крыс при действии катионов свинца // Медицина и фармакология. 2015. Т. 17. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2072> (дата обращения: 10.10.2022).
15. Ziyakaeva K.R., Kayumova A.F. Changes in erythron of experimental rats under influence of pyrite ore. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. Conference proceedings. Krasnoyarsk Science and Technology City Hall of the Russian Union of Scientific and Engineering Associations. 2020. P. 52026. DOI: 10.1088/1755-1315/421/5/052026.
16. Сульдина Т.И. Содержание тяжелых металлов в продуктах питания и их влияние на организм. Рациональное питание, пищевые добавки и биостимуляторы. 2016. 1. С. 136-140.
17. Huang C.H., Hsieh C.Y., Wang C.W. et. al. Associations and Interactions between Heavy Metals with White Blood Cell and Eosinophil Count. Int. J. Med. Sci. 2022. V. 19 (2). P. 331-337.
18. Шамратова В.Г., Тупиневич Г.С. Гендерные особенности соотношения объема и количества клеток крови // Морфология. 2019. Т. 2. С. 322.
19. Усманова С.Р., Шамратова В.Г., Хазипова И.Р. Новый подход к изучению функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012. Т. 41. № 4. С. 64-65.