Дата публикации: 01.09.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_03_14
УДК 612.112.9

Publication date: 01.09.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_03_14
UDC 612.112.9

ДИНАМИКА МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НЕЙТРОФИЛОВ КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАННОЙ РУДЫ

А.Р. Никитина, К.Р. Зиякаева, А.Ф. Каюмова, В.Г. Шамратова
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия

Аннотация. Цель исследования: изучение особенностей морфофункционального состояния нейтрофильных лейкоцитов в условиях воздействия медно-цинковой колчеданной руды. Морфометрические методы позволяют оценить количественные и качественные свойства (диаметр, периметр, высота, площадь, объем) форменных элементов крови при патологических и экстремальных воздействиях на организм. Исследование проведено на 70 белых нелинейных крысах-самцах, продолжительность опыта составила 60 дней. В соответствии со сроком интоксикации руды было сформировано 6 групп: 1 контрольная и 5 опытных. В подопытных группах в течение 10, 20, 30, 45 и 60 суток крысам перорально вводили водную суспензию руды. Выделено три основных морфологических типа нейтрофилов: незрелый морфологический тип, функционально активные зрелые клетки, дегенеративно измененные нейтрофилы. Результатами проведенного исследования установлено, что под влиянием руды происходит перераспределение пула циркулирующих нейтрофилов в сторону увеличения доли палочкоядерных и гиперсегментированных клеток, что может говорить о дисбалансе клеточного состава неспецифического звена иммунитета. Выявлено также уменьшение площади нейтрофилов во все сроки эксперимента, указывающее на функциональную недостаточность защитных функций организма. При анализе регрессионных кривых выявлена прямопорциональная зависимость между площадью клеток и их количеством в контроле, под влиянием руды зависимость приобретает гиперболический характер: при увеличении площади клеток свыше 150 мкм^2 связь между этими переменными исчезает, то есть возрастание количества клеток не сказывается на их размерах.

Ключевые слова: нейтрофилы, площадь клетки, медно-цинковая колчеданная руда, морфометрические параметры, крысы.

DYNAMICS OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF RAT'S NEUTROPHILS UNDER THE INFLUENCE OF COPPER-ZINC PYRITE ORE

A.R. Nikitina, K.R. Ziyakaeva, A.F. Kayumova, V.G. Shamratova
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract. The aim of the study: to study the features of the morphofunctional state of neutrophilic leukocytes under the influence of copper-zinc pyrite ore. Morphometric methods allow us to evaluate the quantitative and qualitative properties (diameter, perimeter, height, area, volume) of formed blood elements under pathological and extreme effects on the body. The study was conducted on 70 white non-linear male rats aged 3-4 months, the experiment lasted 60 days. In accordance with the period of ore intoxication, 6 groups were formed: a control group and 5 experimental groups. In the experimental groups, an aqueous suspension of ore was orally administered to rats for 10, 20, 30, 45 and 60 days. Three main morphological types of neutrophils have been identified: immature morphological type, functionally active mature cells, and degeneratively altered neutrophils. The results of the study found that under the influence of ore, the pool of circulating neutrophils is redistributed towards an increase in the proportion of rod-shaped and hypersegmented cells, which may indicate an imbalance in the cellular composition of the nonspecific link of immunity. A decrease in the area of neutrophils was also revealed during all periods of the experiment, indicating a functional insufficiency of the protective functions of the body. The analysis of regression curves revealed a directly proportional relationship between the

area of cells and their number in the control group. Under the influence of ore, the dependence becomes hyperbolic: with an increase in the area of cells over 150 microns, the relationship between these variables disappears, i.e. an increase in the number of cells does not affect their size.

Keywords: neutrophils, cell area, copper-zinc pyrite ore, morphometric parameters, rats.

Введение. В популяции лейкоцитов крови нейтрофилы или полиморфнонуклеарные нейтрофилы составляют самую большую её часть, являясь главным звеном неспецифической защиты организма [1-3]. Нейтрофильные гранулоциты – это фагоцитирующие клетки, способные легко передвигаться в тканях, обеспечивая местные иммунные реакции в очаге воспаления [1-3]. Нейтрофилы поступают в кровоток после 5–6-дневного созревания в костном мозге и остаются в кровообращении несколько часов, затем мигрируют в ткани [1, 4, 5]. После выполнения своей функции в тканях нейтрофилы подвергаются апоптозу или элиминируются посредством фагоцитоза макрофагами [6-9].

Поддержание нейтрофильного гомеостаза обеспечивается благодаря балансу между интенсивностью мобилизации гранулоцитарного костномозгового запаса, превышающего пул циркулирующих нейтрофилов в десятки раз, клеток, находящихся в кровотоке, а также элиминирующими гранулоцитами [10-12].

Согласно современным представлениям, нейтрофилы периферической крови характеризуются как фенотипический гетерогенный пул из субпопуляций, обладающих высокой морфологической и функциональной вариабельностью [3, 6].

Как известно, морфологические особенности клеток отражают интенсивность внутриклеточных процессов, что позволяет судить по их параметрам о функциональной полноценности клеток и уровне их активации [13]. Достоинство метода компьютерной морфометрии, позволяющего осуществить оценку морфофункционального состояния нейтрофилов, заключается также в возможности проводить статистическую обработку данных (диаметр, периметр, высота, площадь, объем) на популяционном уровне [14].

В связи с этим на современном этапе морфометрические методы исследования наряду с традиционными лабораторными методами диагностики широко используются при изучении патологических и экстремальных воздействий на организм. С их помощью можно получить принципиально новые данные о количественных и качественных свойствах форменных элементов крови [15].

С учетом вышеизложенного, мы поставили перед собой цель изучить особенности морфофункционального состояния нейтрофильных лейкоцитов в условиях воздействия медно-цинковой колчеданной руды (МЦКР) в хроническом эксперименте [14].

Методы и организация исследования. Влияние МЦКР на гематологические параметры проведено на 70 белых нелинейных крысах-самцах в возрасте 3-4 мес., массой 210,5±10,5 г. Продолжительность опыта составила 60 дней. В соответствии со сроком интоксикации МЦКР было сформировано 6 групп: 1 контрольная и 5 опытных. В подопытных группах в течение 10-ти, 20-ти, 30-ти, 45-ти и 60-ти суток крысам перорально вводили водную суспензию руды (доза – 600 мг/кг массы тела) [16]. В ходе эксперимента соблюдали принципы, изложенные в директивах Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и рекомендациями норм биоэтического совета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Для содержания животных использовали стандартные клетки (n=6) со свободным доступом к питью и еде при средней температуре воздуха в виварии 24±2°С в соответствии с правилами СП 2.2.1.3218 и с Директивой 2010/63/EU по охране животных, используемых в научных целях. Взятие

периферической крови из хвостовой вены и эвтаназию животных путем декапитации проводили под эфирным наркозом [17].

Образец руды был предоставлен Учалинским горно-обогатительным комбинатом. Количество нейтрофилов определяли на гематологическом анализаторе Vet Exigo 19 (Швеция). Морфометрические параметры нейтрофилов в мазках периферической крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе, изучали с помощью метода компьютерной морфометрии, используя комплекс автоматической микроскопии МЕКОС-Ц2 софт (Россия), установленного в составе функций для анализа мазков на микроскопе AXIO Lab.A1 (ZEISS, Германия). При просмотре мазков крови для подсчета лейкоцитарной формулы визуально определяли типы лейкоцитов, создавали базу их изображений и после сортировки осуществляли передачу данных в MS Excel.

Согласно данным литературы, в популяции нейтрофилов можно идентифицировать различные морфологические типы, характеризующие ту или иную степень их активности [2]. Выделено три основных морфологических типа нейтрофилов:

I – незрелый морфологический тип клетки с несегментированным ядром – неактивные клетки – палочкоядерные нейтрофилы [1-2];

II – функционально активные зрелые нейтрофилы с сегментированным ядром разной формы – сегментоядерные нейтрофилы [2];

III – дегенеративно измененные клетки разнообразных форм и размеров с гиперсегментированным ядром – гиперсегментированные нейтрофилы [1-2].

Полученные данные обрабатывались с использованием пакета программ Statistica 12 (StatSoft, США). Для сравнения групп показателей использовались непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Рассчитывали: медиану распределения клеток по объему (Me), интерквартильные размахи (Q1; Q3). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Взаимосвязь между показателями количества и площади нейтрофилов периферической крови крыс оценивали с помощью корреляционно-регрессионного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе эксперимента установлено, что количество нейтрофилов значимо возрастает в течение эксперимента (в контроле – 2,70 (2,20; 3,40); на 30-е сутки – 3,65 (3,00; 5,50); на 45-е сутки – 4,60 (3,80; 5,10); на 60-е сутки – 5,20 (4,40; 6,20)), при статистически значимом отличии показателей опытных групп по отношению к значению контрольной группы крыс ($p<0,05$).

Результаты анализа морфологического состава популяции нейтрофильных гранулоцитов, включающих палочкоядерные, сегментоядерные и гиперсегметированные клетки, в контрольной и опытных группах крыс при разных сроках интоксикации МЦКР представлены в таблице 1.

Таблица 1

Соотношение морфологических типов нейтрофилов периферической крови крыс под воздействием медно-цинковой колчеданной руды

Сроки эксперимента	Палочкоядерные	Сегментоядерные	Гиперсегментированные
контроль	23%	72%	5%
10-е сутки	26%	65%	9%
20-е сутки	19%	66%	15%
30-е сутки	38%	60%	2%
45-е сутки	17%	57%	26%
60-е сутки	42%	57%	1%

Согласно данным таблицы 1, доля сегментоядерных нейтрофилов в общей популяции лейкоцитов снижалась по мере интоксикации МЦКР с 72% в контроле до 57% на 45-е и 60-е сутки эксперимента соответственно. При этом увеличилось относительное количество незрелых и аномальных клеток. На 30-е и 60-е сутки наблюдалось возрастание числа палочкоядерных нейтрофилов, достигая соответственно 38% и 42% от общего числа нейтрофилов; на 45-е сутки количество гиперсегментированных клеток увеличилось до 26%.

При сравнении выявленного нами в группе контроля крыс соотношения палочкоядерных, сегментоядерных и гиперсегментированных нейтрофилов с картиной периферической крови у соматически здоровых людей установлено принципиальное сходство. Согласно материалам, приведенным в статье И.А. Василенко [2], содержание неактивных (палочкоядерных) нейтрофилов составляет 19,7±3,1%, число функционально активных зрелых нейтрофилов (сегментоядерных) – 71,2±4,3%, а дегенеративно измененных, исчерпавших свой функциональный резерв (гиперсегментированных) – 9,1±2,8%. [2].

В работе Э.М. Осипяна описаны возрастания доли гиперсегментированных нейтрофилов до 24,3% у больных с воспалительными осложнениями, что расценивается автором как функциональное напряжение неспецифического иммунитета [14].

В таблице 2 приведены данные размерных показателей зрелых нейтрофильных гранулоцитов периферической крови крыс контрольной и опытных групп в зависимости от срока интоксикации МЦКР.

Таблица 2

Размерные показатели сегментоядерных (зрелых) нейтрофилов периферической крови крыс под воздействием медно-цинковой колчеданной руды, Me (Q1; Q3)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа 10 дней	Опытная группа 20 дней	Опытная группа 30 дней	Опытная группа 45 дней	Опытная группа 60 дней
Площадь клетки, мкм^2	123,00 (104,00; 151,00)	103,00 (86,00; 120,00)*	109,00 (99,00; 120,00)$^{\triangle}$	100,00 (86,00; 114,00)*$^{\blacksquare}$	108,00 (106,00; 127,00)$^{\bullet}$	102,00 (87,00; 112,00)*$^{\blacksquare}$ $^{\blacktriangle}$
Площадь цитоплазмы, мкм^2	61,00 (44,00; 82,00)	46,00 (28,00; 58,00)*	41,00 (31,00; 54,00)*	45,00 (34,00; 55,00)*	55,00 (51,00; 85,00)$^{\triangle\blacksquare\bullet}$	44,00 (34,00; 57,00)*$^{\blacktriangle}$
Площадь ядра, мкм^2	59,00 (53,00; 72,00)	59,00 (51,00; 72,00)	64,00 (53,00; 75,00)*$^{\triangle}$	53,00 (44,00; 67,00)*$^{\blacksquare}$	54,00 (46,00; 61,00)$^{\blacksquare}$	57,00 (48,00; 65,00)$^{\blacksquare}$
Ядерно-клеточное отношение	0,51 (0,43; 0,57)	0,56 (0,48; 0,72)*	0,58 (0,50; 0,69)*	0,55 (0,44; 0,64)$^{\blacksquare}$	0,48 (0,44; 0,52)$^{\triangle\blacksquare}$	0,55 (0,49; 0,63)

Примечание (здесь и далее): * – статистически значимое отличие показателя опытной группы по отношению к значению контрольной группы крыс ($p<0,05$); $^{\triangle}$ – статистически значимое отличие показателя опытной группы по отношению к значению 10-дневной опытной группы крыс ($p<0,05$); $^{\blacksquare}$ – статистически значимое отличие показателя опытной группы по отношению к значению 20-дневной опытной группы крыс ($p<0,05$); $^{\bullet}$ – статистически значимое отличие показателя опытной группы по отношению к значению 30-дневной опытной группы крыс ($p<0,05$); $^{\blacktriangle}$ – статистически значимое отличие показателя опытной группы по отношению к значению 45-дневной опытной группы крыс ($p<0,05$)

Площадь сегментоядерных нейтрофилов в ходе эксперимента снизилась: на 10-е сутки – на 16%, 30-е – на 19% и 60-е – на 18% соответственно по сравнению с уровнем в контроле, на 60-е сутки площадь клеток оказалась значимо ниже, чем на 20-е и 45-е сутки. Одновременно в те же сроки, а также на 20-е сутки уменьшилась площадь цитоплазмы (на 10-е сутки – на 25%, 20-е – на 33%, 30-е – на 26% и 60-е – на 28% соответственно). Площадь ядра также уменьшилась, но менее заметно.

В таблице 3 отражены результаты варьирования площади палочкоядерных нейтрофилов периферической крови опытных групп крыс на разных сроках воздействия руды.

Аналогично картине, обнаруженной у сегментоядерных нейтрофилов, у палочкоядерных и гиперсегментированных клеток площадь клетки и цитоплазмы снизилась в те же сроки эксперимента (табл. 3 и 4). Площадь ядра у палочкоядерных нейтрофилов изменилась незначительно, кроме 20-х суток – возросла на 27%, а у гиперсегментированных клеток существенно увеличилась на 20-е сутки на 17% и снизилась на 30-е сутки на 45% соответственно.

Соответствующие размерные показатели гиперсегментированных нейтрофильных гранулоцитов периферической крови крыс контрольной и опытных групп в зависимости от срока интоксикации МЦКР представлены в таблице 4

С помощью метода регрессионного анализа, позволяющего установить зависимость количества циркулирующих клеток от их площади во всем интервале варьирования показателей, получены кривые и уравнения, описывающие характер зависимости на разных этапах эксперимента (рис.).

Таблица 3

Размерные показатели палочкоядерных (незрелых) нейтрофилов периферической крови крыс под воздействием медно-цинковой колчеданной руды, Me (Q1; Q3)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа 10 дней	Опытная группа 20 дней	Опытная группа 30 дней	Опытная группа 45 дней	Опытная группа 60 дней
Площадь клетки, мкм^2	110,00 (91,00; 126,00)	82,50 (69,00; 105,00)*	112,00 (107,00; 117,50) ▵	82,00 (66,00; 101,00)*■	116,00 (103,00; 132,00)●	91,50 (79,00; 99,50)*■ ●
Площадь цитоплазмы, мкм^2	53,00 (33,00; 70,00)	33,00 (9,00; 50,00)*	42,50 (34,50; 51,50)*	32,00 (24,00; 43,00)*	44,00 (40,00; 54,00)▵■●	36,50 (19,00; 45,00)*▲
Площадь ядра, мкм^2	55,00 (51,00; 61,00)	52,50 (44,00; 64,00)	70,50 (58,00; 79,50)*▵	49,00 (46,00; 57,00)*■	64,00 (52,00; 78,00)■	57,00 (52,50; 64,50) ■
Ядерно-клеточное отношение	0,52 (0,43; 0,66)	0,59 (0,53; 0,85)*	0,62 (0,53; 0,69)*	0,62 (0,52; 0,66)■	0,59 (0,54; 0,62)▵■	0,58 (0,51; 0,76)

Таблица 4

Размерные показатели гиперсегментированных (дегенеративных) нейтрофилов периферической крови крыс под воздействием медно-цинковой колчеданной руды, Me (Q1; Q3)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа 10 дней	Опытная группа 20 дней	Опытная группа 30 дней	Опытная группа 45 дней	Опытная группа 60 дней
Площадь клетки, мкм^2	174,00 (136,00; 193,00)	124,50 (109,00; 138,00)*	166,50 (148,00; 223,00)▵	115,50 (98,00; 134,50)* ■	144,00 (133,00; 182,50)•	99,00 (97,00; 102,00)*■•
Площадь цитоплазмы, мкм^2	72,00 (60,00; 83,00)	45,50 (32,00; 65,00)*	64,50 (62,00; 67,00)*	59,00 (55,00; 66,00)*	92,50 (45,00; 116,50)▵■•	35,00 (34,00; 37,00)*▲
Площадь ядра, мкм^2	94,00 (73,00; 122,00)	71,50 (60,00; 86,00)	110,50 (84,00; 138,00)* ▵	51,50 (36,00; 75,50)*■	77,00 (59,00; 96,00)■	64,00 (58,00; 65,00)■
Ядерно-клеточное отношение, мкм^2	0,54 (0,51; 0,67)	0,60 (0,49; 0,66)*	0,59 (0,56; 0,71)*	0,46 (0,37; 0,56)■	0,48 (0,33; 0,62) ▵■	0,65 (0,59; 0,63)

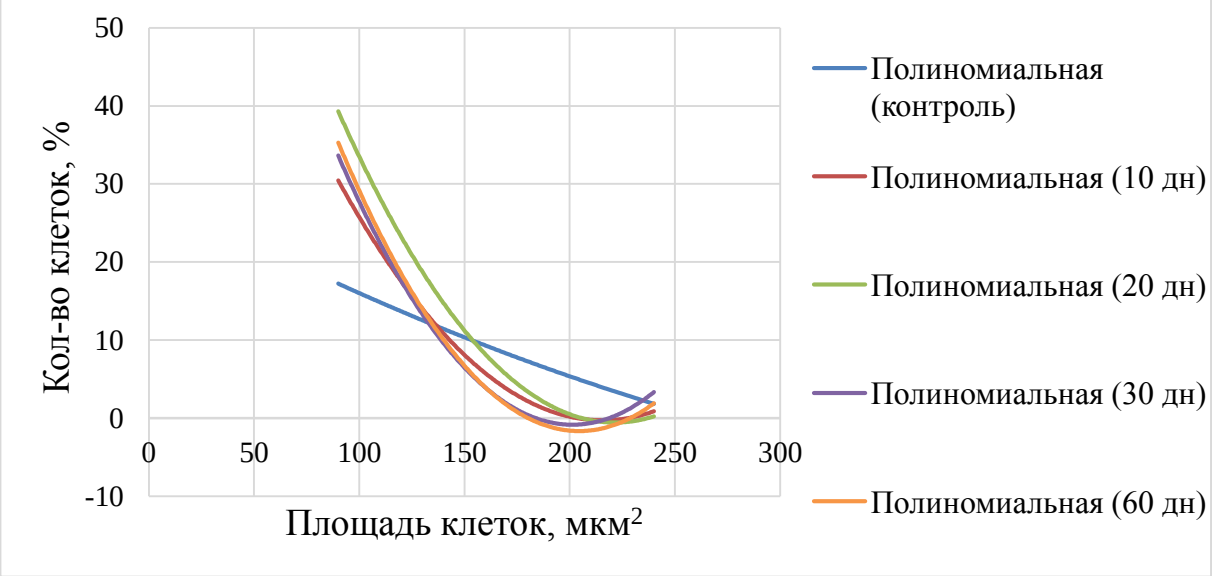


Рис. Регрессионные кривые зависимости количества клеток от их площади у сегментоядерных нейтрофилов периферической крови крыс контрольной и опытных групп

Контрольная группа описывалась отрицательной линейной корреляцией между этими показателями: чем больше площадь клетки, тем меньше их доля в популяции. Наибольшее количество сегментоядерных нейтрофилов приходилось на площадь 90-100 мкм^2. В контроле наблюдалась прямопорциональная зависимость между площадью клеток и их количеством, что вполне закономерно, так как обычно чем чаще клетки делятся, тем меньше их размер.

Под влиянием МЦКР в разные сроки отношение между размерами клетки и их численностью в отличие от контроля подчинялось гиперболической зависимости. Так, на 10-е сутки зависимость между площадью

и количеством клеток аппроксимировалась уравнением 2-й степени ($y=0{,}0019x^2-0{,}8399x+90{,}268$). При этом теоретическая линия регрессии практически соответствовала экспериментальной кривой, о чем свидетельствовал высокий коэффициент детерминации $R^2=0{,}9495$. Согласно ходу гиперболы, снижение количества клеток по мере возрастания площади наблюдалось только в диапазоне до 150 мкм^2, за пределами этих границ изменение площади не сказывалось на количестве клеток.

Аналогичная зависимость наблюдалась на 20-е, 30-е и 60-е сутки, характер зависимости также описывался уравнением 2-й степени ($R^2=0{,}9871$, $R^2=0{,}9676$, $R^2=0{,}884$ соответственно). На 45-е сутки зависимость между площадью клеток и количеством утрачивалась. Примечательно, что в этот срок эксперимента не происходило достоверного снижения площади клетки и цитоплазмы.

Изучение регрессионных кривых зависимости между площадью клетки и количеством у палочкоядерных нейтрофилов позволило выявить гиперболический характер кривой как в контроле, так и на разных этапах интоксикации животных на 10-е, 30-е и 60-е сутки эксперимента.

В контроле уменьшение количества клеток от 30% до 5% сочеталось с увеличением площади клеток от 90 до 160 мкм^2. Аналогично контролю характер полиномиальной зависимости сохранялся при действии руды. Гиперболическая зависимость количества и размеров клеток проявлялся здесь на 10-е сутки ($R^2=0{,}7341$), 30-е ($R^2=0{,}8286$) и 60-е ($R^2=0{,}8012$) сутки эксперимента.

При анализе гиперсегментированных клеток достоверных зависимостей не выявлено ни в контроле, ни в экспериментальных группах.

Заключение. Результатами проведенного исследования установлено, что под влиянием МЦКР увеличивается численность нейтрофилов в периферической крови, а также перераспределение пула циркулирующих нейтрофилов в сторону увеличения доли палочкоядерных и гиперсегментированных, что может свидетельствовать о снижении функционального резерва, необходимого для полноценной защиты организма.

В ходе эксперимента наблюдалось значимое уменьшение площади нейтрофилов всех трех типов на 10-е, 30-е и 60-е сутки. Обнаруженные морфометрические изменения можно объяснить разными причинами. Так, по мнению В.В. Гайнитдиновой с соавторами, снижение площади обусловлено уменьшением среднего числа сегментов в популяции циркулирующих нейтрофилов в крови [18]. Другая причина может крыться в том, что при воспалении в ткани уходят прежде всего клетки больших размеров, а в крови остаются нейтрофилы меньших размеров [19]. На величину диаметра, периметра и площади клеток влияет также появление псевдоподий при эндоцитозе, киллинге и других процессах. Учитывая это, снижение площади клеток в этой связи можно расценивать как результат ослабления процессов активации, дегрануляции и вакуолизации нейтрофилов [2].

С другой стороны, уменьшение объема цитоплазмы и в целом размеров самих клеток обусловливается усиленным экзоцитозом нейтрофильными лейкоцитами гранул [20]. При увеличении интенсивности экзоцитоза происходит потеря ферментативных запасов клеток, таких как миелопероксидаза и катионные протеины [21].

Таким образом, обнаруженное при морфометрическом исследовании снижение размерных показателей нейтрофилов указывает на ослабление резервных возможностей фагоцитирующих клеток, на дисбаланс клеточного состава неспецифического звена иммунитета и, как следствие, на функциональную недостаточность защитных функций организма [20].

С помощью метода регресионного анализа выяснилось, что в контрольной группе во всем диапазоне варьирования площади от 90 до 240 мкм^2 наблюдалась линейная зависимость между этими показателями. Согласно данным В.А.

Кондурцева с соавторами, уменьшение размеров клеток при ускоренном делении предшественников зрелых нейтрофилов обусловлено снижением скорости роста ядра и цитоплазмы [15]. Кроме того, снижение среднего размера нейтрофилов при усиленной пролиферации можно объяснить тем, что нейтрофилы меньших размеров имеют преимущество при выходе из костномозгового резерва через синусы [15]. Под влиянием МЦКР зависимость между количественными и корпускулярными параметрами приобрела гиперболический характер: при увеличении площади клеток свыше 150 мкм^2 связь между этими переменными исчезла, то есть возрастание количества клеток не сказывалась на их размерах.

Поскольку уменьшение размеров нейтрофилов при существенном увеличении их численности можно расценивать как результат компенсаторной реакции организма, обеспечивающей сохранение реологических свойств крови, отсутствие такой зависимости очевидно может свидетельствовать о негативном влиянии МЦКР на состояние кровотока в капиллярном русле [18, 22].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воспаление – фундаментальный патологический процесс: лекция 2 (клеточные реакции) / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский, Е. В. Гузовская, Л. О. Гуцол // Байкальский медицинский журнал. – 2023. – Т. 2. – № 2. – С. 65-76. DOI: 10.57256/2949-0715-2023-2-65-76.
2. Цитометрия нейтрофилов в оценке эффективности комплексного лечения больных остеомиелитом нижней челюсти / Василенко И. А., Никитин А. А., Малыченко Н. В. [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2008. – № 18. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/tsitometriya-neytrofilov-v-otsenke-effektivnosti-kompleksnogo-lecheniya-bolnyh-osteomielitom-nizhney-chelyusti (дата обращения: 14.05.2024).
3. Visualizing the function and fate of neutrophils in sterile injury and repair / Wang J., Hossain M., Thanabalasuriar A. [et al] // Science. – 2017. – Vol. 6. – P. 111-116. DOI: 10.1126/science.aam9690.
4. Казимирский, А. Н. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки – регуляторы формирования врожденного и адаптивного иммунитета / А. Н. Казимирский, Ж. М. Салмаси, Г. В. Порядин // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – № 4(1). – С. 38-41.
5. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation / Mortaz E., Alipoor S.D., Adcock I.M. [et al] // Front Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1-14. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02171.
6. The role of neutrophils in inflammation resolution / Jones H. R., Robb C. T., Perretti M. [et al] // Seminars in immunology. Academic Press. – 2016. – Vol. 2. – P. 137-145. DOI: 10.1016/j.smim.2016.03.007
7. Rodriguez, F. M. What about the neutrophil's phenotypes? / F. M. Rodriguez, I. T. Novak // Hematol Med Oncol. – 2017. – Vol. 2. – P. 1-6. DOI: 10.15761/HMO.1000130
8. Jorgensen, I. Programmed cell death as a defence against infection / I. Jorgensen, M. Rayamajhi, E. A. Miao // Nature reviews immunology. – 2017. – Vol. 3. – P. 151-164. DOI: 10.1038/nri.2016.147.
9. IL-1β, IL-18, and eicosanoids promote neutrophil recruitment to pore-induced intracellular traps following pyroptosis / I. Jorgensen, J.P. Lopez, S. A. Laufer, E. A. Miao // European journal of immunology. – 2016. – Vol. 12. – P. 2761-2766. DOI: 10.1002/eji.201646647.
10. Steinberg B. E. Unconventional roles of the NADPH oxidase: signaling, ion homeostasis, and cell death / B. E. Steinberg, S. Grinstein // Science's STKE. – 2007. – Vol. 11. DOI: 10.1126/stke.3792007pe11.
11. Андрюков, Б. Г. Фенотипическая гетерогенность нейтрофилов: новые антимикробные характеристики и диагностические технологии / Б. Г. Андрюков, В. Д. Богданова, И. Н. Ляпун // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т. 64. – № 2. – С. 211-221.
12. Neutrophils facilitate ovarian cancer premetastatic niche formation in the omentum / Lee W., Ko S. Y., Mohamed M. S. [et al] // J Exp Med. – 2019. – Vol. 1. – P. 176-194. DOI: 10.1084/jem.20181170.
13. Морфометрические показатели лимфоцитов периферической крови в условиях 120-суточной

антиортостатической гипокинезии / Новодержкина Ю. К., Караштин В. В., Моруков Б. В. [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 1996. – № 1. – С. 40-41.

14. Компьютерная морфометрия нейтрофилов в диагностике гнойно-воспалительных осложнений у больных с переломами нижней челюсти / Осипян Э. М., Иванюта И. В., Гандылян К. С. [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2006. – № 2. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/kompyuternaya-morfometriya-neytrofilov-v-diagnostike-gnoyno-vospalitel-nyh-oslozhneniy-u-bol-nyh-s-perelomami-nizhney-chelyusti (дата обращения: 14.05.2024).

15. Компьютерная морфометрия клеток периферической крови у больных пневмонией различного возраста / В. А. Кондурцев, И. О. Захарова, О. И. Федорова, А. В. Селезнев // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23. – № 2. – С. 285-292.

16. Зиякаева, К. Р. Дизрегуляторные сдвиги в системе красной крови при длительной интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой (экспериментальное исследование) / К. Р. Зиякаева, А. Ф. Каюмова, В. Г. Шамратова // Медицина труда и промышленной экологии. – 2021. – Т. 61. – № 4. – С. 224-230. DOI: 10.31089/1026-9428-2021-61-4-224-230.

17. Взаимосвязи между количеством и параметрами распределения объемов лейкоцитов крыс при воздействии медно-цинковой колчеданной руды / Аюпова А. Р., Зиякаева К. Р., Каюмова А. Ф. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 3. – С. 60-65. DOI: 10.17513/spno.32599.

18. Исследование структурно-функциональных особенностей нейтрофилов у больных хронической обструктивной болезнью легких с легочной гипертензией методом атомно-силовой микроскопии / В. В. Гайнитдинова, Л. А. Шарафутдинова, И. М. Камалтдинов, С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2014. – № 4. – С. 49-56. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-49-56

19. Козинец, Г. И. Клетки крови – современные технологии их анализа / Г. И. Козинец, В. М. Погорелов, Д. А. Шмаров. – Москва: Триада Фарм, 2002. – 324 с.

20. Федосенко, С.В. Влияние тиотропия бромида на морфофункциональные свойства нейтрофилов и макрофагов бронхиального дерева при хронической обструктивной болезни легких стабильного течения / С. В. Федосенко, Г. Э. Черногорюк, Е. П. Рослякова // Пульмонология. – 2010. – № 5. – С. 56-60. DOI: 10.18093/0869-0189-2010-5-56-60.

21. Resolution of lung inflammation by CD44. / Teder P., Vandivier W. R., Jiang D. [et al] // Science. – 2002. – Vol. 1. – P. 155-158.

22. Матюшичев, В. Б. Изменение параметров объема лейкоцитов крови при заболеваниях органов дыхания / В. Б. Матюшичев, В. Г. Шамратова, Д. А. Музафарова // Пульмонология. – 2000. – № 3. – С. 38–40.

REFERENCES

1. Serebrennikova S.N., Seminskij I.Zh., Guzovskaya E.V., Gutsol L.O. Inflammation as a fundamental pathological process: lecture 2 (cellular component). *Baikal Medical Journal*, 2023, vol. 2, no. 2, pp. 65-76. DOI: 10.57256/2949-0715-2023-2-65-76. (in Russ.)

2. Vasilenko I.A., Nikitin A.A., Malichenko N.V., Ivanyuta I.A., Metelin V.B., Agadzhanyan B.J. Cytometry of neutrophils for evaluation of complex treatment efficiency in patients with mandibular osteomyelitis. *Almanac of Clinical Medicine,* 2008, no. 18. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/tsitometriya-neytrofilov-v-otsenke-effektivnosti-kompleksnogo-lecheniya-bolnyh-osteomielitom-nizhney-chelyusti (accessed 14.05.2024). (in Russ.)

3. Wang J., Hossain M., Thanabalasuriar A., Gunzer M, Meininger C, Kubes P. Visualizing the function and fate of neutrophils in sterile injury and repair. *Science*, 2017, vol. 358, pp. 111–116. DOI: 10.1126/science.aam9690.

4. Kazimirskij A.N, Salmasi J., Poryadin G.V. Neutrophil extracellular traps regulate the development of innate and adaptive immune system. *Russian Medical Review*, 2020, vol. 4, no. 1, pp. 38-41. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-38-41. (in Russ.)

5. Mortaz E., Alipoor S.D., Adcock I.M., Mumby S., Koenderman, L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. *Front Immunol*, 2018, vol. 9. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02171.

6. Jones H.R., Robb C.T., Perretti M., Rossi A.G. The role of neutrophils in inflammation resolution. *Seminars in immunology. Academic Press*, 2016, vol. 28. no. 2, pp. 137-145. DOI: 10.1016/j.smim.2016.03.007.

7. Rodriguez F.M., Novak I.T.C. What about the neutrophil's phenotypes? *Hematol Med Oncol*, 2017, no. 2. pp. 1-6. DOI: 10.15761/HMO.1000130.

8. Jorgensen I., Rayamajhi M., Miao E.A. Programmed cell death as a defence against infection. *Nature reviews immunology*, 2017, vol. 17, no. 3, pp. 151. DOI: 10.1038/nri.2016.147.
9. Jorgensen I., Lopez J.P., Laufer S.A., Miao E.A. IL-1β, IL-18, and eicosanoids promote neutrophil recruitment to pore-induced intracellular traps following pyroptosis. *European journal of immunology*, 2016, vol. 46, no. 12, pp. 2761–2766. DOI: 10.1002/eji.201646647.
10. Steinberg B.E., Grinstein S. Unconventional roles of the NADPH oxidase: signaling, ion homeostasis, and cell death. *Science's STKE,* 2007, vol. 379, no. 11. DOI: 10.1126/stke.3792007pe11.
11. Andryukov B.G, Bogdanova V.D, Lyapun I.N. Phenotypic heterogeneity of neutrophils: New antimicrobic characteristics and diagnostic technologies. *Russian journal of hematology and transfusiology*, 2019, vol. 64, no. 2, pp. 211-221. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-211-221.
12. Lee W., Ko S.Y., Mohamed M.S., Kenny H.A., Lengyel E., Naora H. Neutrophils facilitate ovarian cancer premetastatic niche formation in the omentum. *J Exp Med*, 2019, vol. 216, no. 1, pp. 176-194. DOI: 10.1084/jem.20181170.
13. Novoderzhkina Yu.K, Karashtin V.V, Morukov B.V. Morphometric parameters of peripheral blood lymphocytes in conditions of 120-day antiorthostatic hypokinesia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 1996, vol. 1, pp. 40-41. (in Russ.)
14. Osipyan E.M., Ivanyuta I.V., Gandylyan K.S., Vasilenko I.A., Malychenko N.V., Unanova I.A. Computer neutrophils morphometry in the diagnostics of pyoinflammatory complications at patients with lower jaw fracture. *Medical News of the North Caucasus,* 2006, no. 2. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/kompyuternaya-morfometriya-neytrofilov-v-diagnostike-gnoyno-vospalitel-nyh-oslozhneniy-u-bol-nyh-s-perelomami-nizhney-chelyusti (accessed 14.05.2024).
15. Kondurtsev V.A., Zakharova N.O., Fyodorova O.I., Seleznyov A.V. Computer morphometry of peripheral blood cells in patients with pneumonia of different age. *Advances in Gerontology*, 2010, vol. 23, no. 2, pp. 285-292. (in Russ.)
16. Ziyakaeva K.R, Kayumova A.F., Shamratova V.G. Dysregulatory shifts in the red blood system during prolonged intoxication with copper-zinc pyrite ore (experimental study). *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology,* 2021, vol. 61, no. 4, pp. 224-230. DOI: 10.31089/1026-9428-2021-61-4-224-230. (in Russ.)
17. Ayupova A.R., Ziyakaeva K.R., Kayumova A.F., Shamratova V.G., Samokhodova O.V., Fazlyahmetova M.Ya. Relationships between the number and volume distribution parameters of rat leukocytes during exposure to copper-zinc pyrite ore. *Modern problems of science and education,* 2023, no. 3, pp. 60-65. DOI: 10.17513/spno.32599. (in Russ.)
18. Gajnitdinova V.V., Sharafutdinova L.A., Kamaltdinov I.M., Avdeev S.N. Investigation of blood neutrophil structural and functional characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension using atomic force microscopy. *PULMONOLOGIYA*, 2014, no. 4, pp. 49-56. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-49-56. (in Russ.)
19. Kozinets G.I., Pogorelov V.M., Shma'rov D.A. Blood Cells and Current Analytic Techniques. Moscow: Triada_Farm, 2002, pp. 4-27 (in Russ.)
20. Fedosenko S.V., Chernogoryuk G.E., Roslyakova E.P. Influence of tiotropium bromide on morphofunctional properties of neutrophils and macrophages in the airways of patients with stable chronic obstructive lung disease. *PULMONOLOGIYA*, 2010, no. 5, pp. 56-60. DOI: 10.18093/0869-0189-2010-5-56-60.
21. Teder P., Vandivier W.R., Jiang D., Liang J., Cohn L., Puré E., Henson P.M., Noble P.W. Resolution of lung inflammation by CD44. *Science*, 2002, vol. 296, no. 1, pp. 155-158.
22. Matyushichev V.B., Shamratova V.G., Muza'farova D.A. Measurement of blood leukocyte parameters in respiratory diseases. *PULMONOLOGIYA*, 2000, no. 3, pp. 38-40 (in Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Альбина Рашитовна Никитина – ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: nikitina.albinar@gmail.com

Клара Рашитовна Зиякаева – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: klazia@yandex.ru

Алия Фаритовна Каюмова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: norfiz@yandex.ru

Валентина Гусмановна Шамратова – доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной физиологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа**,** e-mail: distantshamratova@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Al'bina R. Nikitina – Assistant of the Department of Normal Physiology, Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: e-mail: nikitina.albinar@gmail.com
Klara R. Ziyakayeva – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: klazia@yandex.ru.
Aliya F. Kayumova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: norfiz@yandex.ru.
Valentina G. Shamratova – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Normal Physiology, Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: distantshamratova@mail.ru.

Для цитирования: Динамика морфометрических параметров нейтрофилов крыс под воздействием медно-цинковой колчеданной руды / А. Р. Никитина, К. Р. Зиякаева, А. Ф. Каюмова, В. Г. Шамратова // Современные вопросы биомедицины. – 2024. – Т. 8. – № 3. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_03_14

For citation: Nikitina A.R., Ziyakaeva K.R., Kayumova A.F., Shamratova V.G. Dynamics of morphometric parameters of rat's neutrophils under the influence of copper-zinc pyrite ore. *Modern Issues of Biomedicine,* 2024, vol. 8, no. 3. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_03_14