

*А.Р. Никитина, К.Р. Зиякаева, А.Ф. Каюмова, В.Г. Шамратова*

## КОРРЕЛЯЦИИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ КРЫС МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАННОЙ РУДОЙ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Российская Федерация

**Резюме.** Клетки крови наряду с выполнением специфических функций совместно контролируют реологические свойства крови. Роль эритроцитов и тромбоцитов в поддержании текучести крови изучена хорошо, в то время как влиянию лейкоцитов на состояние кровотока уделяется значительно меньше внимания. Вместе с тем размеры лейкоцитов, ядро и зернистость цитоплазмы способствуют затруднению кровотока в капиллярах, а возрастание их количества может привести к нарушению реологии в микроциркуляторном русле. В силу этого установление связей между количеством лейкоцитов и объемом в условиях существенного увеличения их численности приобретает большое значение, в частности, при интоксикации организма солями тяжелых металлов. Негативные последствия воздействия на организм природных солей тяжелых металлов могут иметь место и у людей, контактирующих с ними на горнодобывающих предприятиях. **Цель работы** — экспериментальное изучение связей между количеством и объемом лейкоцитов периферической крови крыс, подвергнутых воздействию медно-цинковой колчеданной руды (МЦКР). **Материалы и методы.** В эксперименте использовали 60 беспородных крыс-самцов трех-четырёх месячного возраста (средняя масса  $210,5 \pm 10,5$  г). В соответствии со сроками воздействия МЦКР крысы были разделены на несколько групп. Показатели крови анализировали на гематологическом анализаторе Vet Exigo 19 (Швеция). **Результаты.** С первого этапа эксперимента (с 20-х суток) наблюдалось увеличение численности, а с 30-х суток — и объема лейкоцитов. Возрастание содержания гранулоцитов и моноцитов продолжалось в последующие сроки эксперимента, при этом объем клеток несколько снижался, приближаясь к исходному уровню. При анализе корреляций установлены положительные взаимосвязи количественных и корпускулярных параметров гранулоцитов и моноцитов на 30-е сутки и отрицательные — гранулоцитов на 45-е сутки. Формирование отрицательных реципрокных отношений, очевидно, отражает действие регуляторных механизмов, направленных на сохранение оптимального баланса между количеством и корпускулярным объемом лейкоцитов.

**Ключевые слова:** крысы, медно-цинковая колчеданная руда, тяжелые металлы, лейкоциты, объем клеток, количество лейкоцитов

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Никитина Альбина Рашитовна

[nikitina.albinar@gmail.com](mailto:nikitina.albinar@gmail.com)

Дата поступления: 22.09.2023

Образец цитирования:

Никитина А.Р., Зиякаева К.Р., Каюмова А.Ф., Шамратова В.Г. Корреляции морфологических и количественных параметров лейкоцитов при интоксикации крыс медно-цинковой колчеданной рудой. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 1, с. 22–32, DOI:10.22138/2500-0918-2024-21-1-22-32

### Введение

Клетки крови, как известно, выполняют в кровеносном русле строго специфические функции,

связанные с защитой организма, поддержанием гемостаза, переносом газов и другие. В то же время следует учитывать, что совместно эти клетки участвуют в выполнении неспецифической функции — в поддержании реологических свойств крови. Роль эритроцитов и тромбоцитов в осуществлении этой функции хорошо изучена. Что касается лейкоцитов, то их влиянию на состояние кровотока уделяется мало внимания. Вместе с тем еще в исследованиях, проведенных в 80-е и 90-е годы 20-го века было установлено, что благодаря особенностям корпускулярных характеристик и вязкоэластических свойств лейкоциты способны существенно изменять процессы микроциркуляции [1, 2, 3]. Диаметры лейкоцитов значительно превосходят размеры других клеток крови и внутренний просвет капилляров. При этом наличие большого ядра, сферическая форма и высокая вязкость цитоплазмы осложняют деформацию клетки, затрудняя кровоток в капиллярах. Позднее, при использовании методов атомно-силовой микроскопии было подтверждено влияние геометрических показателей лейкоцитов на микроциркуляторные процессы [4, 5]. Нарушение реологии, вызванное лейкоцитами, проявляется, прежде всего, при существенном возрастании их количества в циркуляции. Поскольку лейкоцитоз сопровождает многие патологические процессы и функциональные перегрузки, приобретает значимость установление связи количества клеток с их объемом в условиях значительного возрастания численности лейкоцитов [6, 7]. К числу таких состояний относится интоксикация организма солями тяжелых металлов, так как известно, что они сопровождаются увеличением количества лейкоцитов [8, 9, 10].

Так, исследованиями Рыбьяновой Ж.С. и Дерхо М.А. было показано увеличение общего количества лейкоцитов при контакте сельскохозяйственных животных с избытком тяжелых металлов во внешней среде и накоплением металлов в организме [11]. Изучение влияния тяжелых металлов на морфофизиологические показатели клеток крови крыс выявило, что в результате острой интоксикации солями цинка, меди и железа развивается лейкоцитоз [12, 13, 14]. Нами было также выявлено изменение размеров лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов под влиянием медно-цинковой колчеданной руды (МЦКР) [15].

Актуальность исследования роли лейкоцитов при интоксикации диктуется тем, что негативные последствия воздействия на организм природных солей тяжелых металлов могут иметь место и у людей, контактирующих с ними на горнодобывающих предприятиях [16, 17]. В Башкортостане переработка медно-цинковых колчеданных руд (МЦКР) производится на горно-обогатительных комбинатах, на территории которых в воздухе обнаруживается около 60 вредных примесей [18]. Кроме того, с отвалов аэрогенным путем поступает минеральная пыль, содержащая около 20 солей тяжелых металлов [19].

Учитывая вышеизложенные факты, нами поставлена цель — изучить связи между количеством и объемом лейкоцитов периферической крови крыс под воздействием медно-цинковой колчеданной руды.

### Материал и методы исследований

В эксперименте использовали 60 беспородных крыс-самцов трехмесячного возраста (масса  $210,5 \pm 10,5$  г), в зависимости от срока интоксикации МЦКР были сформировано 5 групп: контрольная и 4 подопытных. В подопытных группах в течение 20, 30, 45 и 60 суток крысам перорально вводили водную суспензию руды (доза 600 мг/кг массы тела) [11, 20]. Образец руды был предоставлен Учалинским горно-обогатительным комбинатом (УГОК). Кровь крыс анализировали на ветеринарном полуавтоматическом гематологическом анализаторе Vet Exigo 19 (Швеция). В образцах крови определяли общее количество лейкоцитов (WBC), абсолютное количество лимфоцитов (LYM), моноцитов (MONO) и гранулоцитов (GRAN). На основе выдаваемых прибором гистограмм распределения клеток по объему в популяциях однотипных клеток после расшифровки осей кривых были составлены интервальные вариационные ряды данных и рассчитаны средний объем лимфоцитов (MLV), гранулоцитов (MGV), моноцитов (MMV).

В ходе эксперимента соблюдали принципы, изложенные в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и рекомендации норм биоэтического совета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Для содержания животных использовали стандартные клетки при средней 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. Взятие периферической крови из хвостовой вены и эвтаназию животных путем декапитации проводили под эфирным наркозом.

Статистическую обработку полученных данных проводили в русифицированной лицензионной программе Statistica 12 (StatSoft, США). С помощью критерия Шапиро–Уилка было выяснено, что полученные данные не подчиняются нормальному распределению, в связи с этим для оценки статистической значимости различий выборки использовали U-критерий Манна–Уитни. Рассчитывали: медиану распределения клеток по объему (Me), интерквартильные размахи (Q1; Q3). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Оценку связей осуществляли с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

### Результаты исследования

В табл.1 приведены результаты исследования количественных и объемных показателей лейкоцитов периферической крови крыс в динамике эксперимента.

Таблица 1

Показатели различных типов лейкоцитов крыс под воздействием медно-цинковой колчеданной руды в подопытных группах, Me (Q1; Q3)

Table 1

Parameters of various types of rats leukocytes under the influence of copper-zinc pyrite ore in experimental groups, Me (Q1; Q3)

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа 20 дней	Опытная группа 30 дней	Опытная группа 45 дней	Опытная группа 60 дней
WBC ( $\times 10^9$ клеток/л)	13,60 (12,10; 16,30)	17,30 (14,00; 18,90)*	16,75 (15,10; 21,50)*	23,90 (15,50; 24,50)*	20,00 (16,10; 23,30)*
LYM ( $\times 10^9$ клеток/л)	10,45 (9,10; 12,50)	11,40 (10,50; 14,20)	12,20 (10,80; 14,60)	16,80 (9,80; 18,80)*	13,50 (10,20; 16,50)*
MLV, фл	65 (55; 80)	65 (55; 70)	70 (65; 90)*	60 (60; 65) *■	65,00 (65; 65) *▲
GRAN ( $\times 10^9$ клеток/л)	2,70 (2,20; 3,40)	3,90 (3,10; 4,40)*	3,65 (3,00; 5,50)*	4,60 (3,80; 5,10)*	5,20 (4,40; 6,20)*■●
MGV, фл	200 (160; 230)	200 (160; 230)	220 (190; 250)*■ ( $p=0,0175$ )	200 (170; 210) ●	210 (210; 210) ●
MONO ( $\times 10^9$ клеток/л)	0,50 (0,30; 0,70)	0,90 (0,55; 1,35)*	1,05 (0,80; 1,50)*■	1,00 (0,70; 1,20)*	1,30 (1,00; 1,60)*■▲
MMV, фл	120 (111; 130)	120 (113; 140)	140 (129; 150)*■	130 (110; 130) ●	130 (120; 130) ●

Примечание: \* — статистически значимое отличие показателя подопытной группы по отношению к значению контрольной группы крыс ( $p < 0,05$ ); ■ — статистически значимое отличие показателя подопытной группы по отношению к значению 20-дневной подопытной группы крыс ( $p < 0,05$ ); ● — статистически значимое отличие показателя подопытной группы по отношению к значению 30-дневной подопытной группы крыс ( $p < 0,05$ ); ▲ — статистически значимое отличие показателя подопытной группы по отношению к значению 45-дневной подопытной группы крыс ( $p < 0,05$ );

Note: \* — statistically significant difference in the indicator of the experimental group in relation to the value of the control group of rats ( $p < 0.05$ ); ■ — statistically significant difference in the indicator of the experimental group in relation to the value of the 20-day experimental group of rats ( $p < 0.05$ ); ● — statistically significant difference in the indicator of the experimental group in relation to the value of the 30-day experimental group of rats ( $p < 0.05$ ); ▲ — statistically significant difference in the indicator of the experimental group in relation to the value of the 45-day experimental group of rats ( $p < 0.05$ ).

Как вытекает из приведенных в табл.1 данных, общее количество лейкоцитов в контроле соответствует физиологической константе лабораторных крыс [21]. В дальнейшем в подопытных группах содержание лейкоцитов достоверно превышало уровень контроля во все сроки исследова-

ния. При этом, несмотря на тенденцию к некоторому возрастанию показателей к 45-60-м суткам, межгрупповые различия были недостоверными, что можно объяснить высокой внутригрупповой вариабельностью признака.

Общее содержание лимфоцитов превышало контрольные значения на 45-е и 60-е сутки, но не различалось между подопытными группами. Повышение в циркуляции численности гранулоцитов начиналось на 20-е сутки с постепенным нарастанием величины показателя к концу эксперимента, причем на 60-е сутки наблюдался значимый подъем не только по сравнению с контролем (как это имело место в остальные сроки исследования), но и по сравнению со значениями на 20-е и 30-е сутки эксперимента. Аналогичная картина была свойственна динамике моноцитов, здесь также к концу 2-х месячного срока эксперимента количество клеток возрастало по отношению к уровню контроля и подопытных групп на 20-е и 45-е сутки эксперимента.

Таким образом, динамика количественных параметров лейкоцитов разных классов описывалась принципиально сходной картиной, которая на фоне действия МЦКР проявлялась в увеличении численности как отдельных классов клеток, так и их общего количества. Вместе с тем количество гранулоцитов и моноцитов резко возрастало по истечении 2-х месячной интоксикации рудой по сравнению с более ранними сроками.

Объемы лейкоцитов разных типов под влиянием МЦКР на 20-е сутки практически не изменялись, а на 30-е сутки наблюдалось увеличение объема лимфоцитов на 7%, гранулоцитов - на 10% и моноцитов — на 16% по сравнению с показателями 20-х суток.

В дальнейшем на 45-е сутки эксперимента объем лимфоцитов снижался по отношению к уровню 20-х суток на 8% и по отношению к 30-м суткам на 14%; на 60-е сутки достигал исходного уровня, значимо отличаясь от значения 30-х и 45-х суток. На 45-е сутки объем моноцитов значимо снижался на 7%, гранулоцитов — на 9% также по отношению к 30-м суткам, оставаясь на том же уровне на 60-е сутки опыта. Следовательно, можно констатировать, что на фоне увеличения численности клеток к концу срока исследования происходило восстановление исходного уровня их средних объемов. Таким образом, реакция на воздействие руды характеризовалась стимуляцией лейкоцитарного звена, выражающейся в увеличении количества циркулирующих клеток, нарастающем у гранулоцитов и моноцитов ко 2-му месяцу эксперимента. При этом динамика объема клеток заключалась в резком возрастании на 30-е сутки с дальнейшим восстановлением исходного состояния, свидетельствуя о стабилизации корпускулярных характеристик лейкоцитов разных типов.

Опираясь на представления о влиянии числа и морфологии клеток крови на состояние микроциркуляции, мы сочли целесообразным изучить корреляции между объемными и количественными параметрами лейкоцитов. В контроле обнаружилось две системы корреляций: первая — объясняет взаимосвязи численности лейкоцитов различных типов, вторая — положительные корреляции объемов гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов (рис. 1).

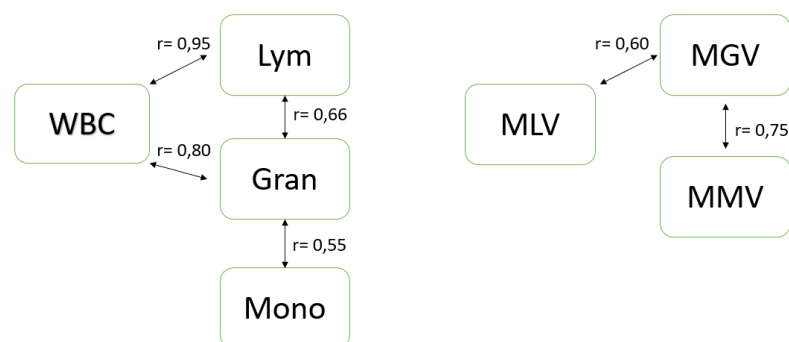


Рис. 1. Системы корреляций в контрольной группе

Примечание: Здесь и далее обозначены только статистически значимые корреляции.

Figure 1. Correlation systems in the control group

Note: Here and below, only statistically significant correlations are indicated.

На 20-е сутки эксперимента картина связей сохранилась в исходном виде, менее выраженными оказались корреляции количества гранулоцитов с численностью других типов клеток (рис. 2).

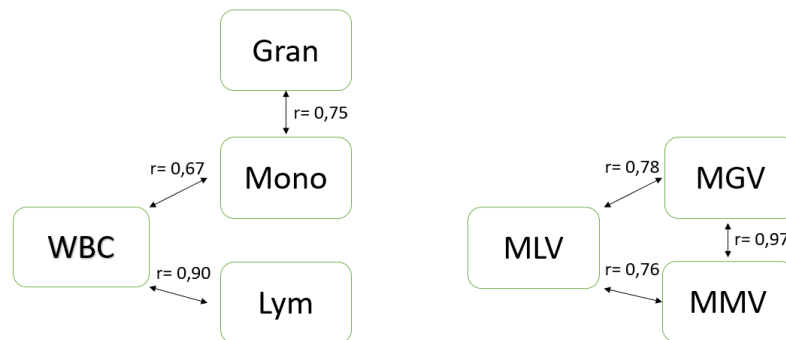


Рис. 2. Системы корреляций в подопытной группе на 20-е сутки после интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой

Figure 2. Correlation systems in the experimental group on the 20th day after exposure to copper-zinc pyrite ore

Через один месяц после воздействия МЦКР структура связей в лейкоцитарном звене контрастировала с состоянием нормы и первого срока эксперимента (20 дней). Из представленных на рис.3 данных следует, что на 30-е сутки установилось тесное взаимодействие содержания в крови гранулоцитов и моноцитов с их корпускулярными объемами. Согласно полученным результатам, возрастание объема гранулоцитов коррелировало с увеличением в крови общей численности лейкоцитов, содержания гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов, а также с объемом моноцитов с их количеством (рис. 3). Одновременно фиксировались прямо пропорциональные связи объема моноцитов с объемами лимфоцитов и гранулоцитов.

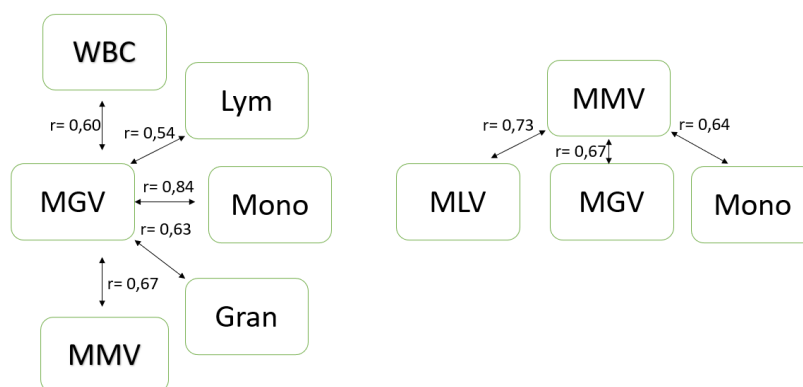


Рис. 3. Системы корреляций в подопытной группе на 30-е сутки после интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой

Figure 3. Correlation systems in the experimental group on the 30th day after exposure to copper-zinc pyrite ore

На 45-е сутки наблюдалась трансформация корреляционной матрицы. При этом фиксировались положительные взаимосвязи общего количества лейкоцитов и содержания лимфоцитов с количеством гранулоцитов; обратно пропорциональные корреляции количества гранулоцитов с их объемом, объемом моноцитов и количеством моноцитов (рис. 4). В противоположность картине взаимосвязей между лейкоцитарными параметрами, выявленными на 30-е сутки эксперимента, увеличение численности гранулоцитов сопровождалось уменьшением объемов гранулоцитов и моноцитов. Следовательно, наблюдаемое снижение размеров гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов на 45-е сутки сочеталось с дальнейшим ростом численности клеток.

На 60-е сутки опыта корреляции между качественными и количественными характеристиками лейкоцитов были выражены слабо. В подопытной группе, как и в контроле, преобладали связи между численностью клеток, с одной стороны, и объемами клеток — с другой (рис. 5).



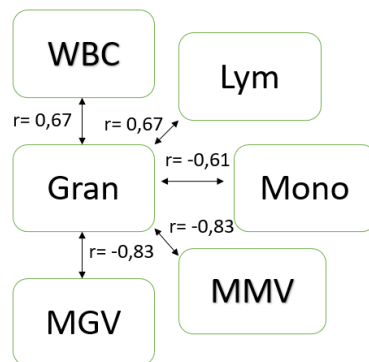


Рис. 4. Системы корреляций в подопытной группе на 45-е сутки после интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой.

Figure 4. Correlation systems in the experimental group on the 45th day after exposure to copper-zinc pyrite ore.

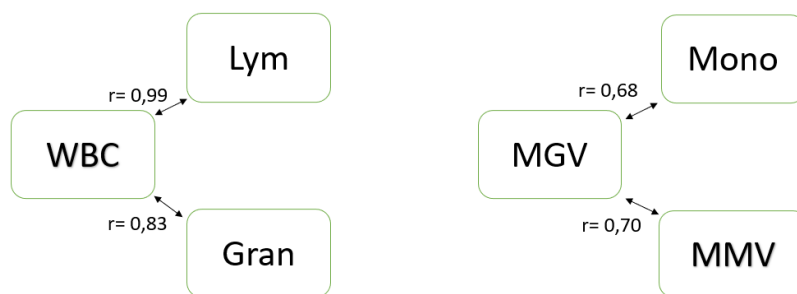


Рис. 5. Системы корреляций в подопытной группе на 60-е сутки после интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой

Figure 5. Correlation systems in the experimental group on the 60th day after exposure to copper-zinc pyrite ore

Таким образом, проведенное исследование отчетливо продемонстрировало взаимозависимость варьирования количественных и корпускулярных параметров лейкоцитов. Причем характер этих связей изменялся в динамике хронического эксперимента. В контроле и на начальном этапе воздействия МЦКР (20-е сутки) наблюдались относительно независимые колебания количества и размера лейкоцитов, затем на 30-е сутки установилось тесное взаимодействие этих параметров на фоне возрастания объема лейкоцитов всех типов. На 45-е сутки при сохранении повышенного уровня количественных параметров, связь приобретала противоположную направленность. Таким образом, результаты исследования, основанные на учете корреляций количества и объема лейкоцитов, характеризуются высокой информативностью, позволяя изучить не только динамику параметров крови при хронической интоксикации рудой, но и оценить механизмы адаптационных изменений.

### Заключение

Наблюдаемые нами сдвиги количества лейкоцитов, очевидно, сопряжены с формированием воспалительных процессов под действием МЦКР, и во многом они зависят от местной аккумуляции и функциональной активности лейкоцитов [2]. Варьирование объема лейкоцитов может быть обусловлено разными причинами. Так, в частности, исследованиями Павлова Н.А. и Надеждиной С.В. установлено, что адаптация лейкоцитов к условиям кровотока может реализовываться благодаря наличию у них резерва площади мембраны, позволяющего адекватно деформироваться в условиях изменения циркуляции [22]. Авторами работ продемонстрировано возрастание объема лейкоцитов в присутствии ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в воде за счет мембранного резерва.

Согласно проведенному нами исследованию, на 30-е сутки после воздействия МЦКР на фоне увеличения численности лейкоцитов происходило возрастание их объема, более выраженное у гранулоцитов и моноцитов, чем у лимфоцитов. Учитывая наличие у гранулоцитов и моноцитов фагоцитарной активности, наблюдаемое увеличение их объема можно объяснить использованием ре-

зерва площади мембраны, обусловленного способностью этих клеток к фагоцитозу. В дальнейшем объем клеток снижался, возвращаясь к исходному уровню. Выявленные на 30-е сутки эксперимента положительные корреляции, свидетельствующие об одновременном возрастании и количества, и размеров лейкоцитов, указывают на возможность возникновения нарушения реологических свойств крови в микроциркуляторном русле. В последующие сроки на фоне продолжающегося роста численности гранулоцитов корреляции объема и количества клеток приобретали обратно противоположный характер. Формирование отрицательных реципрокных отношений, очевидно, отражает действие регуляторных механизмов, направленных на сохранение оптимального баланса между количеством и корпускулярным объемом лейкоцитов.

Известно также, что объем клеток крови контролируется некоторыми гормонами, которые, влияя на проницаемость мембран для ионов, способствуют сжатию и набуханию клеток [23]. Учитывая, что лейкоциты совместно с эритроцитами и тромбоцитами составляют единую функциональную систему, контролирующую реологические свойства периферической крови, изучение динамики корреляций количественных и морфофизиологических параметров может обогатить выявляемую картину изменений в крови при интоксикации тяжелыми металлами. В качестве вспомогательного критерия эти данные могут представлять диагностическую ценность в оценке патологических состояний и сроков их восстановления.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Редчиц Е.Г., Парфенов А.С.; Реологические свойства лейкоцитов и их участие в микроциркуляции крови; Гематология и трансфузиология; 1989; 12: 40-45.
2. Лебедев К.А., Понякина И.Д.; Физиологические принципы коррекции работы иммунной системы при воспалительных процессах; Физиология человека; 1997; 2: 124-131.
3. Матюшичев В.В., Шамратова В.Г., Музафарова Д.А.; Исследование соотношения количества и объема эритроцитов и лейкоцитов крови человека; Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова; 2000; 4: 427-431.
4. Тукин В. Н., Федорова М. З.; Возрастные и половые особенности изменений геометрического профиля и жесткости мембран лейкоцитов; Региональные геосистемы; 2011; №15 (110). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozrastnye-i-polovye-osobennosti-izmeneniy-geometricheskogo-profilya-i-zhestkosti-membran-leykotsitov> (дата обращения: 29.08.2023).
5. Шарафутдинова Л. А., Замула Ю. С., Хисматуллина З. Р.; Структурные и биомеханические характеристики нейтрофилов крови на фоне воздействия наночастиц диоксида титана (исследование с помощью атомно-силовой микроскопии); Морфология; 2018; 154(4): 40-45.
6. Hryntsova N., Hodorová I., Mikhaylik J., Romanyuk A.; A Response of the Pineal Gland in Sexually Mature Rats under Long-term Exposure to Heavy Metal Salts; Prague Med Rep.; 2022; 123(4): 225-242. <https://doi.org/10.14712/23362936.2022.21>.
7. Huat T.J., Camats-Perna J., Newcombe E.A.; Metal Toxicity Links to Alzheimer's Disease and Neuroinflammation; J Mol Biol.; 2019; 431(9): 1843-1868. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.01.018>.
8. Huang C.H., Hsieh C.Y., Wang C.W., Tu H.P., Chen S.C., Hung C.H., et al.; Associations and Interactions between Heavy Metals with White Blood Cell and Eosinophil Count; Int J Med Sci.; 2022 Jan; 19(2): 331-337. <https://doi.org/10.7150/ijms.68945>.
9. Fu Z., Xi S.; The effects of heavy metals on human metabolism; Toxicol Mech Methods; 2020 Mar; 30(3): 167-176. <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1701594>.
10. Kim J.J., Kim Y.S., Kumar V.; Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies; J Trace Elem Med Biol.; 2019; 54: 226-231. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.05.003>.
11. Рыбьянова 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; 239 (3): 198-204. <https://doi.org/10.31588/2413-4201-1883-239-3-198-205>.
12. Tazitdinova R. M., Beisenova R. R., Fakhrudanova B.; Change of hematological blood indicators with acute combined intoxication with zinc, copper and arsenic salts; Bulletin of the Karaganda university. Biology. Medicine. Geography Series; 2018; №3: 101-106.
13. Хантурин М.Р., Бейсенова Р.Р., Тайкина С.С., Асанхан А.; Изменения цитологических пока-

зателей крови при острой интоксикации цинком и медью и на фоне кровохлебки лекарственной; Вестн. Караганд. ун-та. Сер. Биология. Медицина. География; 2013; 2: 22–27.

14. Wang Y., Tang Y., Li Z., Hua Q., Wang L., Song X., et al.; Joint Toxicity of a Multi-Heavy Metal Mixture and Chemoprevention in Sprague Dawley Rats; *Int J Environ Res Public Health*; 2020 Feb 24; 17(4): 1451. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041451>.

15. Аюпова А. Р., Зиякаева К. Р., Каюмова А. Ф., Шамратова В.Г., Самоходова О.В., Фазлыяхметова М.Я.; Влияние медно-цинковой колчеданной руды на объемные характеристики лейкоцитов в эксперименте; *Современные проблемы науки и образования*; 2022; 5: 121. <https://doi.org/10.17513/spno.32136>.

16. Власова Н. В., Масыгутова Л. М., Аралбаев Х. Ф., Хайруллин Р.У., Иванова Р.Ш.; Изменения гематологических показателей у работников горнодобывающей промышленности; *Медицина труда и экология человека*; 2020; 3(23): 21-28. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2020-10303>.

17. Зиякаева К.Р., Каюмова А.Ф., Шамратова В.Г.; Дизрегуляторные сдвиги в системе красной крови при длительной интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой (экспериментальное исследование); *Медицина труда и экология человека*; 2021; 61(4): 224–230. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-4-224-230>.

18. Ильясова Р.Р., Саптаров Ю.Н., Князева О.А.; Определение ионов тяжёлых металлов методом атомно-абсорбционной спектрометрии в плазме крови при интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой; *Вестник Башкирского университета*; 2018; 2(23): 316–322.

19. Фаткуллин И.Р.; Оценка техногенных ресурсов горнорудных предприятий Республики Башкортостан; *Отчет по теме Л.1.2./93*; 2002; 10 (10): 229.

20. Забродский, П.Ф, Лим В.Г.; Иммунопатология при острых отравлениях спиртами и хлорированными углеводородами: монография: Саратов; 2012. - 341с.

21. Юшков Б.Г., Черешнев В.А.; Понятие нормы в физиологии (физиологические константы лабораторных животных) / Б. Г. Юшков, В. А. Черешнев: Екатеринбург; 2016. — 616 с.

22. Павлов Н. А., Надеждин С. В.; Реакции лейкоцитов крови крыс на растворимые и нерастворимые формы металлов в опытах *in vivo* и *in vitro*; *Региональные геосистемы*; 2010; 21:88-92.

23. Gukovskaya A. S., Zinchenko V. P.; Mechanisms of Receptor-Mediated Generation of Ionic Signals in Rat Thymocytes and Ehrlich Ascites Tumor Cells: Harwood Academic: Medical, Reference and Social Sc.; 1990. Vol.90. P. 94-98.

Авторы:

Никитина Альбина Рашитовна

Ассистент кафедры нормальной физиологии лечебного факультета

[nikitina.albinar@gmail.com](mailto:nikitina.albinar@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8186-8204>

Зиякаева Клара Рашитовна

Кандидат биологических наук

Доцент кафедры нормальной физиологии лечебного факультета

[klazia@yandex.ru](mailto:klazia@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3923-2736>

Каюмова Алия Фаритовна

Доктор медицинских наук, профессор

Заведующая кафедрой нормальной физиологии лечебного факультета

[norfiz@yandex.ru](mailto:norfiz@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1983-1392>

Шамратова Валентина Гусмановна

Доктор биологических наук

Профессор кафедры нормальной физиологии лечебного факультета

[distantshamratova@mail.ru](mailto:distantshamratova@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7633-4264>



ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Уфа, Российская Федерация

*A.R. Nikitina, K.R. Ziyakaeva, A.F. Kayumova, V.G. Shamratova*

## ASSESSMENT OF THE RHEOLOGICAL STATE OF BLOOD BY CORRELATION OF MORPHOLOGICAL AND QUANTITATIVE PARAMETERS OF LEUKOCYTES DURING INTOXICATION OF RATS WITH COPPER-ZINC PYRITE ORE

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

**Abstract.** Blood cells, along with performing specific functions, jointly control the rheological properties of blood. The role of erythrocytes and platelets in maintaining blood flow has been well studied, while the influence of leukocytes on the state of blood flow is given much less attention. At the same time, the size of leukocytes, the nucleus and the granularity of the cytoplasm contribute to the obstruction of blood flow in the capillaries, and an increase in their number can lead to a violation of rheology in the microcirculatory bed. Because of this, the establishment of links between the number of leukocytes and the volume in conditions of a significant increase in their number becomes of great importance, in particular when the body is intoxicated with heavy metal salts. The negative effects of exposure to natural salts of heavy metals on the body can also occur in people who come into contact with them at mining enterprises. **The purpose** of the study research was to study the relationship between the number and volume of leukocytes in the peripheral blood of rats exposed to copper-zinc pyrite ore. **Materials and methods.** The study was carried out on 60 non inbreeding male rats aged three-months (average weight  $210,5 \pm 10,5$  g). In accordance with the timing of exposure to copper-zinc pyrite ore, the rats were divided into several groups. Blood parameters were analyzed on a hematological analyzer Vet Exigo 19 (Sweden). **Results.** From the first stage of the experiment (from the 20th day), an increase in the number was observed, and from the 30th day — and the volume of leukocytes. The increase in the content of granulocytes and monocytes continued in the subsequent periods of the experiment, while the volume of cells decreased slightly, approaching the initial level. Correlation analysis revealed positive correlations of quantitative and corpuscular parameters of granulocytes and monocytes on the 30th day and negative - granulocytes on the 45th day. The formation of negative reciprocal relations obviously reflects the action of regulatory mechanisms aimed at maintaining an optimal balance between the number and corpuscular volume of leukocytes.

**Keywords:** rats, copper-zinc pyrite ore, heavy metals, leukocytes, cell volume, number of leukocytes

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Albina R. Nikitina

nikitina.albinar@gmail.com

Received 22.09.2023

For citation:

Nikitina A.R., Ziyakaeva K.R., Kayumova A.F., Shamratova V.G. Assessment of the rheological state of blood by correlation of morphological and quantitative parameters of leukocytes during intoxication of rats with copper-zinc pyrite ore. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 1, pp. 22–32. DOI:10.22138/2500-0918-2024-21-1-22-32 (In Russ)

### REFERENCES

1. Redchits E.G., Parfenov A.S.; Rheological properties of leukocytes and their participation in blood

microcirculation; *Gematologiya i transfuziologiya*; 1989; 12: 40-45 (in Russian).

2. Lebedev K.A., Ponyakina I.D.; Physiological principles of correction of the immune system in inflammatory processes; *Fiziologiya cheloveka*; 1997; 2: 124-131 (in Russian).

3. Matyushichev V.V., Shamratova V.G., Muzafarova D.A.; Study of the ratio of the number and volume of erythrocytes and leukocytes in human blood; *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I. M. Sechenova*; 2000; 4: 427-431 (in Russian).

4. Tukin V. N., Fedorova M. Z.; Age and gender features of changes in the geometric profile and rigidity of leukocyte membranes; *Regional'nye geosistemy*; 2011; 15 (110). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozrastnye-i-polovye-osobennosti-izmeneniy-geometricheskogo-profilya-i-zhestkosti-membran-leykotsitov> (date of the application: 29.08.2023) (in Russian).

5. Sharafutdinova L. A., Zamula Yu. S., Khismatullina Z. R.; Structural and biomechanical characteristics of blood neutrophils under the influence of titanium dioxide nanoparticles (study using atomic force microscopy); *Morfologiya*; 2018; 154(4): 40-45 (in Russian).

6. Hryntsova N., Hodorová I., Mikhaylik J., Romanyuk A.; A Response of the Pineal Gland in Sexually Mature Rats under Long-term Exposure to Heavy Metal Salts; *Prague Med Rep.*; 2022; 123(4): 225-242. <https://doi.org/10.14712/23362936.2022.21>.

7. Huat T.J., Camats-Perna J., Newcombe E.A.; Metal Toxicity Links to Alzheimer's Disease and Neuroinflammation; *J Mol Biol.*; 2019; 431(9): 1843-1868. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.01.018>.

8. Huang C.H., Hsieh C.Y., Wang C.W., Tu H.P., Chen S.C., Hung C.H., et al.; Associations and Interactions between Heavy Metals with White Blood Cell and Eosinophil Count; *Int J Med Sci.*; 2022 Jan; 19(2): 331-337. <https://doi.org/10.7150/ijms.68945>.

9. Fu Z., Xi S.; The effects of heavy metals on human metabolism; *Toxicol Mech Methods*; 2020 Mar; 30(3): 167-176. <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1701594>.

10. Kim J.J., Kim Y.S., Kumar V.; Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies; *J Trace Elem Med Biol.*; 2019; 54: 226-231. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.05.003>.

11. Ryb'yanov Zh.S., Derkho M.A. The correlation of the level of heavy metals with the number of leukocytes in the body of cows. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N. E. Baumana*. 2019; 6: 198-204 (in Russian). <https://doi.org/10.31588/2413-4201-1883-239-3-198-205>.

12. Tazitdinova R. M., Beisenova R. R., Fakhrudanova B.; Change of hematological blood indicators with acute combined intoxication with zinc, copper and arsenic salts; *Bulletin of the Karaganda university. Biology. Medicine. Geography Series*; 2018; №3: 101-106 (in Russian).

13. Khanturin M.R., Beysenova R.R., Taykina S.S., Asankhan A.; Changes in cytological parameters of blood in acute intoxication with zinc and copper and against the background of burnet officinalis; *Vestn. Karagand. un-ta. Ser. Biologiya. Meditsina. Geografiya*; 2013; 2: 22-27 (in Russian).

14. Wang Y., Tang Y., Li Z., Hua Q., Wang L., Song X., et al.; Joint Toxicity of a Multi-Heavy Metal Mixture and Chemoprevention in Sprague Dawley Rats; *Int J Environ Res Public Health*; 2020 Feb 24; 17(4): 1451. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041451>

15. Ayupova A. R., Ziyakaeva K. R., Kayumova A. F., Shamratova V.G., Samokhodova O.V., Fazlyakhmetova M.Ya.; The influence of copper-zinc pyrite ore on the volumetric characteristics of leukocytes in the experiment; *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022;5:121 (in Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.32136>

16. Vlasova N. V., Masyagutova L. M., Aralbaev Kh. F., Khayrullin R.U., Ivanova R.Sh.; Changes in hematological parameters in mining workers; *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*; 2020; 3(23): 21-28 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2020-10303>.

17. Ziyakaeva K.R., Kayumova A.F., Shamratova V.G.; Disregulatory shifts in the red blood system during prolonged intoxication with copper-zinc-pyrite ore (experimental study); *Med. truda i prom. Ekol.*; 2021; 61 (4): 224-230 (in Russian). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-4-224-230>

18. Il'yasova R.R., Saptarov Yu.N., Knyazeva O.A.; Determination of heavy metal ions by atomic absorption spectrometry in blood plasma during intoxication with copper-zinc pyrite ore; *Vestnik Bashkirskogo universiteta*; 2018; 2(23): 316-322 (in Russian).

19. Fatkullin I.R.; Assessment of technogenic resources of mining enterprises of the Republic of Bashkortostan; *Report on the topic L.1.2./93*; 2002; 10 (10): 229 (in Russian).

20. Zabrodskiy, P.F, Lim V.G.; Immunopathology in acute poisoning with alcohols and chlorinated hydrocarbons: monograph: Saratov; 2012. – Vol. 341 (in Russian).

21. Jushkov B.G., Chereshnev V.A.; The concept of norm in physiology (physiological constants of laboratory animals)/ B. G. Jushkov, V. A. Chereshnev: Ekaterinburg; 2016. — 616 p. (in Russian).

22. Pavlov N. A., Nadezhdin S. V.; Reactions of rat blood leukocytes to soluble and insoluble forms of metals in in vivo and in vitro experiments; Regional'nye geosistemy; 2010; 21: 88-92 (in Russian).

23. Gukovskaya A. S., Zinchenko V. P.; Mechanisms of Receptor-Mediated Generation of Ionic Signals in Rat Thymocytes and Ehrlich Ascites Tumor Cells: Harwood Academic: Medical, Reference and Social Sc.; 1990. Vol.90. P. 94-98.

Authors

Albina R. Nikitina

Assistant of the Department of Normal Physiology

[nikitina.albinar@gmail.com](mailto:nikitina.albinar@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8186-8204>

Klara R. Ziyakayeva

Candidate of Biological Sciences

Associate Professor of the Department of Normal Physiology

[klazia@yandex.ru](mailto:klazia@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3923-2736>

Aliya F. Kayumova

Doctor of Medical Sciences, Professor

Head of the Department of Normal Physiology

[norfiz@yandex.ru](mailto:norfiz@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1983-1392>

Valentina G. Shamratova

Doctor of Biological Sciences

Professor of the Department of Normal Physiology

[distantshamratova@mail.ru](mailto:distantshamratova@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7633-4264>

Bashkir State Medical University

Ufa, Russian Federation