



Научная статья

УДК 591.4:616.155.34

DOI: 10.37482/2687-1491-Z244

Оптические и морфометрические характеристики нейтрофилов крови крыс в условиях воздействия медно-цинковой колчеданной руды

Альбина Рашитовна Никитина* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8186-8204>

Клара Рашитовна Зиякаева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3923-2736>

Алия Фаритовна Каюмова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1983-1392>

Валентина Гусмановна Шамратова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7633-4264>

*Башкирский государственный медицинский университет
(Уфа, Россия)

Аннотация. Метод компьютерной морфометрии позволяет детально изучать как морфометрические особенности нейтрофилов, так и их оптические свойства. Показатель преломления компонентов цитоплазмы непосредственно зависит от ее гранулированности, наличия или отсутствия органелл и включений, а показатель преломления хроматина – от его структурной упорядоченности. С учетом этого морфометрические и оптические показатели можно использовать в качестве характеристик функциональной и метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов при воздействии неблагоприятных факторов среды на организм. **Целью** исследования явилось изучение морфометрических и оптических показателей нейтрофилов крыс на различных сроках интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой. **Материалы и методы.** В эксперименте использовались 68 нелинейных крыс-самцов 3–4-месячного возраста (средняя масса тела $210,5 \pm 10,5$ г), которые были разделены на контрольную и три опытных группы в зависимости от срока интоксикации рудой (20, 45 и 60 сут.). Морфометрические и оптические показатели нейтрофилов определялись методом компьютерной морфометрии с помощью комплекса автоматической микроскопии «Мекос-Ц2» (Россия) для анализа мазков, установленного на микроскопе AXIO Lab.A1 (ZEISS, Германия). **Результаты.** Во все сроки эксперимента происходило уменьшение общей площади клетки и площади цитоплазмы нейтрофилов на фоне снижения оптической плотности цитоплазмы и ядра. Зафиксированы статистически значимые отрицательные корреляции площади ядра и его оптической плотности на всем протяжении эксперимента. Снижение оптической плотности цитоплазмы нейтрофилов под влиянием руды свидетельствует об уменьшении количества гранул в цитоплазме, а ядра – об увеличении доли деконденсированного хроматина. Снижение оптической плотности цитоплазмы по всем спектральным компонентам, сочетающееся с уменьшением ее площади, обусловлено резким ослаблением функциональных возможностей нейтрофильных гранулоцитов под действием руды. Уменьшение оптической плотности ядер нейтрофилов, очевидно, связано с функциональной реорганизацией хроматина, с переходом факультативного гетерохроматина в эухроматин.

© Никитина А.Р., Зиякаева К.Р., Каюмова А.Ф., Шамратова В.Г., 2025

Ответственный за переписку: Альбина Рашитовна Никитина, адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3;
e-mail: nikitina.albinar@gmail.com

Ключевые слова: нейтрофилы периферической крови, площадь поверхности клетки, площадь цитоплазмы, площадь клеточного ядра, оптическая плотность цитоплазмы, оптическая плотность клеточного ядра, медно-цинковая колчеданная руда, крысы

Для цитирования: Оптические и морфометрические характеристики нейтрофилов крови крыс в условиях воздействия медно-цинковой колчеданной руды / А. Р. Никитина, К. Р. Зиякаева, А. Ф. Каюмова, В. Г. Шамратова // Журнал медико-биологических исследований. – 2025. – Т. 13, № 2. – С. 222-232. – DOI 10.37482/2687-1491-Z244.

Original article

Optical and Morphometric Parameters of Neutrophils in Rats Exposed to Copper-Zinc Pyrite Ore

Albina R. Nikitina* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8186-8204>

Klara R. Ziyakaeva* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3923-2736>

Aliya F. Kayumova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1983-1392>

Valentina G. Shamratova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7633-4264>

*Bashkir State Medical University
(Ufa, Russia)

Abstract. The method of computer morphometry allows us to study in detail both the morphometric features of neutrophils and their optical properties. The refractive index of cytoplasmic components directly depends on the cytoplasm's granularity and the presence or absence of organelles and inclusions, while the refractive index of chromatin depends on its structural ordering. Considering this, morphometric and optical parameters can serve as markers of the functional and metabolic activity of neutrophilic leukocytes when exposed to adverse environmental factors. The **purpose** of the research was to investigate the morphometric and optical characteristics of rat neutrophils at different stages of exposure to copper-zinc pyrite ore. **Materials and methods.** The experiment involved 68 nonlinear male rats aged 3–4 months (mean weight 210.5 ± 10.5 g), which were divided into the control and 3 experimental groups based on the duration of exposure to the ore (20, 45 and 60 days). Morphometric and optical parameters of neutrophils were determined by computer morphometry using the MECOS-C2 automatic microscopy complex (Russia) for smear analysis installed on the AXIO Lab.A1 microscope (ZEISS, Germany). **Results.** During all stages of the experiment, the total cell area and the cytoplasmic area of neutrophils was decreasing along with the optical density of the cytoplasm and nucleus. Statistically significant negative correlations between the area and optical density of the nucleus were recorded throughout the experiment. The decreased optical density of the neutrophil cytoplasm under the influence of ore indicates a declining number of granules in the cytoplasm, while the decreased optical density of the nucleus indicates a growing proportion of decondensed chromatin. The reduction in cytoplasm optical density in all spectral components, combined with a decrease in cytoplasmic area, is due to a sharp weakening of the functional capabilities of neutrophil granulocytes

Corresponding author: Albina Nikitina, address: ul. Lenina 3, Ufa, 450008, Russia; e-mail: nikitina.albinar@gmail.com

under the action of ore. The reduction in the optical density of neutrophil nuclei is, apparently, associated with the functional reorganization of chromatin, i.e. with the conversion of facultative heterochromatin into euchromatin.

Keywords: *peripheral blood neutrophils, cell surface area, cytoplasmic area, nucleus area, cytoplasm optical density, optical density of the cell nucleus, copper-zinc pyrite ore, rats*

For citation: Nikitina A.R., Ziyakaeva K.R., Kayumova A.F., Shamratova V.G. Optical and Morphometric Parameters of Neutrophils in Rats Exposed to Copper-Zinc Pyrite Ore. *Journal of Medical and Biological Research*, 2025, vol. 13, no. 2, pp. 222–232. DOI: 10.37482/2687-1491-Z244

Нейтрофильные гранулоциты составляют самую большую часть циркулирующих лейкоцитов [1]. Зрелые нейтрофилы первыми выбрасываются в кровоток и мигрируют в очаг воспаления [2]. В процессе миграции происходит активация нейтрофилов, выражающаяся в мобилизации азурофильных гранул с выделением в ходе экзоцитоза ряда ферментов [3]. Благодаря способности к фагоцитозу и наличию мощных бактерицидных и цитотоксических продуктов нейтрофилы представляют собой неспецифический компонент защиты организма, являясь участниками местных иммунных реакций [1, 4].

Морфологически реактивность лейкоцитов выражается в изменении общей площади клеток и площадей отдельных компонентов. В настоящее время благодаря значительному расширению методов лабораторных исследований и внедрению новых технологий появилась возможность детального изучения морфометрических и морфологических особенностей нейтрофилов и их оптических характеристик. С помощью метода компьютерной морфометрии можно определить показатель преломления компонентов клетки, который непосредственно зависит от концентрации, химического состава, агрегатного состояния внутриклеточного вещества, наличия или отсутствия в клетке органелл и включений [4]. Изучение изменений оптических свойств ядерного хроматина, обусловленных его конформационными превращениями, позволяет количественно и качественно анализировать его структурную упорядоченность и динамику, а также оценивать метаболическое

и физиологическое состояние клеток в целом [5–7]. Так, средняя оптическая плотность ядра является параметром, который может указывать на уровень конденсации хроматина и степень его биологической активности [8]. В свою очередь, показатель преломления цитоплазмы, отражающий ее гранулированность в нейтрофилах, можно использовать в качестве характеристики функциональной активности клеток людей и лабораторных животных, что определяет значимость исследований, направленных на его изучение [9].

Изменение морфометрических параметров нейтрофильных гранулоцитов при различных патологических состояниях в организме обуславливает возрастание гетерогенности их популяции [1]. Фенотипические особенности состава нейтрофилов определяются стадией и степенью тяжести патологического процесса и могут иметь значение при диагностике и терапии патологии [10].

Целью работы явилось изучение морфометрических и оптических характеристик нейтрофилов крыс на различных сроках интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой (МЦКР).

Материалы и методы. Исследование влияния МЦКР на гематологические параметры проведено на 68 белых нелинейных крысах-самцах в возрасте 3–4 мес. с массой тела $210,5 \pm 10,5$ г. Они содержались в стандартных клетках ($n = 6$) со свободным доступом к питью и еде при средней температуре воздуха в виварии 24 ± 2 °C в соответствии с СП 2.2.1.3218. Продолжительность опыта составила 60 сут. В зависимости от срока интоксикации МЦКР

были сформированы 4 группы: контрольная и три опытные. Животным опытных групп в течение 20, 45 и 60 сут. перорально вводилась водная суспензия руды (доза 0,6 г/кг массы тела), образец которой был предоставлен Учалинским горно-обогатительным комбинатом [11]. Взятие периферической крови из хвостовой вены и эвтаназия животных путем декапитации проводились под эфирным наркозом [11]. В ходе эксперимента соблюдались принципы гуманного отношения к лабораторным животным в соответствии с «Международной рекомендацией по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» (Женева, 1985) и директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Башкирского государственного университета (протокол № 5 от 13.09.2017).

Морфометрические параметры (площадь клетки, цитоплазмы и ядра) нейтрофилов определялись методом компьютерной морфометрии в мазках периферической крови, окрашенных по методу Романовского–Гимзы, с помощью комплекса автоматической микроскопии «Мекос-Ц2» (Россия), установленного на микроскопе AXIO Lab.A1 (ZEISS, Германия). При просмотре мазков крови для подсчета лейкоцитарной формулы визуально определялись типы лейкоцитов, создавалась база их изображений и после сортировки осуществлялась передача данных в MS Excel (Microsoft, США). На основе вычисления площади 200 клеток в каждом образце строились гистограммы распределения, которые позволили учитывать не только средние значения показателей, но и параметры распределения, а также соотношение клеток разного размера.

Для анализа цитологических изображений лейкоцитов проводилась оценка цитологических мазков. С этой целью измерялись показатели удельной оптической плотности (УОП) цитоплазмы и ядра нейтрофилов в трех спек-

тральных диапазонах видеокамеры: синем (УОПС), зеленом (УОПЗ), красном (УОПК). Каждому спектральному диапазону оптической плотности соответствовала своя область поглощения [12]. Окраска вещества определялась цветом тех лучей, которое оно пропускало.

Интегральная оптическая плотность цитоплазмы, зависящая от интенсивности окраски цитоплазмы и ее размеров, рассчитывалась по формуле $ИОП = УСОП \cdot S_{ц} / S_{к}$, где УСОП – удельная суммарная оптическая плотность, у. е., $УСОП = УОПК + УОПЗ + УОПС$; $S_{к}$ – площадь клетки (нейтрофила), $мкм^2$; $S_{ц}$ – площадь цитоплазмы нейтрофила, $мкм^2$, $S_{ц} = S_{к} - S_{я}$ ($S_{я}$ – площадь ядра нейтрофила, $мкм^2$).

Полученные данные обрабатывались с использованием пакета статистических программ Statistica 12 (StatSoft, США). Для оценки статистической значимости различий выборок использовались непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, рассчитывались медианы и интерквартильные размахи – $Me [Q_1; Q_3]$. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ для обоих критериев. Оценка связи между параметрами осуществлялась с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r ; $p < 0,05$).

Результаты. На рис. 1, см. с. 226 приведены размерные показатели зрелых нейтрофильных гранулоцитов периферической крови крыс в зависимости от срока интоксикации МЦКР. Из гистограммы видно, что общая площадь клетки сегментоядерных нейтрофилов в ходе эксперимента постепенно снижалась, при этом к 20-м суткам она оказалась на 6 % ниже ($p = 0,04$), чем в контрольной группе, к 45-м – на 5 % ($p = 0,04$), к 60-м – на 17 % ($p = 0,03$). Площадь цитоплазмы также уменьшилась: на 20-е сутки было зафиксировано значимое снижение на 33 % по сравнению с контролем ($p = 0,02$), на 45-е – на 10 % ($p = 0,04$) и на 60-е – на 28 % ($p = 0,03$). В то же время площадь ядра клетки достоверно не изменялась во все сроки воздействия МЦКР на организм крыс. При этом ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) к концу эксперимента возросло

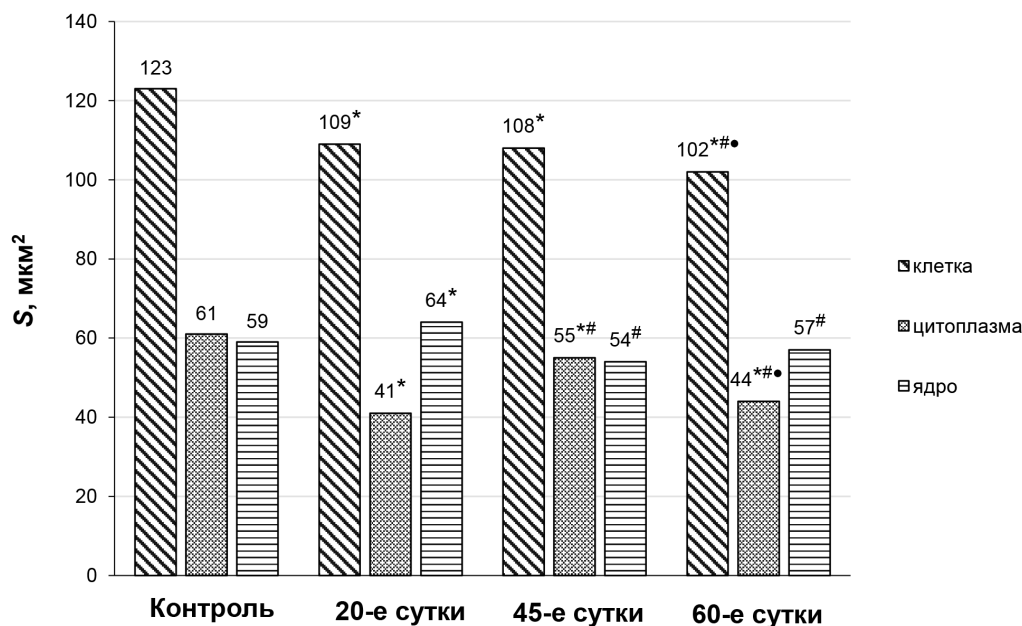


Рис. 1. Общая площадь и площади отдельных компонентов сегментоядерных нейтрофилов крыс под воздействием МЦКР (Me): *, #, • – здесь и далее установлены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия по отношению к контролю, 20-м и 45-м суткам соответственно

Fig. 1. Total cell area and areas of individual components of segmented neutrophils in rats under the influence of copper-zinc pyrite ore (Me): *, #, • – hereinafter, statistically significant ($p < 0.05$) differences were established from the control and day 20 and 45, respectively

на 35 % при $p = 0,02$ (ЯЦО в контроле составило 0,96 у. е., на 60-е сутки – 1,30 у. е.). Причиной изменения ЯЦО было снижение площади цитоплазмы.

Выявлено, что одновременно со снижением площади цитоплазмы клетки наблюдалось уменьшение УСОП, определяемое по повышению светопрозрачности, во все сроки эксперимента (по сравнению с контролем на 20-е сутки – на 48 % ($p = 0,02$), на 45-е сутки – на 44 % ($p = 0,04$) и на 60-е сутки – на 49 % ($p = 0,03$)) (см. таблицу). В ходе эксперимента отмечалось снижение оптической плотности ядра по всем спектральным диапазонам, что свидетельствует о преобразовании внутриядерной структуры клетки. Возрастание проницаемости ядра указывало на повышение степени его разрыхления под влиянием руды [8]. С учетом того, что изменения УОП

и площади клеточных структур отражают их функциональные модификации, представляет интерес изучение корреляций между этими параметрами. На рис. 2 представлены корреляции площади ядра с его УОП по всем спектральным диапазонам.

В контроле зафиксированы статистически значимые отрицательные корреляции площади ядра и УОПК, УОПЗ. Характер связи размерных и оптических свойств сохранялся в ходе эксперимента. При этом на 45-е и 60-е сутки отрицательные корреляции усиливались ($p < 0,05$), в то время как площадь ядра в ходе эксперимента не изменялась. Наблюдаемое при этом уменьшение УОП ядра по всем спектральным диапазонам свидетельствует об увеличении степени его разрыхления. Отрицательная корреляция УОП с площадью ядра указывает на то, что чем меньше оптическая плотность

Оптические показатели сегментоядерных нейтрофилов крыс, подвергнутых воздействию МЦКР, $Me [Q_1; Q_3]$, у. е.
Optical parameters of segmented neutrophils in rats exposed to copper-zinc pyrite ore, $Me [Q_1; Q_3]$, conventional units

Показатель	Контроль	20-е сутки	45-е сутки	60-е сутки
ИОП цитоплазмы	0,34 [0,23; 0,55]	0,16* [0,12; 0,21]	0,20# [0,18; 0,44]	0,15** [0,12; 0,18]
УОПК цитоплазмы	0,23 [0,17; 0,35]	0,14* [0,12; 0,20]	0,16 [0,13; 0,21]	0,12* [0,11; 0,16]
УОПЗ цитоплазмы	0,33 [0,26; 0,49]	0,16* [0,15; 0,30]	0,18* [0,16; 0,28]	0,16* [0,14; 0,19]
УОПС цитоплазмы	0,15 [0,11; 0,24]	0,07* [0,07; 0,18]	0,08 [0,05; 0,14]	0,07* [0,06; 0,08]
УСОП цитоплазмы	0,71 [0,54; 1,08]	0,37* [0,33; 0,67]	0,40* [0,37; 0,62]	0,36* [0,31; 0,43]
УОПК ядра	0,88 [0,69; 1,02]	0,47* [0,42; 0,49]	0,51* [0,44; 0,57]	0,52* [0,43; 0,58]
УОПЗ ядра	1,29 [0,98; 1,52]	0,38* [0,35; 0,42]	0,39* [0,32; 0,42]	0,47* [0,42; 0,54]
УОПС ядра	0,35 [0,23; 0,43]	0,08* [0,07; 0,09]	0,07* [0,06; 0,11]	0,10* [0,09; 0,12]

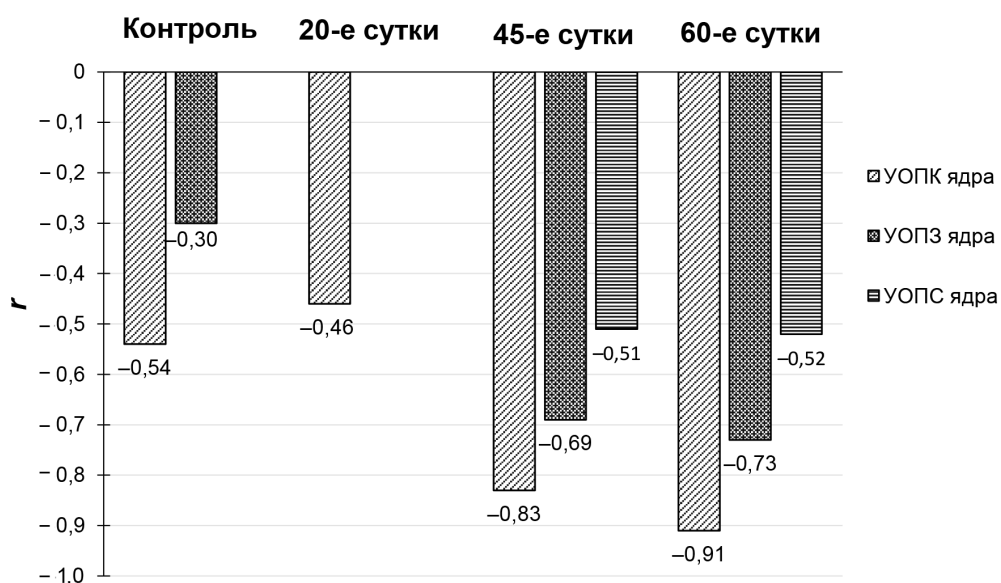


Рис. 2. Корреляционные связи между площадью и УОП ядра сегментоядерных нейтрофилов крыс, подвергнутых воздействию МЦКР (представлены только достоверные значения, $p < 0,05$)

Fig. 2. Correlations between the area and the specific optical density of the nucleus of segmented neutrophils in rats exposed to copper-zinc pyrite ore (only significant values are presented, $p < 0.05$)

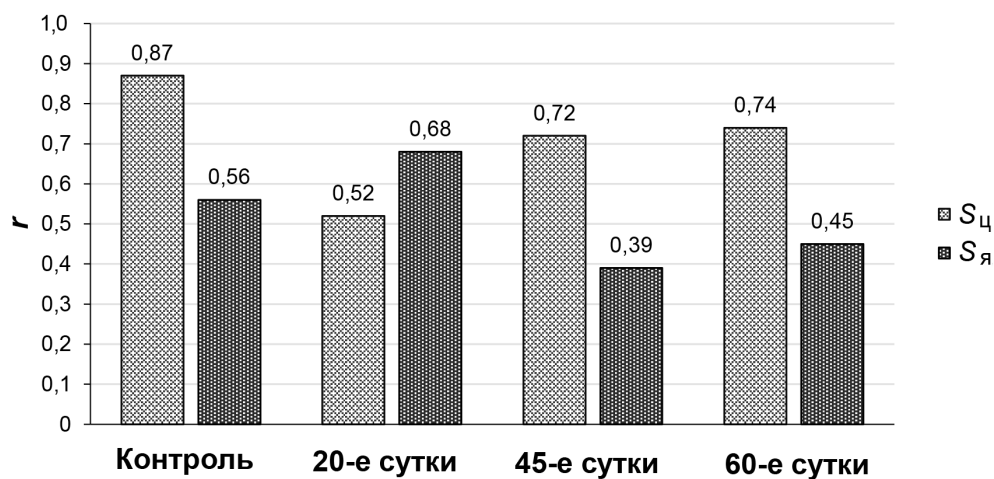


Рис. 3. Корреляционные связи между общей площадью клетки и площадями цитоплазмы и ядра сегментоядерных нейтрофилов крыс, подвергнутых воздействию МЦКР (представлены только достоверные значения, $p < 0,05$)

Fig. 3. Correlations between the total cell area and the cytoplasmic and nuclear areas of segmented neutrophils in rats exposed to copper-zinc pyrite ore (only significant values are presented, $p < 0.05$)

ядра и больше степень его разрыхления, тем большую площадь оно занимает. Эта тенденция усиливалась в ходе эксперимента.

Из рис. 3 видно, что как в контроле, так и в ходе эксперимента имели место положительные корреляции между площадями клетки и цитоплазмы, а также площадями клетки и ядра. Однако сила этих корреляций в разные сроки заметно варьировала. Так, на 20-е сутки тесная связь между площадями клетки и цитоплазмы ослабла по сравнению с контрольной группой ($r = 0,52$, $p = 0,03$ против $r = 0,87$, $p = 0,02$), но усилилась корреляция между площадями клетки и ядра ($r = 0,68$, $p = 0,02$ против $r = 0,56$, $p = 0,04$). На 45-е и 60-е сутки связи между площадями клетки и ее структур оказались несколько ниже, чем в исходном состоянии.

Обсуждение. Установлено, что во все сроки эксперимента происходило уменьшение общей площади нейтрофилов, которое было наиболее выражено на 60-е сутки. Анализ динамики ЯЦО позволил предположить, что причиной уменьшения общего размера нейтрофилов является снижение площади

цитоплазмы. Существенный вклад площади цитоплазмы в варьирование общей площади клетки подтверждает также изучение корреляции между площадью клетки и площадью цитоплазмы. Причем в контроле влияние площади цитоплазмы на размер клетки является максимальным, а в ходе эксперимента участие площади цитоплазмы выражено слабее, особенно на 20-е сутки. Уменьшение площади цитоплазмы могут вызывать разные причины, среди которых рядом авторов указывается изменение интенсивности экзоцитоза [9, 10]. Так, при его усилении происходит снижение площади цитоплазмы, сопровождающееся истощением ферментативного запаса клетки [9]. С другой стороны, уменьшение размеров клетки можно объяснить, по мнению Г.И. Козинца и соавт., тем, что при нарастании воспалительного процесса крупные нейтрофилы покидают кровоток и уходят в очаг воспаления, при этом в крови остаются клетки меньших размеров [13].

Изучение оптической плотности цитоплазмы, как известно, позволяет оценить степень

насыщенности клеток гранулами и, соответственно, функциональную активность цитоплазмы [12]. Наблюдаемое в ходе проведенного эксперимента снижение оптической плотности во всех спектральных диапазонах может свидетельствовать о вакуолизации цитоплазмы в гранулоцитах, усилении ее проницаемости и гидратации [12]. В то же время оптическая плотность зависит от содержания и размеров гранул в цитоплазме. Согласно полученным результатам, под влиянием МЦКР произошло уменьшение УОПС, что указывает на снижение количества гранул в цитоплазме. Поскольку в цитоплазме нейтрофилов преобладают азурофильные и специфические гранулы, основными компонентами которых являются миелопероксидаза и катионные протеины, можно прийти к заключению, что под влиянием МЦКР происходит потеря ферментативного запаса, приводящая к снижению функциональной активности клетки [9].

Значимым индикатором морфофункционального состояния клетки является клеточное ядро: его размер и форма могут меняться в различных условиях, в частности при старении клетки, патологических состояниях и изменении экспрессии генов [14]. При этом вариации ядерной морфологии клетки определяются, прежде всего, структурной модификацией хроматина. Информационным показателем, характеризующим степень конденсации хроматина, является оптическая плотность ядра [8]. Зафиксированное нами уменьшение оптической плотности ядра под воздействием МЦКР свидетельствует о деконденсации хроматина в ядре нейтрофилов. Структурная перестройка хроматина ядер нейтрофилов, очевидно, определяет адаптив-

ную реорганизацию клетки в соответствии с потребностями в синтезе РНК и белка в новых условиях жизнедеятельности. Так, известно, что адаптивные изменения клеточных реакций иммунной системы начинаются с изменения структурной упорядоченности хроматина [15]. Установленные нами достоверные отрицательные связи между площадью ядра клетки и его оптической плотностью подтверждают факт преобразования гетерохроматина в эухроматин и изменения физиологического состояния нейтрофилов под воздействием МЦКР.

Согласно современным представлениям, переход факультативного гетерохроматина в транскрипционно-компетентный эухроматин регулируется коровыми гистонами нуклеосом и метилированием ДНК, тем самым данные процессы могут рассматриваться как предпосылки для усиления матричной активности ДНК [5, 16].

Таким образом, под воздействием МЦКР наблюдаются изменения геометрических и оптических параметров нейтрофилов крыс. Снижение площади и оптической плотности цитоплазмы, свидетельствующее о дегрануляции нейтрофилов, указывает на развитие функциональной недостаточности ферментативного запаса клеток. Уменьшение оптической плотности ядра нейтрофила в ходе эксперимента, очевидно, связано с функциональной реорганизацией хроматина, переходом факультативного гетерохроматина в эухроматин. Этот факт можно расценивать как компенсаторно-приспособительную реакцию нейтрофильных лейкоцитов на воздействие экстремальных факторов среды, направленную на мобилизацию организма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов: Каюмова А.Ф., Никитина А.Р., Зиякаева К.Р. – концепция и дизайн исследования; Никитина А.Р., Зиякаева К.Р., Шамратова В.Г. – литературный поиск, обработка и анализ материала; Никитина А.Р. – статистическая обработка данных; Никитина А.Р., Шамратова В.Г. – анализ и интерпретация данных; Никитина А.Р., Зиякаева К.Р., Шамратова В.Г., Каюмова А.Ф. – написание и редактирование текста статьи.

Authors' contributions: A.F. Kayumova, A.R. Nikitina and K.R. Ziyakaeva developed the concept and design of the study; A.R. Nikitina, K.R. Ziyakaeva and V.G. Shamratova undertook literature search as well as processed and analysed the material; A.R. Nikitina performed statistical data processing; A.R. Nikitina and V.G. Shamratova analysed and interpreted the data; A.R. Nikitina, K.R. Ziyakaeva, V.G. Shamratova and A.F. Kayumova wrote and edited the manuscript.

Список литературы

1. Андрюков Б.Г., Богданова В.Д., Ляпун И.Н. Фенотипическая гетерогенность нейтрофилов: новые антимикробные характеристики и диагностические технологии // Гематология и трансфузиология. 2019. Т. 64, № 2. С. 211–221. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-211-221>
2. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Molecular and Cellular Mechanisms // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 22, № 4. P. 672–688. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00040703>
3. Owen C.A., Campbell M.A., Sannes P.L., Boukedes S.S., Campbell E.J. Cell Surface-Bound Elastase and Cathepsin G on Human Neutrophils: A Novel, Non-Oxidative Mechanism by Which Neutrophils Focus and Preserve Catalytic Activity of Serine Proteinases // J. Cell Biol. 1995. Vol. 131, № 3. P. 775–789. <https://doi.org/10.1083/jcb.131.3.775>
4. Василенко И.А., Никитин А.А., Малыченко Н.В., Иванюта И.А., Метелин В.Б., Агаджанян Б.Я. Цитометрия нейтрофилов в оценке эффективности комплексного лечения больных остеомиелитом нижней челюсти // Альм. клин. медицины. 2008. № 18. С. 63–68.
5. Гаспарян С.А., Попова О.С., Василенко И.А., Хрипунова А.А., Метелин В.Б. Оценка фенотипа интерфазных ядер лимфоцитов методом количественного фазового имиджинга (QPI) у пациенток с эндометриозными кистами яичников // Альм. клин. медицины. 2017. Т. 45, № 2. С. 109–117. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-109-117>
6. Heidarian A., Yousefi E., Somma J. Digital Image Analysis of Nuclear Morphometry in Thyroid Fine Needle Biopsies // J. Am. Soc. Cytopathol. 2017. Vol. 6, № 5. P. 76. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2017.06.189>
7. Toledo Hidalgo D., Diaz Rojas P.A., Torres Batista M., Sánchez Anta A. La densidad óptica nuclear como indicador diagnóstico en el carcinoma papilar de tiroides // Rev. Cubana Investig. Bioméd. 2020. Vol. 39, № 3. URL: <https://www.scienceopen.com/document?vid=6ec04930-2cf8-4434-bb75-5deaf6a9a23e> (дата обращения: 14.08.2024).
8. Колесник Е.А., Дерхо М.А., Ребезов М.Б. Функциональные морфоденситометрические параметры хроматина ядра и цитоплазмы эритробластов и эритроцитов птиц в постэмбриональном онтогенезе // Аграр. вестн. Урала. 2024. Т. 24, № 1. С. 59–85. <https://doi.org/10.32417/1997-4868-2024-24-01-59-85>
9. Федосенко С.В., Черногорюк Г.Э., Рослякова Е.П. Влияние тиотропия бромид на морфофункциональные свойства нейтрофилов и макрофагов бронхиального дерева при хронической обструктивной болезни легких стабильного течения // Пульмонология. 2010. № 5. С. 56–60. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-5-56-60>
10. Потапнев М.П., Гущина Л.М., Мороз Л.А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии // Иммунология. 2019. Т. 40, № 5. С. 84–96. <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-15009>
11. 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 пром. экология. 2021. Т. 61, № 4. С. 224–230. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-4-224-230>
12. Бондарь Т.П., Ишкова Н.М., Запорожцева О.И. Возможности компьютерной цитоморфометрии эозинофилов при эозинофилиях различного генеза // Саратов. науч.-мед. журн. 2010. Т. 6, № 1. С. 108–111.
13. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Шмаров Д.А., Боев С.Ф., Сазонов В.В. Клетки крови: современные технологии их анализа. М.: Триада-фарм, 2002. 535 с.

14. Арешидзе Д.А. Механизмы поддержания и изменений формы и размеров клеточного ядра (обзор) // Морфол. вед. 2022. Т. 30, № 3. С. 73–80. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30\(3\).670](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30(3).670)
15. Gasparotto M., Lee Y.-S., Palazzi A., Vacca M., Filippini F. Nuclear and Cytoplasmic Players in Mitochondria-Related CNS Disorders: Chromatin Modifications and Subcellular Trafficking // *Biomolecules*. 2022. Vol. 12, № 5. Art. № 625. <https://doi.org/10.3390/biom12050625>
16. Красикова А.В., Куликова Т.В. Распределение маркеров гетерохроматина в хромосомах типа ламповых щеток у птиц // *Генетика*. 2017. Т. 53, № 9. С. 1077–1085. <https://doi.org/10.7868/S0016675817090077>

References

1. Andryukov B.G., Bogdanova V.D., Lyapun I.N. Phenotypic Heterogeneity of Neutrophils: New Antimicrobial Characteristics and Diagnostic Technologies. *Gematologiya i transfuziologiya*, 2019, vol. 64, no. 2, pp. 211–221 (in Russ.). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-211-221>
2. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Molecular and Cellular Mechanisms. *Eur. Respir. J.*, 2003, vol. 22, no. 4, pp. 672–688. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00040703>
3. Owen C.A., Campbell M.A., Sannes P.L., Boukedes S.S., Campbell E.J. Cell Surface-Bound Elastase and Cathepsin G on Human Neutrophils: A Novel, Non-Oxidative Mechanism by Which Neutrophils Focus and Preserve Catalytic Activity of Serine Proteinases. *J. Cell Biol.*, 1995, vol. 131, no. 3, pp. 775–789. <https://doi.org/10.1083/jcb.131.3.775>
4. Vasilenko I.A., Nikitin A.A., Malychenko N.V., Ivanyuta I.A., Metelin V.B., Agadzhanian B.Ya. Tsitometriya neytrofilov v otsenke effektivnosti kompleksnogo lecheniya bol'nykh osteomielitom nizhney chelyusti [Cytometry of Neutrophils for Evaluation of Complex Treatment Efficiency in Patients with Mandibular Osteomyelitis]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*, 2008, no. 18, pp. 63–68.
5. Gasparyan S.A., Popova O.S., Vasilenko I.A., Khripunova A.A., Metelin V.B. Otsenka fenotipa interfaznykh yader limfotsitov metodom kolichestvennogo fazovogo imidzhinga (QPI) u patsientok s endometrioidnymi kistami yaichnikov [Evaluation of the Lymphocyte Interphase Nuclei Phenotype by Quantitative Phase Imaging (QPI) in Patients with Endometrial Ovarian Cysts]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*, 2017, vol. 45, no. 2, pp. 109–117. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-109-117>
6. Heidarian A., Yousefi E., Somma J. Digital Image Analysis of Nuclear Morphometry in Thyroid Fine Needle Biopsies. *J. Am. Soc. Cytopathol.*, 2017, vol. 6, no. 5, p. 76. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2017.06.189>
7. Toledo Hidalgo D., Diaz Rojas P.A., Torres Batista M., Sánchez Anta A. La densidad óptica nuclear como indicador diagnóstico en el carcinoma papilar de tiroides. *Rev. Cubana Investig. Bioméd.*, 2020, vol. 39, no. 3. Available at: <https://www.scienceopen.com/document?vid=6ec04930-2cf8-4434-bb75-5deaf6a9a23e> (accessed: 14 August 2024).
8. Kolesnik E.A., Derkho M.A., Rebezov M.B. Funktsional'nye morfodensitometricheskie parametry khromatina yadra i tsitoplazmy eritroblastov i eritrotsitov ptits v postembrional'nom ontogeneze [Functional Morpho-Densitometric Parameters of Chromatin of the Nucleus and Cytoplasm of Erythroblasts and Red Blood Cells of Birds in Postembryonic Ontogenesis]. *Agrar. Bull. Urals*, 2024, vol. 24, no. 1, pp. 59–85 (in Russ.). <https://doi.org/10.32417/1997-4868-2024-24-01-59-85>
9. Fedosenko S.V., Chernogoryuk G.E., Roslyakova E.P. Vliyanie tiotropiya bromida na morfofunktsional'nye svoystva neytrofilov i makrofagov bronkhial'nogo dereva pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh stabil'nogo techeniya [Influence of Tiotropium Bromide on Morphofunctional Properties of Neutrophils and Macrophages in the Airways of Patients with Stable Chronic Obstructive Lung Disease]. *Pul'monologiya*, 2010, no. 5, pp. 56–60. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-5-56-60>
10. Potapnev M.P., Gushchina L.M., Moroz L.A. Fenotipicheskaya i funktsional'naya geterogennost' subpopulyatsiy neytrofilov v norme i pri patologii [Phenotypic and Functional Heterogeneity of Neutrophil Subpopulations in Health and Disease]. *Immunologiya*, 2019, vol. 40, no. 5, pp. 84–96. <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-15009>
11. 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). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2021, vol. 61, no. 4, pp. 224–230 (in Russ.). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-4-224-230>
12. Bondar T.P., Ishkova N.M., Zaporozhtseva O.I. Computer Cytomorphometry of Eosinophiles at Eosinophilia of Different Genesis. *Saratov J. Med. Sci. Res.*, 2010, vol. 6, no. 1, pp. 108–111 (in Russ.).

13. Kozinets G.I., Pogorelov V.M., Shmarov D.A., Boev S.F., Sazonov V.V. *Kletki krovi: sovremennye tekhnologii ikh analiza* [Blood Cells: Modern Analysis Technologies]. Moscow, 2002. 535 p.

14. Areshidze D.A. Mechanisms of the Keeping and Change of Forms and Sizes of the Cell Nuclei (Review). *Morphol. Newsl.*, 2022, vol. 30, no. 3, pp. 73–80 (in Russ.). [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30\(3\).670](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30(3).670)

15. Gasparotto M., Lee Y.-S., Palazzi A., Vacca M., Filippini F. Nuclear and Cytoplasmatic Players in Mitochondria-Related CNS Disorders: Chromatin Modifications and Subcellular Trafficking. *Biomolecules*, 2022, vol. 12, no. 5. Art. no. 625. <https://doi.org/10.3390/biom12050625>

16. Krasikova A.V., Kulikova T.V. Distribution of Heterochromatin Markers in Lampbrush Chromosomes in Birds. *Russ. J. Genet.*, 2017, vol. 53, no. 9, pp. 1022–1029. <https://doi.org/10.1134/S1022795417090071>

Поступила в редакцию 25.10.2024 / Одобрена после рецензирования 29.01.2025 / Принята к публикации 31.01.2025.
Submitted 25 October 2024 / Approved after reviewing 29 January 2025 / Accepted for publication 31 January 2025.